



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2013
Cilt/Volume 51
Sayı/Issue
Aralık/December 4

www.hasekidergisi.com



Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan Hastalarda Akut Atağın Şiddeti ile Ürik Asit ve Ürik Asit Kreatinin Oranı Arasındaki İlişki

The Relationship of Acute Exacerbation Severity with Uric Acid and Uric Acid to Creatinine Ratio in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Sinem Özbay Özyılmaz*, İsa Özyılmaz, Osman Akın Serdar*, Esra Uzaslan**

Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut atağında hipoksemi, sistemik inflamasyon gibi nedenler ile birçok sistemik etkiler meydana gelmektedir. Bu çalışmanın amacı, KOAH akut atak ile hastaneye başvuran hastaların ürik asit, ürik asit kreatinin oranının araştırılmasıdır.

Yöntemler: Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine, Mayıs 2011 ile Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran ve GOLD Tanı ve Tedavi Rehberi kriterlerine göre KOAH tanısı alan, KOAH akut ataklı olgularda ürik asit düzeyleri ve ürik asit kreatinin oranının araştırıldığı 25 hasta alındı. Hastaların arteriyel kan gazları hafif, orta, ileri derece hipoksemi olarak üç gruba ayrıldı.

Bulgular: Arteriyel kan gazı parametrelerinde hipoksemi sınıflamasına göre olguların sırasıyla ürik asit ve ürik asit/kreatinin ortalama değerleri hafif derece hipoksemiye sahip olanlarda 5.7 ± 2.09 mg/dl ve 7.32 ± 3.0 ; orta derece hipoksemiye sahip olanlarda 6.4 ± 2.1 mg/dl ve 7.01 ± 2.9 ; ileri derecede hipoksemiye sahip olanlarda 6.7 ± 2.0 mg/dl ve 9.1 ± 1.8 olarak saptandı. Üç gruptaki ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamasına (sırasıyla $p=0.97$ ve 0.76) rağmen, hipoksemi değerlerinin artması ile ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerlerinin yükseldiği görüldü.

Sonuç: Sistemik bir hastalık olan KOAH'ın akut alevlenme döneminde hipoksemi arttıkça ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranının istatistiksel olarak etkilenmediği fakat hipoksemi değerlerinin artması ile ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerlerinin yükseldiği görülmüştür. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 147-50*)

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alevlenme, ürik asit, ürik asit kreatinin oranı

Abstract

Aim: Acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may result in a lot of systemic consequences due to hypoxemia and systemic inflammation. We investigated uric acid levels and uric acid to creatinine ratio in COPD patients developing acute exacerbation.

Methods: We included 25 patients who had been admitted with acute exacerbation of COPD according to the GOLD diagnosis and treatment guidelines between May and December 2011. Uric acid and creatinine levels were recorded from blood samples of the patients.

Results: Average uric acid and uric acid to creatinine ratio values were 5.7 ± 2.09 mg/dl and 7.32 ± 3.0 in patients with mild hypoxemia, 6.4 ± 2.1 mg/dl and 7.01 ± 2.9 in those with moderate hypoxemia, and 6.7 ± 2.0 mg/dl and 9.1 ± 1.8 in those with severe hypoxemia, respectively. While no statistically significant correlation was found between uric acid levels and uric acid to creatinine ratio in the three groups ($p=0.97$, $p=0.76$, respectively), these values were found to increase along with increasing severity of hypoxemia.

Conclusion: Uric acid levels and the ratio of uric acid to creatinine remained unchanged while severity of hypoxemia increased during acute exacerbations of COPD, however, these values were found to increase with increasing severity of hypoxemia. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 147-50*)

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, uric acid, uric acid/creatinine ratio

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İsa Özyılmaz

Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye. Tel.: +90 212 692 20 00 E-posta: isaoyilmaz@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 01 Şubat 2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04 Mart 2013

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital, published by Galenos Publishing.

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), başta sigara olmak üzere akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara anormal kronik inflamatuvar cevabına bağlı tamamen geri dönüşümü olmayan hava akımı kısıtlaması ve tekrarlayan akut alevlenmeler ile karakterize bir hastalıktır. Zaman içinde ventilasyonun ve kan akımının dengesiz dağılımına bağlı olarak gelişen hipoksemi, özellikle alevlenmeler esnasında şiddetlenir (1).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, KOAH'ın sistemik etkiler olarak adlandırılan akciğer dışı bulgularının olduğu tanımlanmıştır. Bu etkilerin bilinmesi, hastalığın tedavisi ve izlenmesinde veya yönetiminde prognostik öneme sahiptir (2). Serum ürik asit (ÜA) düzeyi pürin katabolizmasının son ürünüdür ve hipoksemiye neden olan durumlar pürin yıkılımının tetikleyicisidir. Renal fonksiyonlara bağlı olası serum ÜA seviyesi değişikliklerinin etkisini nötralize etmek için kreatinine oranlanarak düzeltme yapıldığında elde edilen ÜA/Kreatinin (ÜA/Kr) oranı hipoksiye bağlı anaerobik değişiklikleri göstermede ÜA seviyesinden daha duyarlıdır. ÜA/Kreatinin oranının KOAH, siyanotik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, pulmoner tromboembolizm gibi hipoksemiye ortaya çıkaran hastalıklarda artmış olduğu gösterilmiştir (3,4). Bu çalışmanın amacı, KOAH'lı hastalarda akut atağın şiddeti ile ürik asit ve ürik asit kreatinin oranı arasındaki ilişki araştırmaktır.

Yöntemler

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne, Mayıs 2011 ile Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran ve GOLD Tanı ve Tedavi Rehberi kriterlerine göre KOAH tanısı alan 25 KOAH akut ataklı hasta alındı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28 Haziran 2011 tarihinde 2011-14/14 karar numarası ile onaylanmıştır. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Serum ürik asit seviyesini etkileyebilecek hastalığı olan (malignite, hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enzim eksikliği, kronik böbrek yetmezliği, gut, psoriasis), ilaç kullanan (salisilat, tiyazid grubu diüretikler, allopürinol, sitotoksik ilaçlar, etambutol ve pirazinamid vs), alkol tüketen, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayı kabul etmeyen olgular çalışmadan dışlandı.

Hastalar KOAH yönünden anamnez, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi, arter kan gazı (AKG) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile değerlendirildi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi olan ve CRP düzeyi normal değerlerin üst sınırından yüksek olan hastalar servise yatırılarak izlendi. Hastaların boy, kilo ölçümleri yapılarak kg/boy² (kg/m²) formülüyle beden kitle indeksleri hesaplandı. Olguların AKG'si yatışlarının 1. günü içinde en az 30 dakika oda havası solurken, radial arterinden heparinli enjektör ile 2

cc kan alınarak, otuz dakika içinde NOVA Biomedical Stat Profile Critical Care Xpress kan gazı cihazı ile değerlendirildi. Olgulara AKG parametrelerindeki PaO₂ değerlerine göre hipoksemi sınıflaması yapıldı. Arteriyel parsiyel oksijen basıncı 60 ile 80 mmHg arasında olanlar hafif derecede hipoksemi, 40 ile 59 mmHg arasında olanlar orta derecede hipoksemi, 40 mmHg'nin altında olanlar ise ileri derecede hipoksemi olarak kabul edildi (5). Olguların yine yatışının 1. gününde alınan 2 cc'lik venöz kanda, serum ürik asit ve kreatinin ölçümleri yapıldı. Tüm olguların serum ürik asit kreatinin oranı hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde, Windows için SPSS 11.5 sürümü paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanıldı. Değerler ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Sonuçlar %95 güven aralığında verildi ve p<0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma akut alevlenme nedeniyle yatışı yapılan toplam 25 KOAH'lı olgu üzerinden yapıldı. Olguların demografik özellikleri, ürik asit ve ÜA/Kr değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Arteriyel kan gazı parametreleri ve doku oksijen satürasyon değerleri Tablo 1'de açıklanmıştır.

Arteriyel parsiyel oksijen basıncı sınıflamasına göre hafif derecede hipoksemiye sahip olan 11, orta derecede hipoksemiye sahip olan 11, ileri derecede hipoksemiye sahip olan 3 olgu bulundu. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂'si 60-80 mmHg arasındaki olguların ürik asit ve asit/kreatinin değerleri sırasıyla ortalama 5.72±2.09 mg/dl,

Tablo 1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve arteriyel kan gazı ölçümlerinin dağılımı

	En alt-En üst	Ortalama±SS†
Yaş (yıl)	52-82	67.7±8.8
Cinsiyet (E/K)		22/3
VKİ *(kg/m ²)	18.3-36.7	27.4±5.4
Ürik asit (mg/dl)	3.6-9.7	6.1±2.0
Ürik asit/Kreatinin	2.5-14.5	7.38±2.85
pH≠	7.27-7.44	7.38±0.04
PaCO ₂ (mmHg)†	34-68	48.77±11.41
PaO ₂ (mmHg)‡	31.6-80	57.31±12.30
SaO ₂ (%)§	72-96	88±6.83

*: Vücut kitle indeksi, †: Standart sapma, ≠: Kan asit-baz sabiti, ‡: Arteriyel kan parsiyel karbondioksit basıncı, §: Arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı, §: Kan oksijen satürasyonu yüzdesi

Tablo 2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların serum ürik asit, ürik asit/kreatinin oranı ve PaO₂ arasındaki ilişki

Hipoksemi derecesi (PaO ₂ *) (mmHg)	Olgu sayısı	En alt-En üst	Ürik asit düzeyi (mg/dl) Ortalama±SS†	En alt- En üst	Ürik asit/kreatinin Ortalama±SS†
60-80	11	1.9-7.4	5.72±2.09	2.7-14.5	7.32±3.00
40-59	11	3.6-10	6.42±2.18	2.5-12.5	7.01±2.90
<40	3	4.9-9	6.73±2.00	7-10.3	9.10±1.80
		p	0.97		0.76

One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. *: Arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı, †: Standart sapma

7.32±3.00 idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂'si 40-59 mmHg arasındaki olguların ürik asit ve asit/kreatinin değerleri sırasıyla ortalama 6.42±2.18 mg/dl, 7.01±2.90 idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂'si 40 mmHg altındaki olguların ürik asit ve asit/kreatinin değerleri sırasıyla ortalama 6.73±2.00 mg/dl, 9.10±1.80 idi. Üç gruptaki ortalama ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamasına (sırasıyla p=0.97 ve 0.76) rağmen, hipoksemi değerlerinin artması ile özellikle ürik asit düzeyleri ve ürik asit/kreatinin değerlerinin yükseldiği görüldü (Tablo 2).

Tartışma

İnsanlarda pürin yıkılımının son ürünü ÜA'dır ve ksantin dehidrogenaz enziminin katalize ettiği oksidasyon reaksiyonu sonucunda ksantinden oluşur (4). Hipoksik durumlarda, hücrenin oksijen ihtiyacı yetersiz kaldığından adenosin difosfattan (ADP) ATP oluşumu bozulur ve ATP ADP'ye indirgenir, ortamdaki adenosin monofosfat (AMP) miktarı artar. Bu durum pürin nükleotid yıkılım ara ürünlerinin (adenozin, inozin, hipoksantin, ksantin) ve pürin katabolizmasının son ürünü olan ÜA'nın salınımına neden olur (3,4).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan akut ataklı 48 hastada yapılan bir çalışmada, arter kan gazı parametrelerine göre akut atak ciddiyeti fazla olan hastalarda serum ÜA düzeyleri çok yüksek saptanmıştır. Bu hastalarda ciddi hava yolu kısıtlılığı, hipoksemi ve hiperkapni olduğu görülmüştür. KOAH akut atakta ürik asit ve hiperkapni arasında belirgin derecede yüksek korelasyon saptanmış ve KOAH akut ataktaki hiperkapnik hastalarda ve KOAH'ın ciddiyetini belirlemede serum ürik asit düzeylerinin iyi bir göstere olabileceği sonucuna varılmıştır (6).

Aida ve ark. genel toplumda yaptıkları bir çalışmada zorlu vital kapasite ve 1. saniyedeki zorlu ekspiryum kapasitesi değerlerinin serum ürik asit seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve bu değerler azaldıkça ürik asit seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (7). Dülger ve ark., KOAH akut atak ile gelen hipoksik hastalarda serum ürik asit düzeyinin yüksek

olduğunu ve bunun tedavi ile düştüğünü göstermişlerdir (8). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut atak tedavisinde kan gazı değerleri ve serum ürik asit değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır.

Çalışmalarda, hiperüriseminin çoğunlukla erkeklerde (%92) ve 50 yaşın üzerinde (%69) olduğu gösterilmiştir. Hiperürisemiye eşlik eden en sık hastalık hipertansiyon olmakla birlikte, KOAH'ın da eşlik ettiği saptanmıştır (8). Çalışmamızda da benzer olarak olguların büyük çoğunluğu erkek (%88) ve vakaların tümü 50 yaş üzerindeki hastalardan oluşmaktaydı. Serum ÜA düzeyinin tek başına hipoksemiye göstermedeki etkinliği renal fonksiyonlardan etkilenmesinden dolayı negatif özellik oluşturmaktadır. Hipoksemik hastaların şiddetini ve mortalitesini belirlemede ÜA kullanımına göre ÜA/Kr oranını kullanmanın daha yararlı olacağı gösterilmiştir (9,10). Saito ve ark. 18 uyku apne sendromu olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada ÜA/Kr oranının uyku apne ile ilişkili doku hipoksisini gösteren iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (11). Kadowaki ve ark. restriktif akciğer hastalığı olup invazif olmayan aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) ile tedavi edilen hastaların ÜA seviyelerindeki değişikliği araştırmışlar ve %62'sinde (18/29) ÜA/Kr oranının NIPPV tedavisinden sonra azaldığını saptamışlardır. Serum ÜA/Kr seviyelerinde azalma olan hastalar azalma olmayanlarla karşılaştırıldığında, ilk grupta çok daha az hastada kronik solunum yetmezliği alevlenmesi görülmüştür. Bu nedenle ÜA seviyelerinin kronik solunum yetmezliği alevlenmesi olan ve NIPPV tedavisi alan hastalarda faydalı bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (12).

KOAH akut atakta hipoksemimin ÜA düzeyine olan etkisi, son zamanlardaki çalışmalarda artarak daha çok değerlendirilmiştir. Birçok çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırılmış KOAH akut ataktaki hastalarda serum ÜA seviyelerinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (13,14). Güler ve ark. KOAH akut ataktaki hastaların kesim değeri olarak PaO₂ değerini 60 ve PaCO₂ değerini 45 kabul ettikleri bir çalışmada ürik asit düzeyi ile hipoksemi ve hiperkarbisi olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (6). Yine aynı çalışmada KOAH

akut atak ve stabil KOAH'lı hastalarda ÜA ve ÜA/Kr oranı karşılaştırılmış, atak sırasındaki hastalarda bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.

Mateos ve ark. KOAH akut ataktaki hastaların şiddeti ile serum ÜA düzeyleri arasında ilişki olduğunu belirtmiştir (14). Bu çalışmayı destekler şekilde bizim çalışmamızda da hipoksemi sınıflandırılmasına göre hipoksemi arttıkça ÜA ve ÜA/Kr değerlerinin yükseldiği görülmüştür.

Sonuç olarak, KOAH'ın akut alevlenme döneminde hipoksemi arttıkça ÜA ve ÜA/Kr oranının istatistiksel olarak etkilenmediği fakat hipoksemi değerlerinin artması ile ürik asit ve ÜA/Kr değerlerinin yükseldiği görülmüştür.

Kaynaklar

1. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
2. Agustí AGN, Noguera A, Saucedo J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
3. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Shum C. Serum uric acid to creatinine ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2007;185:21-4.
4. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (Updated 2006). http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf
5. Acıcan T. Arter Kan Gazları. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3:160-75.
6. Güler A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile tiroid hormonları ve ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2008.
7. Aida Y, Shibata Y, Osaka D, et al. The relationship between serum uric acid and spirometric values in participants in a health check: the Takahata study. *Int J Med Sci* 2011;8:470-8.
8. Dülger H, Uzun K, Özbay B, ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hipoksi göstergesi olarak serum ürik asit düzeyi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2003;1:1-4.
9. Fuso L, Incalzi RA, Pistrelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98:272-7.
10. Cengiz K, Özer O. Pürin ve pirimidin metabolizma bozuklukları içinde: Sağlık Y, (editör). 3. Baskı. İç Hastalıkları Prensipieri. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2004;2268-71.
11. Saito H, Nishimura M, Shibuya E, et al. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 2002;122;1686-94.
12. Kadowaki T, Hamada H, Yokoyama A, et al. Significance of serum uric acid in patients with chronic respiratory failure treated with non-invasive positive pressure ventilation. *Intern Med* 2007;69:1-7.
13. Gosker HR, Bast A, Haenen GR, et al. Altered antioxidant status in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Respir Med* 2005;99:118-25.
14. Mateos FA, Gomez PF, Puig JG, Jimenez ML, Ramos TH, Mantilla JG. Enhanced adenine nucleotide degradation in chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen therapy. *Adv Exp Med Biol* 1989;253:333-8.



Kan Kültüründe Üreyen İzolatların Dağılım ve Antibiyotik Duyarlılık Profiline İncelenmesi

The Evaluation of the Distribution and Antimicrobial Susceptibility Profile of the Strains Isolated from Blood Cultures

Gülfem Ece

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

Özet

Amaç: Ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte invazif girişim ve immünsupresif tedavi gibi nedenler enfeksiyon riskini artırmıştır. Enfeksiyon hastalıklarının etkin tedavisinde kültür sonuçlarının önemi büyüktür. Çalışmamızda yeni kurulan hastanemizde kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımının ve antimikrobiyal duyarlılık profillerinin ortaya konması amaçlandı.

Yöntem: Hastanemizin çeşitli birimlerinden laboratuvara gönderilen kan örnekleri BacTAlert (Biomerieux, Fransa) kan kültür sistemi ile incelendi. Üreyen izolatların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları otomatize Vitek version 2.0 (Biomerieux, Fransa) ile çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 187 izolatın 52 (%27.82)'sinin Gram negatif bakteri, 133 (%71.12)'ünün Gram pozitif bakteri ve ikisinin de (%1.06) *C. albicans* olduğu saptandı. Gram negatif izolatların %35'i *A. baumannii*. Gram pozitif izolatların %91'i Metisiline dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS) idi. Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenem direnci görülmedi. Gram pozitif izolatlarda glikopeptid direnci saptanmadı. *K. pneumoniae* izolatlarında ESBL oranı %74 *E. coli* izolatlarında ise %66.7 idi. *A. baumannii* izolatlarında %66.7 oranında karbapenem direnci gözlenirken, *P. aeruginosa* suşlarında bu oran %25 olarak bulundu.

Sonuç: Çeşitli çalışmalarda kan kültürü üreme sonuçları ve antibiyotik duyarlılıkları farklılık göstermektedir. Bölgesel verilerin değişkenliği ve zaman içerisindeki değişimler nedeniyle yeni kurulan merkeze ait veriler klinisyene başlanacak ampirik tedavi için yol gösterici olacaktır. Yeni kurulan merkezler bu verilerini belgelemeli ve takiplerini düzenli olarak yapmalıdır. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 151-6*)

Anahtar Kelimeler: Kan kültürü, bakteriyemi, gram pozitif izolat, gram negatif izolat

Abstract

Aim: Due to extended life span, invasive procedures, immunosuppressive treatments and surgical procedures have increased the risk of infection risk. Blood cultures are essential in reducing mortality. The aim of our study was to evaluate the distribution and antimicrobial susceptibility profile of the strains isolated from blood cultures at our recently established hospital.

Methods: The blood cultures sent to the Microbiology Department between 30 May 2012 and 29 January 2013 were evaluated by BacT/alert (Biomerieux, France) system. The identification and antimicrobial susceptibility testing were done using automated Vitek version 2.0 (Biomerieux, France).

Results: A total of 187 isolates were included. They consisted of 52 (27.8%) gram-negative bacteria, 133 (71.1%) gram-positive bacteria and two (1.06%) *C. albicans*. The most frequent gram-negative strain was *A. baumannii* (34.6%); and the most frequent gram-positive strain was MRCoNS. Carbapenem resistance was not detected among the members of the family Enterobacteriaceae. No glycopeptide resistance was detected in gram (+) isolates. 74% of *K. pneumoniae* strains and 66.7% of *E. coli* isolates were ESBL positive. 66.7% of *A. baumannii* strains and 25% of *P. aeruginosa* isolates were carbapenem-resistant.

Conclusion: Blood culture results and their antimicrobial susceptibility profiles vary according to different studies. The local data of our recently developed hospital may be important due to variation in data in different regions and time intervals. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 151-6*)

Key Words: Blood culture, bacteremia, gram-positive isolate, gram-negative isolate

Giriş

Günümüzde tıptaki gelişmelere paralel olarak ortalama yaşam süresinin artması hastane ve yoğun bakım tedavisi gerektiren hasta sayısında artışa neden olmuştur. Bununla birlikte tanı ve tedavi amaçlı uygulanan invazif girişimler, kanser cerrahisi ve organ nakli uygulamalarındaki artış, ve immünosupresif tedaviler; kan dolaşım sistemi enfeksiyonları için risk faktörüdür (1).

Kan kültürü bakteriyemilere yol açan mikroorganizmaların izole edilmesi amacıyla kullanılan önemli bir tanı yöntemidir. Bu sonuçların bilinmesi enfeksiyon ve sepsis gibi mortalitesi yüksek sendromlarla mücadelede şüphesiz en önemli basamaktır. Kültür sonuçları ayrıca ampirik tedaviye yol gösterici olması açısından önemlidir (2).

Çeşitli çalışmalarda kan kültürlerinde en sık izole edilen bakteriler Streptococcus pneumoniae, Enterococcus spp., Staphylococcus aureus, Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KNS), Escherichia coli ve diğer Enterobacteriaceae üyeleri, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. olarak bildirilmiştir (3).

Kan kültürü geleneksel yöntemlerle yapılabildiği gibi, teknolojiye gelişmeler sayesinde otomatize saptama sistemleri de devreye girmiş; mikroorganizmaların ve direnç profillerinin hızlı tespiti mümkün hale gelmiştir (4).

Çalışmamızda yeni kurulan Üniversite Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılım ve antimikrobiyal duyarlılık profillerinin ortaya konması amaçlandı.

Yöntemler

30.05.2012-29.01.2013 tarihleri arasında İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Hastanesi'nin çeşitli birimlerinden Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan örnekleri, BacTAlert (Biomerieux, Fransa) kan kültür sistemi ile incelendi. Negatif sinyal veren şişeler kanlı ağara pasaj yapılarak yalancı negatiflik açısından değerlendirildi. Pozitif sinyal veren şişelerden Gram boyası yapıldı ve koyun kanlı, Eosin metilen mavisi besiyerlerine pasajlar alınarak

aerop koşullarda 37° C'de inkübe edildi. Üreyen izolatların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları otomatize Vitek version 2.0 (Biomerieux, Fransa) ile çalışıldı. Üreme olan kontamine örnekler çalışma dışı tutuldu.

Bulgular

30.05.2012-29.01.2013 tarihleri arasında işleme alınan 2148 kan kültürünün 327 tanesinden pozitif sinyal alındı. Aynı kişiye ait olan 93 ve cilt florası ile kontamine olan 47 örnek (toplam 140 örnek) çalışma dışı tutuldu. Böylece hepsi farklı hastaya ait olan 187 izolat çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan toplam 187 izolatın 52 (%27.8)'sinin Gram negatif bakteri, 133 (%71.1)'ünün Gram pozitif bakteri ve ikisinin de (%1.06) *C. albicans* olduğu saptandı. Gram negatif izolatlar altı (%11.5) *S. marcescens*, 18 (%34.6) *A. baumannii*, 15 (%28.8) *K. pneumoniae*, dört (%7.6) *P. aeruginosa*, dokuz (%17.3) *E. coli*; Gram pozitif izolatlar ise 121 (%90.9) Metisilin dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS), altı *E. faecium* (%4.9), beş (%3.7) Metisilin Duyarlı *S. aureus* (MSSA), altı (%4.5) *E. faecium* ve bir *E. faecalis* (%0.7) olarak saptandı. Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenem direnci görülmedi. Gram pozitif izolatlarda glikopeptid direnci saptanmadı. *K. pneumoniae* izolatlarında ESBL (+)'lik oranı %74 olarak saptandı. Bu oran *E. coli* izolatlarında %66.7 olarak bulundu. *A. baumannii* izolatlarında %66.7 oranında karbapenem direnci gözlenirken; *P. aeruginosa* suşlarında bu oran %25 olarak bulundu. Gram (-) ve Gram (+) izolatların dağılımı Tablo 1 ve 2'de antibiyotik duyarlılıkları ise Tablo 3 ve Tablo 4'de gösterildi. Kan kültür izolatlarının bölümlere göre dağılımı Tablo 5'te gösterildi.

Tartışma

Bakteriyemiler hastanede kalış süresi ve maliyet üzerine getirdikleri olumsuz etkileri nedeniyle önemli sağlık problemidir. Çeşitli çalışmalarda bakteriyemilerde %20-50 oranlarında mortalite oranları bildirilmiştir (5,6).

Erken tanı kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarında mortalite oranlarını önemli oranda azaltabilir. Bu durum ayrıca mortalitesi yüksek olan sepsis sendromundaki başarı oranını da yükseltecektir (7).

Tablo 1. Gram (-) izolatların dağılımı

İzolat	Sayı (n) %
<i>S. marcescens</i>	6 (%11.5)
<i>A. baumannii</i>	18 (%34.6)
<i>K. pneumoniae</i>	15 (%28.8)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (%7.6)
<i>E. coli</i>	9 (%17.3)
Toplam	52
Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS)	121 (%90.9)
Metisiline Duyarlı <i>S. aureus</i> (MSSA)	5 (%3.7)

Tablo 2. Gram pozitif izolatların dağılımı (Maya benzeri mantar hariç)

İzolat	Sayı (n) %
Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS)	121 (%90.9)
Metisiline Duyarlı <i>S. aureus</i> (MSSA)	5 (%3.7)
<i>E. faecalis</i>	1 (%0.7)
<i>E. faecium</i>	6 (%4.5)
<i>E. coli</i>	9 (%17.3)
Toplam	133

Ülkemizdeki kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarının incelendiği çalışmalarda önceki yıllarda Gram negatif bakteriler; son yıllarda ise Gram pozitif bakteriler daha yüksek oranda bildirilmektedir. Bu çalışmalarda en sık izole edilen bakteriler *E. coli* ve KNS'dir (3,8-11).

Yapılan çalışmalarda çeşitli kliniklerden gelen kan kültürü sonuçlarının farklılığına değinilmiş ve yoğun bakımdan gelen izolatlarda çoklu ilaç direnci gösteren suşların izole edildiği gösterilmiştir. Duman ve ark. çalışmalarında *Acinetobacter* spp. suşlarının 15'i (%50), *Enterococcus* spp. suşlarının 15'i (%23), *S. aureus* suşlarının 12'si (%30.8), *E. coli* suşlarının 24'ünün (%20.2) yoğun bakımlardan izole edildiğini göstermişlerdir (3).

Çalışmamıza alınan toplam 187 izolatın 52 (%27.8)'si Gram negatif bakteri, 133 (%71.1)'ünün Gram pozitif bakteri ve ikisinin de (%1.06) *C. albicans* olduğu saptandı. Çalışmamızın sonuçları ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuş ve en sık Gram pozitif suşlar (MRKNS) izole edilmiştir.

Çalışmamızda Gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilen suş %34.6 oranıyla *A. baumannii* olarak bulundu. *K. pneumoniae* (%28.8) ve *E. coli* (%17.3) en sık izole edilen diğer suşlar olarak saptandı. Çalışmamıza alınan 187 izolatın 89 (%47.5)'u Anestezi Yoğun Bakım'a aittir. Anestezi Yoğun Bakım'dan izole edilen 21 Gram

Tablo 3. Gram (-) izolatların antibiyotik duyarlılığı

İzolat	CAZ	FEP	TZP¶	SCF™	AK	GN	IMP	MEM	TGF	CT&
<i>A. baumannii</i> n=18	%22.2	%22.2	%16.6	%33.3	%27.7	%55.5	%27.7	%33.3	%100	%100
	CAZ	FEP	TZP	SCF	AK	GN	IMP	MEM	CİP	CT
<i>P. aeruginosa</i> n=4	%50	%50	%50	%50	%50	%75	%75	%75	%50	%100
	AMP*	CAZ°	CTX**	FEP¶	AK≠	GN	IMPğ	MEMö	SXT@	CİP#
<i>E. coli</i> n=9	%0	%33.3	%33.3	%33.3	%66.7	%22.2	%100	%100	%33	%33
	AMP	CAZ	CTX	FEP	AK	GN	IMP	MEM	SXT	CİP
<i>K. pneumoniae</i> n=15	%0	%26	%26	%46.6	%60	%40	%100	%100	%46.6	%40
	AMP	CAZ	CTX	FEP	AK	GN	IMP	MEM	SXT	CİP
<i>S. marcescens</i> n=6	%16.7	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%66.7	%66.7

AMP*:Ampisilin
CAZ°:Seftazidim
CTX**:Seftriakson
FEP¶: Sefepim
SXT:Trimetoprim/Sulfametaksazol
GN:Gentamisin
AK≠:Amikasin
SCF™:Sulbaktam/Sefaperazon
TZP¶:Tazobaktam/piperasilin
IMPğ:Imipenem
MEMö:Meropenem
CİP#:Siprofloksasin
CT&: Kolistin
TGF: Tigesiklin

negatif suşun 13 (%61.9)'ünün *A. baumannii* olduğu görüldü. Ayrıca *A. baumannii* suşlarının %72.2'sinin de Anestezi Yoğun Bakım biriminden izole edildiği saptandı. *A. baumannii*'nin en sık izole edilen Gram negatif bakteri olması Duman ve ark.'nın çalışmasında belirtildiği gibi yoğun bakımdan izole edilen suş sayısının fazla olmasıyla ilişkili olabilir (3).

Yeterli olmayan antisepsi uygulamaları nedeniyle kan kültürü kontaminasyonları sık görülen bir durumdur. Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), difteroidler, *Micrococcus* spp., *Bacillus anthracis* dışındaki *Bacillus* türleri ve viridans streptokoklar vakaların önemli bir kısmında kontaminant olarak izole edilmektedir (12-13). Çalışmamızda 47 örnek (%2,18) kontaminasyon olarak değerlendirildi. Bu oran kabul edilebilir sınırlarda bulundu.

Glikopeptid direnci enterokoklar için önemli bir sorun haline gelmiştir. Bir çalışmada kan kültürlerinde izole edilmiş enterokok suşlarında %34 oranında vankomisin direnci bildirilmiştir (14). Çalışmamızda Gram pozitif izolatların tamamı glikopeptidlere duyarlı olarak bulundu. Bu durum yeni açılan üniversite hastanemizde akılcı antibiyotik kullanımının ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini göstermektedir.

Pitout ve ark. yaptıkları çalışmada ESBL pozitif *E. coli* ile oluşan enfeksiyonlarda artış olduğunu belirtmişlerdir (15). Çok merkezli ve geniş kapsamlı bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *E. coli*'lerde %6.7, *K. pneumoniae*'de %47.3 oranında ESBL pozitifliği saptanmıştır (16). Çalışmamızda *K. pneumoniae*'de %74, *E. coli*'de %66.7 oranında ESBL pozitifliği saptandı. Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenem direnci saptanmadı. Yüksek ESBL pozitifliği hastanemizin yabancı uyruklu hastaları kabul etmesinin yanında üçüncü basamak yoğun bakım birimlerine fazla sayıda hasta kabulüne bağlı olabilir.

Çalışmamızda *E. coli*'deki kinolon direnci %60 olarak saptandı. Bu durum *E. coli*'nin ampirik tedavisinde kinolonların sıklıkla kullanılmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamıza dahil edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarını tamamı kolistine duyarlıdır. *P. aeruginosa* izolatları %75 oranında karbapenemlere duyarlı iken bu oran *A. baumannii* suşlarında imipenem için %27.7 ve meropenem için %33.3 olarak saptandı. *A. baumannii* izolatlarındaki artmış direnç oranları bu suşların çoğunlukla komplike hastaların izlendiği yoğun bakım hastalarından soyutlanmaları nedeniyle olabilir.

Tablo 4. Gr(+) izolatların antibiyotik duyarlılığı									
İzolat	PEN*	E**	DA***	VAµ	TEC#	LZD±	SXT\$	GN≠	CİP∞
MRKNS n=121	%0	%10.7	%10.7	%100	%100	%100	%79.3	%75	%19
	PEN	E	DA	VA	TEC	LZD	SXT	GN	CİP
MSSA n=5	%0	%60	%60	%100	%100	%100	%100	%100	%100
	AMP	E	GN120	S300	VA	TEC	LZD	CİP	
<i>E. faecalis</i> n=1	%0	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100	
	AMP	E	GN120	S300	VA	TEC	LZD	CİP	
<i>E. faecium</i> n=6	%0	%0	%0	%0	%100	%100	%100	%100	

PEN* : Penisilin
E** : Eritromisin
DA***: Klindamisin
SXT\$: Trimetoprim/Sulfametaksazol
CİP∞: Siprofloksasin
VAµ: Vankomisin
TEC#: Teikoplanin

Bölüm	İzolat											Toplam
	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>MRKNS</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>C. albicans</i>	<i>MSSA</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>		
Anestezi Yoğun Bakım	13	2	2	4	58	1	2	2	1	4		89
Pediyatri		1		6	8	2		2		1		20
Medikal Onkoloji				4	5	1		1				11
Hematoloji	2		6		34				1			43
Acil Servis				1	1							2
Romatoloji						1						1
Beyin Cerrahisi		1			3							4
Kalp Damar Cerrahisi	1											1
Nöroloji						1						1
Enfeksiyon Hastalıkları	2				7							9
Gastroenteroloji			1									1
Göğüs Hastalıkları					2							2
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon					1							1
Kardiyoloji					1							1
Üroloji					1							1
Toplam	18	4	9	15	121	6	2	5	1	6		187

Kan dolaşım enfeksiyonlarının tedavisinde kültür sonuçları önemli bir yer tutmaktadır. Bölgesel verilerin değişkenliği hatta aynı hastanenin farklı birimlerinde zaman içerisindeki değişimler nedeniyle yeni kurulan üniversite hastanemizin verilerinin önemli olacağı düşüncesindeyiz. Ayrıca kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılım ve antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesinin ampirik tedaviye başlama sırasında klinisyene yol gösterebileceği kanaatindeyiz. Kontaminasyon oranlarını azaltmak için kan alımı sırasında antisepsi kurallarına uyulması, yeterli sayıda ve zamanında örnek alınması, gereksiz hasta tedavisini ve bunun getirdiği ek maliyeti önleyebilir.

Kaynaklar

1. Sevim S, Öztürk Ş, Coşkun A, ve ark. Bactec kan kültür sistemi ile izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2007;21:135-40.
2. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A ve ark. Kan Kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2005;19:17-21.
3. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan Kültürlerinden izole Edilen Bakteriler ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Erciyes Med J* 2011;33:189-96.
4. Demir M, Kaleli İ, Cevahir N, ve ark. İki yıllık Kan Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17:297-300.
5. Pirson M, Dramaix M, Struelens M, et al. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *J Hosp Infect* 2005;59:33-40.
6. Magadia RR, Weinstein MP. Laboratory diagnosis of bacteremia and fungemia. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:1009-24.
7. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996;23:40-6.
8. Mehli M, Gayyurhan E, Zer Y, et al. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2007;21:141-5.
9. Yurtsever Gül S, Çeken N, Payzın B, ve ark. Febril Nötropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Nobel Med* 2011;7:74-8.
10. Kaya S, Arıdoğan CB, Çetin H, ve ark. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2007;12:34-6.
11. Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2011;68:175-84.
12. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:788-802.
13. Richter SS. Strategies for minimizing the impact of blood culture contaminants. *Clin Microbiol Newsletter* 2002;24:49-53.
14. Bar K, Wisplinghoff H, Wenzel RP, et al. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infections due to enterococci. *BMC Infect Dis* 2006;6:145.
15. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: an emerging public health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
16. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, et al. The SENTRY Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;44:273-80.



İlaç Zehirlenmesi Olan Çocuklarda Demografik Özellikler ve Ailesel Etkenlerin Değerlendirilmesi

The Familial Factors and Demographic Characteristics of Children with Drug Poisoning

Muzaffer Özenir, Nilgün Selçuk Duru, Murat Eevli, Ali Karakuş, Mahmut Çivilibal

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı ilaç zehirlenmesi nedeni ile yatırılan çocuklarda olay ile bağlantılı tüm verileri incelemek ve bu verilere dayanarak alınabilecek önlemleri belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya Çocuk Acil Servisi'ne ilaç zehirlenmesi nedeniyle başvuran ve yatırılarak izlenen 33'ü erkek, 68'i kız 101 hasta alındı. Olguların yaşı, cinsiyeti, alınan etken maddelere ait özellikler, ilacın alınmasından sonra ilk tıbbi müdahaleye kadar geçen süre, ailelerin tutum ve davranışları bir anket formuna kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda ilaç zehirlenmeleri çocuk aciline gelen hastalar içinde %1.23 oranında bulunmuştur. Olguların yaşları 2-16 yaş arasında (6.75±5.30) değişmekteydi. 52 hasta ilacı kaza ile alırken, 49'u intihar amaçlı almıştır. Kaza ile zehirlenme olgularına 2-6 yaş arasında rastlanırken intihar olguları 12 yaş ve üstü ergenlerdi. Zehirlenmeye sebep olan ilaç olarak ilk sırada parasetamol (%13.8), ikinci sırada amitriptilin (%10.7) saptandı.

Sonuçlar: Zehirlenmelerin tedavisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen yine de en etkili yöntem ailelerin bilgilendirilmesi ve koruyucu önlemlerin alınmasıdır. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 157-61*)

Anahtar Kelimeler: Çocuk, ilaç, zehirlenme

Abstract

Aim: The purpose of this study was to investigate the demographic characteristics, role of family factors, etiology and the factors affecting the prognosis in children who had been admitted to our hospital between 04 August 2007 and 24 January 2009 due to intoxication and, based on these data, to determine the preventive measures that can be taken.

Methods: One hundred and one children (61 girls and 33 boys) were included in the study. Patient age and sex, manner of poisoning, time between ingestion of poison and hospital admission, and attitudes and behaviors of families were recorded.

Results: The poisoned patients represented 1.23% of all pediatric emergency admissions. The mean age of the patients was 6.75±5.30 years (range: 2-16). Self-poisoning was detected in 49 cases and 52 cases were accidental poisoning. It was seen that adolescent over 12 years of age were more prone to suicidal poisoning and children aged 2-6 years were more susceptible to accidental poisoning. Paracetamol (13.8%) and amitriptyline (10.7%) were the most common drugs.

Conclusion: Although there are important improvements in the management of intoxication, family education and preventive measurements are of great importance. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 157-61*)

Key Words: Children, drug, poisoning

Giriş

Kimyasal etkisiyle organizmayı öldüren veya hasar veren toksik maddelerin vücuda girmesiyle ortaya çıkan tablo olan zehirlenmeler, çocukluk çağı sağlık sorunları arasında önemli bir yer tutmakta, halen tıbbi ve sosyal bir problem olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde kaza ve zehirlenmeler 1-14 yaş grubu ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite nedenleri arasında zehirlenmeler; bu yaş grubunda solunum yolu enfeksiyonları ve gastroenteritlerden sonra oldukça yüksek oranlarda görülmektedir (1,2).

Zehirlenmeye yol açan etkenler yaşanan bölgeye, toplumun geleneklerine, eğitim düzeyine ve mevsimlere göre değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle her ülkenin zehirlenme ile ilgili özelliklerinin belirlenip, önlemlerin alınması gerekmektedir. Türkiye genelinde zehirlenme nedenleri %43.4 ilaçlar, %21.8 besin ve bitkiler, %8.5 insektisid ve pestisidler, %8 karbon monoksit, %7.2 temizlik maddeleri, %5.4 hidrokarbon ve %5.7 nedeni bilinmeyenlerdir. İlaç zehirlenmeleri arasında en sık ağrı kesici, ateş düşürücü ve sinir sistemine etki eden ilaçlar yer almaktadır (3).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilgün Selçuk Duru
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul
Tel.: +90 212 529 44 00 E-posta: nilgundur@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 09 Nisan 2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01 Mart 2013

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Acil çocuk servislerine olan başvurular arasında müdahale ve tedavi önceliği taşıyan zehirlenmeler önemli bir sağlık sorunu olmaları yanı sıra aynı zamanda birer adli olgudurlar. İlaç zehirlenmesi olgularında hastayı ilk gören hekim mutlaka adli rapor tutarak olayın adli nitelik kazanmasını sağlamalıdır. Ayrıca zehirlenmelerde tekrarlamaya riski olduğu için sağlık çalışanlarının bu konuda aileyi eğitime sorumlulukları da vardır. İlave olarak zehirlenme olgularının hastaneye başvurma sıklığını da göz önüne alarak ülke ekonomisine getirdiği yüke de dikkat çekmek gerekir (4).

Bu çalışma ile birçok açıdan önemli bir halk sağlığı sorunu olan ilaç intoksikasyonu olgularında demografik özellikleri, ailesel etkenlerin rolünü, etiyoloji ve prognozu etkileyen faktörleri araştırdık ve bu verilere dayanarak alınabilecek önlemleri belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler

Çalışma Hastanemiz Çocuk Kliniği Acil Ünitesi'ne 04.08.2007 - 24.01.2009 tarihleri arasında ilaç zehirlenmesi nedeniyle başvuran 33'ü erkek, 68'i kız 101 hastada ileri dönük olarak yapıldı. Olgularda yaş, cinsiyet, alınan etken madde, alım şekli, alınan etken madde sayısı, etkenin elde edilme yolu, ilacın alınmasından sonra ilk tıbbi müdahaleye kadar geçen süre, ailelerin tutum ve davranışları, hastanın akıbeti değerlendirildi. İlk başvuru sırasındaki vital bulgular, kardiyopulmoner ve nörolojik değerlendirmeler yapılarak acil etkin destek tedavi gereksinimi belirlendi. Acil girişimin ardından aileler ve çocuklar bire bir sorgulanarak verilen yanıtlar bir hekim tarafından anket formuna kaydedildi.

Tüm vakalar Zehir Danışma Merkezine danışıldı. Endikasyonu olanlara mide lavajı yapıldı ve/veya aktif kömür verildi. Acil serviste tedavisine başlanan hastaların daha sonra servislere yatışları yapılarak klinik gidişleri izlendi. Yoğun bakım ihtiyacı olanlar yoğun bakımda takip edildi.

Acil polikliniğine başvuran hastalar arasında ilaç zehirlenmeleri dışında kalan gıda, kostik madde, gaz ve kimyasal maddeler ile meydana gelen zehirlenmeler ile zehirli böcek sokmaları çalışmaya dahil edilmedi.

Veriler SPSS 15.0 programına kaydedildi ve istatistiksel analizler yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ya da Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. P<0.05'ten küçük değerler istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Birbirine ilişkili parametreleri belirlemek için Spearman korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular

Çalışma süresince acil polikliniğine 8190 hasta başvurmuş olup bunların %1.23'ünü zehirlenme vakaları oluşturdu.

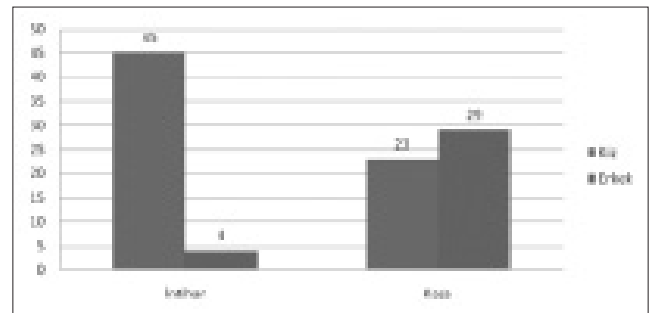
Olguların yaşları 2-16 yaş arasında (6.75 ± 5.30) değişmekte olup 68'i kız (%67.3), 33'ü erkekti (%32.7). İlaç alım nedenlerine göre hastalar kaza (n: 52) ve intihar (n:49) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İntihar grubunun yaş ortalaması 13.04 ± 3.27 , kaza ile zehirlenenlerin yaş ortalaması ise 4.71 ± 3.26 olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). İlaç alım nedenleri ve yaşlara göre dağılımına bakıldığında; 6 yaş altı 42 hasta kaza ile zehirlenmiş; 6-12 yaş aralığında ise 11 hasta kaza ile 5 hasta ise intihar amaçlı ilaç almıştır. 12 yaş üzeri olan grupta intihar amaçlı ilaç alımı 40 hastada mevcutken kaza sonucu ilaç alımı 3 hastada görülmüştür. İntihar girişimi erişkin yaşa doğru anlamlı bir şekilde artış göstermekteydi.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). İntihar eden 49 hastadan 45'i kız (%91.8) olup, 4'ü erkek (%8.2) idi. Kaza sonucu zehirlenen hastaların ise 23'ü kız (%44.2), 29'u erkek (%55.8) olup cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (Şekil 1).

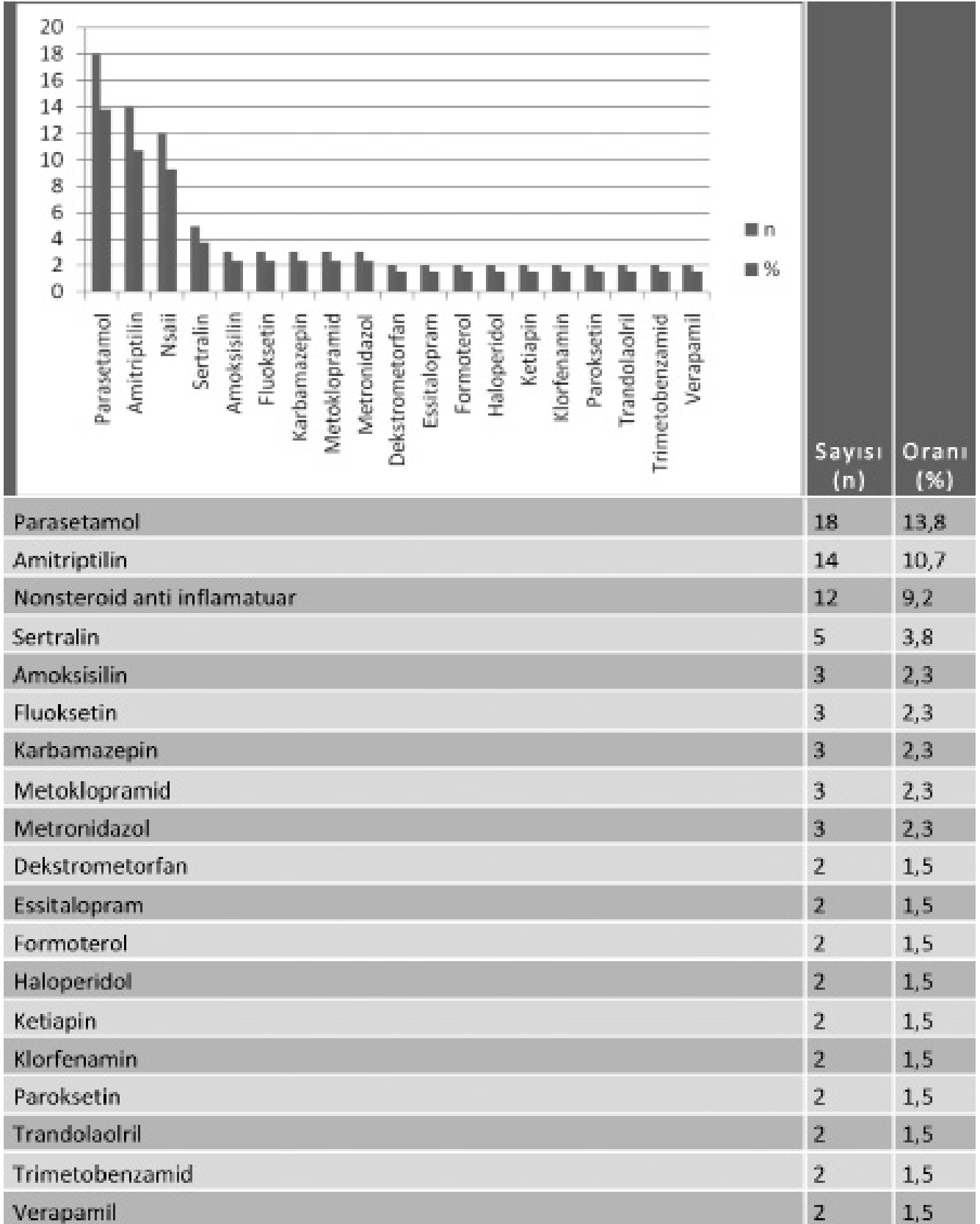
Olgularda ebeveynlerin ilk müdahaleleri sorgulandığında hastalardan 3'üne su (%3), 28'ine yoğurt veya ayran verilmiş (%27.7), 21'i kusturulmaya çalışılmış (%20.8), 11 hasta için sağlık merkezi aranmış (%10.9), 38 hastada ise hiçbir şey yapılmadan sağlık kuruluşuna başvurulmuştu (%37.6). Zehirlenme öyküleri sorgulandığında 93 hastanın (%92.1) ilk defa; 8 hastanın (%7.9) daha önce de ilaç aldığı öğrenildi. Olguların diğer kardeşlerinde zehirlenme öyküsü 12 hastada (%11.9) varken, 89 hastada (%88.1) yoktu.

Çalışmamızdaki olguların anne ve babalarının eğitim düzeyi sorgulandığında babaların 13'ü (%12.8) annelerin 15'i (14.8) okur-yazar değildi. Anne ve babaların 69'u (%68.3) ilköğretim mezunuydu. Lise ve üzeri eğitim düzeyi olan baba sayısı 19 iken (%18.8), anne sayısı 17 idi (%16.8).

Çocukların tedavi amaçlı ilaç alırken; ilaca uyumları sorgulandığında 78 hastanın (%77.2) her ilacı sorunsuz aldığını, 17 hastanın (%16.8) tadını, rengini, büyüklüğünü beğendiği ilacı içtiğini, 6 hastanın (%5.9) her türlü ilaç



Şekil 1. İntihar ve kaza gruplarında cinsiyet dağılımları



alırken sorun çıkardığını öğrendik. 42 olguda (%41.6) ebeveynlerin çocuklarına yakın zaman önce çeşitli nedenlerle bir ilaç kullandıklarını, 5 olgunun (%5) sürekli bir ilacı olduğunu ve 11 olgunun (%10.9) en az bir yıldır hiç ilaç kullanmadığını öğrendik.

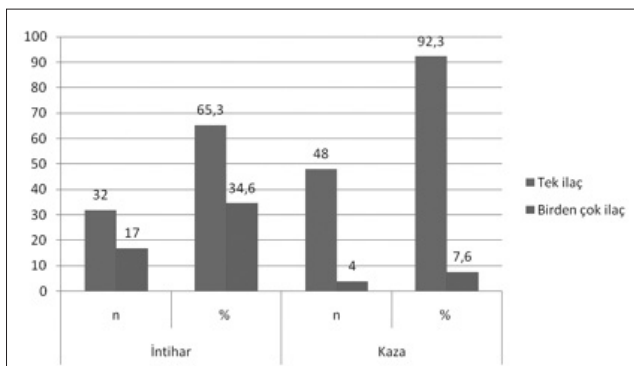
İlaçların elde edilmiş yolları ve evde zehirlenmeye neden olan ilaçların bulundurulduğu yerler sorgulandığında 34 hasta sahibinin (%33.7) ilaçları çocukların ulaşabileceği bir yerde, 49'unun (%48.5) yardımcı olarak çocuğun ulaşabileceği bir yerde, 18 hastanın (%17.8) ise çocuklarının asla ulaşamayacağı bir yerde bulundurduğu tespit edildi. Zehirlenmeye neden olan ilaçları 90 kişi (%89.1) kendi evinde, 11 kişi (%10.9) ise kendi evi dışında almıştır. İlaç alındığında 86 hastanın yanında (%85.1) evde yetişkin bir ebeveyn ve 5 hastanın (%5) yanında yetişkin olmayan kardeşleri veya arkadaşları vardı. 10 hasta ise (%9.9) yalnızdı.

Olguların ilk başvurdukları sağlık birimleri; 10 hastada (%9.9) poliklinik veya sağlık ocağı, yine 10 hastada (%9.9) özel hastane, 20 hastada (%19.8) devlet hastanesi, 61 hastada (%60.4) ise eğitim ve araştırma hastanesi idi. Seksen hasta (%79.2) sağlık birimine 5 saat ve öncesinde, 21 hasta (%20.8) ise 5 saat sonrasında başvurmuştur.

Çalışmaya alınan olguların zehir danışmadan haberdarlığı sorgulandığında 93 hastanın (%92.1) haberdar olmadığı ve duymadığı, 8 hastanın (%7.9) ise haberdar olduğu görüldü. Zehir danışmanın telefonunu 99 hasta (%98) bilmemekte, 2 hasta (%2) ise bilmekteydi.

Çalışmamızda tek çeşit ilaçla zehirlenme olduğu kadar çok çeşit ilaçlarla zehirlenme olduğundan her etken madde ayrı bir ilaç olarak kabul edilip istatistiksel tablo yapılmış, sadece bir kez görülenler tabloya eklenmemiştir (Tablo 1). En sık zehirlenme nedeni olan ilaç parasetamol olup ardından amitriptilin ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlar gelmektedir.

Altmış yedi olguda tek ilaç (%66.3) ve 34 olguda çoklu ilaç (%33.7) zehirlenmesi söz konusuydu. Zehirlenme olgularında etiyojolojiye göre ilaç sayısının dağılımı



Şekil 2. Zehirlenmelerde etiyojolojiye göre ilaç sayısı dağılımı

bakımından istatistiksel analizler yapıldığında tek çeşit ilaç alımının kazalar sonucu zehirlenmelerde, çoklu ilaç alımının ise intihar amaçlı zehirlenmelerde daha fazla olması anlamlı ($p < 0.001$) bulunmuştur (Şekil 2).

Aileleri etkileyen psikososyal olaylar araştırıldığında 7 hastanın ailesinde (%6.9) göç, 17'sinde (%16.8) aile içi geçimsizlik, 5'inde (%4.9) yeni kardeş, birinde (%0.9) yeni gebelik, 3'ünde (%2.9) yakın kaybı, 2'sinde (%1.9) boşanma faktörü olduğu belirlendi. 66 kişide (%65.3) ailede dikkat çeken bir sosyal olay ortaya konamadı. Gruplar arasında karşılaştırmada göç ve aile içi geçimsizlik intihar amaçlı zehirlenmelerde anlamlı olarak daha fazla görüldü.

On beş hastanın tedavilerine yoğun bakım şartlarında başlanmış olup hiçbir olgu kaybedilmemiştir.

Tartışma

İlaç zehirlenmesi olguları; çocuk acil servislerin en önemli başvuru nedenlerindedir. Sık karşılaşılan, ciddi yaklaşım gerektiren ve zamanında uygulanan tedaviye iyi yanıt veren olgulardır. Çocuk Acil Servisi'nde bu olgulara standart bir acil yaklaşım prosedürü uygulanır. Hastanın yaşam desteği sağlanıp, dekontaminasyonu yapılmakta, anamnezi alınmakta ve zehirlenme etkeni belirlenip zehir danışma merkezi aranarak, merkezin önerileri doğrultusunda gerekli tedavileri yapılmaktadır.

Çalışmamızda Çocuk Acil Servisi'ne başvuran zehirlenme olgularının toplam olgulara oranı %1.23'dür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran en düşük olarak %0.72 ile İç Anadolu Bölgesi'nde; en yüksek olarak da %2.97 ile Karadeniz Bölgesi'nde bulunmuştur (5). Sonuçlar zehirlenme olgularında sosyal, coğrafik ve kültürel faktörler nedeni ile aynı ülke içerisinde bile bölgeden bölgeye değişimler göstermesi ile dikkat çekicidir.

Olguların %51.4'ü kaza; %48.6'sı intihar amacı ile ilaç almıştı. Bulgularımız ülkemizde ve İran'da yapılmış çalışmalara benzerdi (4,6-8).

Çalışmamızda yaş ortalaması 6.75 ± 5.30 olup 6 yaş altı (okul öncesi) olgu sayısı 42; 6-12 yaş 16, 12 yaş üzeri (ergen) 43 kişi olarak bulundu. Okul öncesi olguların tamamı kaza ile; ergen çocukların ise tamamına yakını intihar amacı ile ilaç almışlardı. Bu sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir (4).

Çalışmamızda intihar girişiminde bulunan 49 olgunun 45'i (%91.8) kız çocuğu olup bulgularımız literatürle uyumluydu (4,9-15). Ancak bu çalışmadaki intihar girişiminin ilaç alımı olduğunu; erkek cinsiyette ise daha çok asi, ateşli silah gibi yöntemlerin intiharlarda kullanıldığını da unutmamak gerekir.

Haftanın 7 günü 24 saat aralıksız hizmet veren Ulusal Zehir Danışma Merkezi'nden (UZEM) ailelerin büyük çoğunluğunun (%92.1) haberdar olmadığını

saptadık. Oysaki bu merkez zehirlenmeler konusunda sağlık çalışanlarının yanı sıra halkı da bilgilendirmektedir. UZEM'in kitlesel yayın araçları ile bir 'Kamu Spotu' şeklinde duyurulması ve iletişim bilgilerinin verilmesi zehirlenmelerde ilk müdahalenin daha evdeyken başlamasını sağlayacaktır.

Ünitemizde yapılan çalışmada ilaç intoksikasyonlarında ilk sırada parasetamol, ikinci sırada amitriptilin yer almaktadır. Her iki ilaç grubunun da hemen her evde mevcut olması bu ilaçlarla zehirlenme olasılığını arttırmaktadır. Türkiye'de yapılmış çalışmalarda bu iki grup ilacın ilk sıralarda yer aldığını görmekteyiz (4,9-13). UZEM'e 2003 yılında bildirim yapılmış olan ilaçla zehirlenmelerin, arasında da ilk sırada analjezikler, ikinci sırada antidepresanlar bulunmaktadır (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre de ilaç zehirlenmelerinde ilk sırada analjezikler yer almaktadır (17). Zehirlenmelerde ön planda olan ilaçlar kolay ulaşılabilir ve sık kullanılan olmalarına göre bölgesel ve toplumsal değişimler göstermektedir. Örneğin Burkina Faso'da yapılan yeni bir çalışmada ilk sırayı antimalaryal ilaçlar almıştır (18).

Serimizde çoklu ilaç alımı 21.8'dir. Etiyolojiye göre değerlendirildiğinde çoklu ilaç alımlarının intihar grubunda kazalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur (11,19).

Zehirlenmelerin %89.1'i evde, %10.9'u ev dışında olmuştur. Araştırmamızda gösterdiğimiz gibi çöp kutuları ya da sokaklarda bulunan ilaçlarla da zehirlenme olabilmesi bu konuda çocuk ve aile eğitiminin gerektiğini ortaya koymaktadır. Çocukların tedavi amaçlı ilaç alırken; ilaca uyumları sorgulandığında hastaların çoğunluğunun (%77.2) her ilacı sorunsuz aldığını gördük. Bu sonuç özellikle ilaç verirken zorluk çıkartmayan çocuklarda zehirlenmeler konusunda ailenin daha da dikkatli olmasının gerekliliğini ortaya koydu.

Çalışmamızda hiçbir olgu kaybedilmedi. Literatürde mortalite oranı %7.6 ile %0.4 arasında değişmektedir (20,21). Çalışmaya yalnızca ilaçla zehirlenme olgularının alınması ve hastaların çoğunluğunun (%79.2) ilaç alımı sonrası 5 saatten kısa sürede kliniğimize ulaştırılması prognozunu iyi olmasını sağlamıştır. Ayrıca pediatrik yoğun bakım ünitemizin mevcut olmasının da katkısını unutmamak gerekir.

Sonuç olarak, kız cinsiyetin ergen yaşta intihar girişimlerinde risk faktörü olduğunu ailelerin bu yönde uyarılmaları gerektiği sonucuna vardık. Olguların büyük çoğunluğunun aile bireylerinin kullandığı ilaçlara kolay ulaşabildiği, zehir danışma telefonunun ailelerce bilinmediği ve bu konudaki eğitimin eksik olduğu görülmüştür. Bu konuda eğitime ağırlık verilmesi görüşündeyiz. Amitriptilin reçeteye tabi olmadan satılması ve ucuz

oluşu nedeni ile kullanımının artmasına bağlı olarak bu ilaç ile zehirlenmenin yüksek olduğu saptanmıştır. Eczanelerin özellikle ergenlere ilaç satarken dikkatli olması ve evlerde kullanılmayan ilaçların bulundurulmaması gerektiği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Sharif F, Khan RA, Keenan P. Poisoning in pediatric hospital. *Ir J Med Sci* 2003;172:78-80.
2. Uzel N. Zehirlenmeler. Neyzi O, Ertuğrul T, editör. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002:1529-55.
3. Aji DY, İltar Ö. Türkiye'de çocuk zehirlenmeleri. *Türk Ped Arşivi* 1998;33:154-8.
4. Akar T, Derinöz O, Demirel B. İlaç zehirlenmeleri ve hastane maliyetleri - Orijinal Araştırma. *Türk Ped Arş* 2007;42:103-6.
5. Aygün A D, Turgut M, Aydınoglu H, ve ark. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izlenen 176 çocuk zehirlenme olgusunun değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2000;35:245-8.
6. Goksu S YC, Kocoglu H, Tutak A, et al. Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep, Turkey. *J Toxicol, Clin Toxicol* 2002;40:833-7.
7. Güloğlu C, Kara İH. Acute poisoning cases admitted to a university hospital emergency department in Diyarbakır, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 2005;24:49-54.
8. Afshari R, Majdzadeh R, Balali-Mood M. Pattern of Acute Poisonings in Mashhad, Iran 1993-2000. *J Toxicol, Clin Toxicol* 2004;42:965-75.
9. Akbay-Öntürk Y, Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:103-13.
10. Öner N, İnan M, Vatanser Ü ve ark. Trakya bölgesinde çocuklarda görülen zehirlenmeler. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39:25-30.
11. Kocabaş Ö, Kavaklı T, Ecevit Ç ve ark. Çocukluk çağı intihar girişimleri. *Ege Pediatri Bülteni* 2004;11:119-24.
12. Bilge Y. Çocukluk dönemi zehirlenmelerin Adli Tıp yönü. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2:92-6.
13. Andıran N, Sarıkayalar F. Pattern of acute poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? *Turk J Pediatr* 2004;46:147-52.
14. Flanagan RJ, Rooney C, Griffiths C. Fatal poisoning in childhood, England & Wales 1968-2000. *Forensic Sci Int* 2005;148:121-9.
15. Papatthomopoulos E, Vlachos P, Kalamara D, et al. Suicidal attempts by ingestion of various substances in 2050 children and adolescents in Greece. *Can J Psychiatry* 1989;34:205-10.
16. Çamurdan AD. Çocukluk çağı zehirlenmelerinde koruyucu önlemler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2:87-91.
17. Shannon M. Ingestion of toxic substances by children. *N Engl J Med* 2000;342:186-91.
18. Ouédraogo M, Ouédraogo M, Yéré S, et al. Acute intoxications in two university hospitals in Burkina Faso. *Afr Health Sci* 2012;12:483-6.
19. Işık AF, Demirel B, Akar T, ve ark. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran ilaç zehirlenmesi olgularının analizi. *Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;9:25-8.
20. Mutlu M, Cansu A, Karakas T, et al. Pattern of pediatric poisoning in the east Karadeniz region between 2002-2006: increased suicide poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2010;29:131-6.
21. Sahin S, Carman KB, Dinleyici EC. Acute poisoning in children; data of a pediatric emergency unit. *Iran J Pediatr* 2011;21:479-84.



Effects of Preemptive Epidural Infusion on Cytokine Response and Postoperative Pain in Pediatric Patients

Pediatric Hastalarda Preemptif Epidural İnfüzyonun Postoperatif Ağrı ve Sitokin Cevaba Etkisi

Ayşe Çiğdem Tütüncü, Emre Erbabacan, Özlem Dilmen Korkmaz, Birsal Ekici, Güniz Köksal M, Fatış Altıntaş, Güner Kaya

Istanbul University Faculty of Medicine, Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

Abstract

Aim: Changes in the metabolic, endocrine, and immune systems caused by surgical trauma and pain are associated with increased concentrations of the biological mediators such as cytokines. Preemptive epidural analgesia may affect pain caused by surgical trauma and the corresponding neurohumoral response induced by the neuromediators. This study investigated the effects of preemptive epidural analgesia on postoperative pain and cytokine levels.

Methods: A total of 60 children undergoing urological surgery were randomly assigned to either the preemptive epidural analgesia (Preempt EA, n=31) group or the postoperative epidural analgesia (Postop EA, n=29) group. Epidural infusion was started before the surgical incision in Preempt EA group and after the peritoneal closure in the Postop EA group. Blood samples were collected preoperatively (before anesthesia induction), 1 h and 24 h after surgery. Plasma TNF- α and IL-2 levels were measured by ELISA. Postoperative pain was assessed using the FACES pain scale, and postoperative analgesia was evaluated 1 h and 24 h after surgery.

Results: Although TNF- α levels were increased 1 h and 24 h after surgery compared to preoperative levels in both groups, the levels were significantly higher in the Postop EA group. IL-2 levels were significantly higher at both postoperative time points in the Preempt EA group than in the Postop EA group. There were no significant differences in pain scores between the groups.

Conclusion: Our results suggest that preemptive epidural analgesia may attenuate the proinflammatory response but has no effect on pain intensity. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 162-7*)

Key words: Epidural, analgesia, cytokine, preemptive, pediatrics

Özet

Amaç: Cerrahi travma ve ağrı nedeniyle metabolik, endokrin, immün sistemde oluşan değişiklikler sitokin gibi biyolojik mediatörlerin artışı ile beraberdir. Preemptif epidural analjezi, cerrahi travmanın neden olduğu ağrı ve nöromediatörlerin oluşturduğu nörohümorale cevabı etkileyebilir. Bu çalışmada preemptif epidural analjezinin postoperatif ağrı ve sitokin düzeyine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Ürolojik cerrahi planlanan 60 çocuk; preemptif epidural analjezi (Preempt EA, n=31) grup ve postoperatif epidural analjezi grubu olarak (Postop EA, n=29) randomize iki gruba ayrıldı. Epidural infüzyon; Preempt EA grubunda cerrahi insizyon öncesi, Postop EA grubunda periton kapanışından sonra başlandı. Kan örnekleri preoperatif dönem, cerrahiden 1 saat ve 24 saat sonrasında ELISA yöntemi ile plazma TNF- α ve IL-2 düzeylerini tespit için alındı. Postoperatif ağrı FACES ağrı skalası ile cerrahiden 1 ve 24 saat sonrasında değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grupta TNF- α değerleri 1. ve 24. saatte preoperatif değerlere oranla arttı. Postop EA grubunda değerler Preempt EA grubuna göre daha yüksek bulundu. Preempt EA grubunda, IL-2 değerleri postoperatif dönemde Postop EA grubuna göre daha yüksekti. Ağrı skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Sonuç: Sonuçlarımız preemptif epidural analjezinin proinflatuvar cevabı azalttığı ama ağrı şiddetine etkisi olmadığını düşündürdü. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 162-7*)

Anahtar Sözcükler: Epidural, analjezi, sitokin, preemptif, pediyatrik

Introduction

Surgical trauma leads to changes in the metabolic, endocrine, and immune systems. Tissue damage, surgical stress, and pain cause afferent neuronal stimulation and the activation of cellular and humoral immune pathways that are associated with local inflammatory reactions and the accompanying elevations in the biological mediators such as cytokines (1,2). Proinflammatory cytokines, especially IL-6 and TNF- α , play an important role in the development of hyperalgesia and mechanical allodynia (3). The management of analgesia may affect neuroendocrine responses and attenuate proinflammatory cytokine production. Preemptive analgesia is a method in which treatment begins before the surgical stimulus and reduces the central and peripheral sensitization (4).

Our objective was to evaluate whether a preemptive analgesia method that used a continuous epidural infusion could attenuate cytokine production postoperatively in pediatric patients undergoing urological surgery. We chose an antiinflammatory cytokine - IL-2 and a proinflammatory cytokine - TNF- α as a marker of the efficacy of preemptive analgesia on neuroendocrine response induced by pain.

Methods

Patients

After obtaining ethical approval of the University Hospital (no:18447) and written consent of parents, 60 children aged 3-12 years (American Society of Anesthesiologists [ASA] physical status I-III) were included the study. Exclusion criteria were a recurrent operation, congenital cardiac defects, malignancy, and an endocrine or immune disease. All patients were scheduled for elective ureteropelvic junction obstruction or vesicoureteral reflux surgery. The participants were randomly assigned to receive one of the two methods of analgesia and postoperative pain. Thirty-one patients received general anesthesia and a continuous epidural infusion (preemptive epidural analgesia [Preempt EA] group), whereas twenty-nine patients received general anesthesia and a perioperative ultra short-acting intravenous opioid infusion (postoperative epidural analgesia [Postop EA] group). Postoperative analgesia control was provided by continuous epidural infusion in both groups.

Anesthesia and Analgesia

Electrocardiogram, arterial blood pressure (noninvasively prior to the induction of anesthesia, invasively thereafter), oxygen saturation, ETCO₂, and temperature were monitored in all patients during the surgery. Anesthesia was induced with intravenous 1 μ g/kg fentanyl, 3-5 mg kg⁻¹ thiopental, and 0.5 mg kg⁻¹ atracurium. The patients were intubated and ventilated

with 40% oxygen at 12-18 breaths per minute, and the tidal volume was adjusted to maintain an end tidal CO₂ of 30-35 mmHg and a peak airway pressure of 15-20 cm H₂O. Anesthesia maintained with 2-3% sevoflurane in air-oxygen mixture. After the anesthesia induction, the patients were turned onto left lateral position for insertion of epidural catheter. The epidural catheter was placed at the T12-L1 or L1-L2 interspace and advanced 4-5 cm. A test dose of 2 ml of 1% lidocaine was used to ensure a spinal placement did not occur.

Thirty minutes before the surgical incision, a continuous infusion of 0.1% bupivacaine plus 0.02 mg ml⁻¹ morphine at a rate of 0.4 ml kg⁻¹ h⁻¹ (maximal dose=6 ml) was initiated in the Preempt EA group. The epidural infusion was continued without cessation through the postoperative period. The analgesia provided to the Postop EA group was an infusion of remifentanyl at a rate of 0.1-0.25 μ g kg⁻¹ min⁻¹ that was initiated after the induction of anesthesia. After the peritoneal closure, an infusion of 0.1% bupivacaine plus 0.02 mg ml⁻¹ morphine at a rate of 0.4 ml kg⁻¹ h⁻¹ was administered epidurally for postoperative analgesia. The time of the analgesic request during three time periods, in the recovery room (t1), the first 6 h postoperatively (t2), and between 6 to 24 h after surgery (t3), was recorded. A continuous infusion of Ringer's lactate solution was given (the 4:2:1 rule was followed), and 6% hydroxyethyl starch was added when the mean arterial pressure dropped 30% below the baseline level. The mean arterial blood pressure and heart rate were maintained within 20% of their baseline values.

Four milliliters of blood were collected for plasma TNF- α and IL-2 analysis before the induction of anesthesia (T1), 1 h after surgical peritoneal closure (T2), and 24 h after surgery (T3). The patients were extubated following reversal of the neuromuscular block. All patients were transferred to a patient room after 2 h in the recovery unit. Crystalloid and colloid solutions were infused during the postoperative period. FACES pain scale scores were assessed by an anesthetist based on drawings of five faces that corresponded to five levels of pain (scores ranged from 0-6 with 0 = no pain and 5 = worst pain) and were recorded 1 h and 24 h after surgery. Intravenous paracetamol (15 mg kg⁻¹) was infused to all patients with a FACES pain score of at least 3 during the postoperative period. Sedation scores were evaluated at the same time as pain scores with the University of Michigan Sedation Scale (0 = awake and alert and 4 = unarousable to stimuli). The pain and sedation scoring were done by another anesthetist group who were blinded to the technique.

Laboratory Tests

Blood samples obtained at the T1, T2, and T3 time points were centrifuged at 2000g for 10 min within 30 min of being collected, and the plasma was stored at -80°C until further analysis. TNF- α and IL-2 levels were measured with quantitative sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (TNF, Assaypro, catalog number: ET2010-1; IL-2, eBioscience, catalog numbers: BMS221CE and BMS221TENGE). These kits showed no significant cross-reactivity or interference with other cytokines.

Statistical Analysis

SPSS version 17.0 for Windows was used for statistical analysis. Statistical analysis was estimated using the data from previous studies performed in our institution (5). One standard deviation was aimed for detecting a difference in pain scores. The study required at least 16 patients per group to have a power of 80% and type I error of 0.05. Demographic data were analyzed by Student's t-test, and cytokine data were compared with the Mann-Whitney U test (between groups) and the Wilcoxon test (within groups). Data are expressed as mean \pm standard deviation (SD). Pain and sedation scores were analyzed with the Pearson's chi-squared test (between groups) and the McNemar's test (within groups). A p value of less than 0.05 was considered significant.

Results

There were no significant differences between the two groups in terms of age, weight, sex, and duration of anesthesia (Table 1), and the preinduction values of the two cytokines measured did not differ significantly between the two groups. The plasma levels of TNF- α in the Preempt EA group at T1, T2, and T3 were 29.2 \pm 15.0, 33.2 \pm 17.7, and 39.9 \pm 23.6 pg ml⁻¹, respectively, whereas the plasma levels of TNF- α in the Postop EA group at T1, T2, and T3 were 29.8 \pm 8.2, 38.9 \pm 11.6, and 49.5 \pm 15.76 pg ml⁻¹, respectively. TNF- α levels were significantly increased at T2 and T3 compared to T1 in both groups (Table 2a). The Postop EA group had significantly higher levels of TNF- α than the Preempt EA group at T2 and T3 ($p=0.039$ and $p=0.023$, respectively). In the Preempt EA group, TNF- α levels were significantly increased at T3 compared to T1 and T2, whereas in the Postop EA group, the TNF- α levels were significantly increased at T2 and T3 compared to T1 (Table 2b).

The plasma levels of IL-2 in the Preempt EA group at T1, T2, and T3 were 20.5 \pm 3.4, 19.9 \pm 3, and 20.6 \pm 3.4 pg ml⁻¹, respectively, whereas the Postop EA group IL-2 levels at T1, T2, and T3 were 19.8 \pm 2.8, 17.8 \pm 2.1, and 16.5 \pm 1.8 pg ml⁻¹, respectively (Table 3a). IL-2 values were significantly higher at T2 ($p=0.005$) and T3 ($p=0.001$) in the Preempt EA group than in the Postop EA group. There was a statistically

significant decrease in IL-2 levels at T2 compared to T1 in the Preempt EA group. On the other hand, in the Postop EA group, the significant changes were also observed in IL-2 levels at T1, T2, and T3 (Table 3b).

Pain scores were divided into two groups (no pain: score between 0 and 2 and painful: score between 3 and 5), and there were no statistically significant differences found between the Preempt EA and Postop EA groups (Table 4a). The distribution of pain scores between the groups and within the groups are described in Table 4a, patients categorized by the time of the request for analgesia are described in Table 4b. There were no differences in postoperative sedation scores between the groups (Table 5).

Discussion

There have been many studies with different results on the effects of preemptive analgesia on pain scores and neurohumoral changes (4-6). However, these studies used different methods and drugs. The definition of preemptive

Table 1. Patient characteristics

	Preempt EA n=31	Postop EA n=29
Age (years)	6.51 \pm 3.84	7.76 \pm 4.06
Weight (kg)	20.68 \pm 6.55	23.25 \pm 4.97
Surgery duration (min)	248.00 \pm 127.58	231.45 \pm 97.55
Sex (F/M)	14/17	16/13

Table 2a. Inter-group comparisons of the changes in TNF- α levels

TNF- α (pg/ml)	Preempt EA	Postop EA	p
	(n=31)	(n=29)	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
T1 (preop)	29.2 \pm 15.0	29.8 \pm 8.2	0.179
T2 (1 hpost-op)	33.2 \pm 17.7	38.9 \pm 11.6	0.039*
T3 (24 hpostop)	39.9 \pm 23.6	49.5 \pm 15.7	0.023*

Mann Whitney U test, $p<0.05$

Table 2b. Intra-group comparisons of the changes in TNF- α levels

	Preempt EA z	Postop EA z
T1-T2	($p>0.05$) -1.79	($p<0.01$) -4.39
T2-T3	($p<0.01$) -3.1	($p<0.01$) -4.54
T3-T1	($p<0.01$) -3.28	($p<0.01$) -3.67

Wilcoxon test, $p<0.05$

Table 3a. Inter-group comparisons of the changes in IL-2 levels

IL-2 (pg/ml)	Preempt EA	Postop EA	P
	(n=31)	(n=29)	
	Mean±SD	Mean ±SD	
T1 (preop)	20.5±3.4	19.8±2.8	0.676
T2 (1 h postop)	19.9±3.0	17.8±2.1	0.005**
T3 (24 h postop)	20.6±3.4	16.5±1.8	0.001**

Mann Whitney U test, p<0.05

Table 3b. Intra-group comparisons of the changes in IL-2 levels

	Preempt EA z	Postop EA z
T1-T2	(p<0.01) -2.19	(p<0.01) -3.98
T2-T3	(p>0.01) -0.77	(p<0.01) -4.55
T3-T1	(p>0.01) -1.021	(p<0.01) -3.46

Wilcoxon test, p<0.05

Table 4a. Distribution of the pain scores (FACES rating scale) between and within groups

	Preop EA	Postop EA		
	n (%)	n (%)		
1 (1 h postop)	0	3 (9.7%)	1 (3.4%)	2=5.563 p=0.351
	1	2 (6.5%)	1 (3.4%)	
	2	17 (54.8%)	12 (41.4%)	
	3	9 (29.0%)	12 (41.4%)	
	4	0 (0.0%)	2 (6.9%)	
	5	0 (0.0%)	1 (3.4%)	
2 (24 h postop)	0	2 (6.5%)	2 (6.9%)	2=1.308 p=0.860
	1	11 (35.5%)	8 (27.6%)	
	2	13 (41.9%)	11 (37.9%)	
	3	4 (12.9%)	6 (20.7%)	
	4	1 (3.2%)	2 (6.9%)	

Pearson's chi-squared
McNemar test

Table 4b. Patients categorized by the time of the request for analgesia

	Preempt EA (n=31)	Postop EA (n=29)
T1	9	15
T2	3	6
T3	2	2

Table 5. Distribution of the sedation scores between and within groups

	Preop EA	Postop EA		
	n (%)	n (%)		
1 (1 h postop)	0	12 (38.7%)	10 (34.5%)	2=3.369 p=0.498
	1	10 (32.3%)	6 (20.7%)	
	2	7 (22.6%)	9 (31.0%)	
	3	0 (0.0%)	2 (6.9%)	
	4	2 (6.5%)	2 (6.9%)	
2 (24 h postop)	0	26 (83.9%)	18 (62.1%)	2=5.171 p=0.270
	1	2 (6.5%)	2 (6.9%)	
	2	2 (6.5%)	7 (24.1%)	
	3	1 (3.2%)	1 (3.4%)	
	4	0 (0.0%)	1 (3.4%)	

analgesia refers in practice, the prevention of central sensitization caused by incisional and inflammatory injury through the preoperative, intraoperative, and postoperative periods. The initial analgesic dose starts before surgery and continues through the intraoperative and postoperative periods (7-10). Gottschalk et al. (11) compared a preemptive bolus of bupivacaine with a postoperative continuous epidural infusion of bupivacaine that began at the fascial closure in radical prostatectomy patients. They found that the preemptive group had better visual analog scale (VAS) scores during the first 4 postoperative days. A meta-analysis of eight studies that compared the presurgical versus postsurgical initiation of continuous epidural analgesia (including opioids, local anesthetics, and ketamine) in terms of pain relief for 24-72 h postoperatively showed that a preemptive epidural regimen offered no improvement in postoperative pain relief (8). Another meta-analysis of nine studies that compared the preincisional and postincisional continuous epidural infusion of a local anesthetic with or without opioid demonstrated significantly better VAS scores in only two of the reports. Three of the nine studies were on abdominal surgery, and one of them showed that preemptive administration led to a benefit in pain control (9). We did not find statistically significant differences between the two groups in pain scores at 1 h and 24 h after surgery, although we did observe that a higher percentage of patients in the preemptive group had better scores; 71% of patients in the preemptive group had a pain score between 0 and 2, whereas only 48.3% had these scores in the postoperative group. We thought the possible explanation is that preemptive analgesia may not yield the effects in young children as the central nervous system pathways to transmit, process, and respond to stimuli may

be immature compared to that in adults. Ho et al. (12) compared preemptive and postoperative caudal blocks for outpatient urogenital surgery in children aged 1-6 years and did not find any difference. Furthermore, Holthusen et al. (13) could not demonstrate any differences when they compared the effects of preoperative and postoperative caudal blocks on pain in 25 children. Altintas et al. (14) compared the efficacy of presurgical versus postsurgical axillary blocks on postoperative pain in 49 children aged 1-11 years and observed that although facial pain scores were higher in the presurgical group than in the postsurgical group, both groups had effective analgesia, with pain scores of less than 2.

Surgical trauma induces peripheral nerve and tissue injury that leads to a local inflammatory reaction and elevated levels of proinflammatory cytokines that can induce peripheral and central nerve sensitization. Preemptive analgesia can suppress the nociceptive stimuli from an injured tissue to prevent the central sensitization (15). Furthermore, a continuous epidural infusion during the preoperative and postoperative periods may prevent central sensitization and also pain hypersensitivity due to the inhibition of acute inflammatory mediators in the postoperative period (9). Preemptive analgesia may produce a blockade of sufficient depth and duration to prevent the afferent transmission of noxious stimuli from the periphery to the central nervous system. Pain intensity measurement is one method to evaluate the effectiveness of analgesic treatment, and another is the detection of neurohumoral and inflammatory mediators. Nociceptive mediators and cytokines play important roles in the mechanism of acute pain (15). TNF- α is a proinflammatory cytokine and one of the early mediators of neuroinflammation and central pain sensitization (4). Both preoperative and postoperative epidural analgesia are important in controlling the immunological effects of surgery-induced stress. The production of proinflammatory cytokines, such as TNF- α may decrease when the afferent transmission of noxious stimuli is blocked (1,6). Moselli et al. (1) compared the proinflammatory responses (including cytokines) of two groups. The first group received a preoperative epidural infusion of levobupivacaine that continued through the postoperative period, whereas the second group received an infusion of remifentanyl perioperatively and an epidural infusion of levobupivacaine postoperatively. While the TNF- α levels did not change in the preemptive epidural analgesia group, postoperative increases in TNF- α levels were observed in the postoperative analgesia group. Akural et al. (16) did not find a significant difference in TNF- α levels between a group that received a preemptive epidural infusion of sufentanil and one that received sufentanil postoperatively.

IL-2 is an anti-inflammatory cytokine that is important in cell-mediated immunity. The immunosuppression after surgical incision results from T cell dysfunction, and impaired synthesis of IL-2 correlates with injury severity (17). In hysterectomy patients, Beilin et al. (4) observed lower IL-6 levels, reduced suppression of IL-2 levels, no significant changes in TNF- α levels, and better analgesia scores in those treated with preemptive analgesia compared to intravenous analgesia group. Yokoyama et al. (18) reported no differences in TNF- α levels and pain scores except at the end of surgery in radical esophagectomy patients given in preemptive analgesia group. Our study demonstrates significant increases in TNF- α levels in both the preemptive and postoperative epidural infusion groups, but the increase was more prominent in the postoperative group for at least 24 h after surgery. IL-2 levels were higher in the preemptive group, but there were no differences in the analgesic score. We believe that lower levels of TNF- α and the reduction in the suppression of IL-2 in the Preemp EA group compared to that in the Postop EA group demonstrate the preemptive effects of epidural infusion. It has been demonstrated that preemptive epidural infusion attenuates the suppression of the Th1 CD4+ T cells that secrete IL-2 (4).

In conclusion, the present study demonstrates that patients who received preemptive analgesia exhibited reduced proinflammatory but increased antiinflammatory cytokine levels and that sufficient analgesia was provided to both the preemptive and postoperative groups. We believe that although both the preemptive and postoperative epidural administration of a local anesthetic and an opioid seem to be fairly effective at blocking afferent nervous transmission and central sensitization and, can ensure adequate pain relief, only preemptive administration leads to a reduction in inflammatory mediators.

References

1. Moselli NM, Baricocchi E, Ribero D, et al. Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2722-31.
2. Dermitzaki E, Staikou C, Petropoulos G, et al. A randomized study of maternal serum cytokine levels following cesarean section under general or neuraxial anesthesia *Int J Obstet Anesth* 2009;18:33-7.
3. Hogevoid HE, Lyberg T, Kahler H, Haug E, Reikeras O. Changes in plasma IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* 2000;12:1156-9.
4. Beilin B, Bessler H, Papismedov L, et al. Continuous physostigmine combined with morphine-based patient-controlled analgesia in the postoperative period. *Acta Anesthesiol Scand* 2005;49:78-84.
5. Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y et al. Effectiveness of morphine via thoracic epidural vs intravenous infusion on postthoracotomy pain and stress response in children. *Paed Anesth* 2004;14:748-54.

6. Shavit Y, Fridel K, Beilin B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006;1:443-51.
7. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1138-43.
8. Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull* 2004;13:13-27.
9. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-73.
10. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2006;19:551-5.
11. Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR et al. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1076-82.
12. Ho JWS, Khambatta HJ, Pang LM, et al. Preemptive analgesia in children, does it exist. *Reg Anesth* 1997;22:125-30.
13. Holthusen H, Eichwede F, Stevens M, et al. Pre-emptive analgesia: comparison of preoperative with postoperative caudal block on postoperative pain in children. *Br J Anaesth* 1994;73:440-2.
14. Altintas F, Bozkurt P, Ipek N, et al. The efficacy of pre- versus postsurgical axillary block on postoperative pain in paediatric patients. *Paed Anaesth* 2000;10:23-8.
15. Carvalho B, Aleshi P, Horstman DJ, et al. Effect of a preemptive femoral nerve block on cytokine release and hyperalgesia in experimentally inflamed skin of human volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:514-9.
16. Akural EI, Salomaki TE, Bloigu AH et al. The effects of preemptive epidural sufentanil on human immune function. *Acta Anesthesiol Scand* 2004;48:750-5.
17. Helmy SAK, Wahby MAM, El-Nawaway M. The effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anesthesia* 1999;54:733-8.
18. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H et al. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy. *Anesth Analg* 2005;101:1521-7.



Acil Servise Diyabetik Ketoasidoz Tablosu ile Başvuran Hastaların Yeni Tanı Diyabet Açısından Değerlendirilmesi

Evaluation of New-Onset Diabetes in Patients Presenting Emergency Service with a Diabetic Ketoacidosis Attack

Yavuz Yiğit, Doğaç Niyazi Özüçelik*, Harun Ayhan**, Emin Gökhan Gencer***, Mehmet Karakum****

Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis, Kocaeli, Türkiye,

*Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye,

**Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye,

***Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye,

****Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Amaç: Bu araştırmanın amacı, acil serviste diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosu ile başvuran hastalarda yeni tanı diyabet (DM) oranını araştırmaktır.

Yöntem: Araştırmaya 01 Nisan 2009-01 Nisan 2011 tarihleri arasında İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin acil servisine başvuran ve diyabetik ketoasidoz tanısı konulan hastalar içinde dosya bilgileri tam olan 57 hasta alındı. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Araştırmaya alınan hastalardan, %45.6'sında tip 1, %33.3'ünde tip 2, %21'inde ise yeni tanı diyabet sap-tandı. DKA tanısı alan hastaların başvuru arter kan gazı pH, HCO₃ değerleri, serum sodyum ve potasyum, başvuru zamanı, plazma glukoz değeri açısından tip 1, tip 2 ve yeni tanı DM hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken (p>0.05), HbA1c değerleri yeni tanı DM hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç: Diyabetik ketoasidoz tanısı konulan farklı tiplerdeki hastalarda diyabet tipleri açısından etiyolojik nedenler, yaş ve HbA1c değerleri dışında istatistiksel açıdan anlamlı bir veriye rastlanmadı. Acil servise başka nedenlerle başvuran hastalarda kan şekeri yüksekliğinin tespit edilmesi nadir değildir. Bu tip hastalarda altta yatan diabetes mellitus açısından dikkatli olunması olası diyabetik ketoasidoz ataklarının engellenmesi bakımından önemlidir. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 168-72*)

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, acil servis

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the rate of new-onset diabetes mellitus (DM) in patients presenting to our emergency department with diabetic ketoacidosis.

Methods: We retrospectively evaluated hospital records of patients who presented to the Emergency Department at Istanbul Goztepe Research and Training Hospital between 01 April 2009 and 01 April 2011 and were diagnosed with diabetic ketoacidosis. 57 patients having complete clinical data were included in the study.

Results: 45.6%of patients had type 1 DM, 33.3%- type 2 DM, and 21%of them were with new-onset DM. No statistically significant difference was found between type 1 DM, type 2 DM and new-onset DM patients with respect to arterial blood pH and HCO₃ levels and serum sodium, potassium and plasma glucose levels at presentation as well as time of presentation (p>0.05), while HbA1c levels showed statistically significant difference in new-onset DM patients.

Conclusion: No statistically significant difference was found between types of DM in patients diagnosed with diabetic ketoacidosis except for precipitating factors, age and HbA1c. Detecting high blood glucose levels in patients presenting to emergency room for reasons other than DM is not a rare condition. Cautious evaluation and recognition of these patients in emergency room for the possibility of undiagnosed DM is important for prevention of future diabetic ketoacidosis episodes. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 168-72*)

Key Words: Diabetes mellitus, emergency room

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yavuz Yiğit

Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis, Kocaeli, Türkiye

E-posta: dryavuzyigit@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 01 Mayıs 2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29 Mayıs 2013

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Giriş

Diabetes mellitus (DM), akut komplikasyonların önlenmesi ve uzun dönem komplikasyonların azaltılması için medikal bakım, destek ve kişisel hasta eğitime gerek duyulan kronik bir hastalıktır.

Diyabetik ketoasidoz (DKA), diyabetin en ölümcül akut komplikasyonlarından birisidir. DKA, insidansının yıllık 4.6-8 epizot/1000 diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. ABD’de yıllık 500.000 hastane yatışından sorumlu olduğu ve toplam maliyetinin ise, yaklaşık 2.4 milyar \$ olduğu tahmin edilmektedir (1).

DKA’nın üç başlıca biyokimyasal bulgusu hiperglisemi, ketoz ve asidoz, dolaşımdaki yetersiz insülin aktivitesi ve karşıt düzenleyici hormonların etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu hormonal dengesizlik, dokulardan gelen maddelerin (kastan amino asitler, laktat ve pirüvat; yağ dokusundan serbest yağ asitleri, gliserol) karaciğerde aktif olarak glukoz ve keton cisimciklerine (beta hidroksi bütirat, asetoasetat, aseton) çevrilmelerine, sonra da dolaşıma gereğinden fazla dağılımına yol açar. Sonuç olarak hiperglisemi (>250 mg/dl) ve ketoasidoz (pH <7.30), dehidratasyon ve elektrolit kaybına neden olan osmotik diüzeze yol açar.

DKA tanı kriterleri; plazma glikozunun (>250 mg/dl), pH’inin <7.30, serum HCO³⁻’ünün <15 mEq/l, idrar/serum keton oranının pozitif, anyon açığının >10 olmasıdır (2).

İlk olarak 1877’de Claude Bernard’ın ortaya koyduğu stres hiperglisemisi de acil serviste sık rastlanan bir durumdur. Hastalıkların özellikle akut dönemlerinde ve travma sonrası hastalarda gelişen hiperglisemiyi ifade eden stres hiperglisemisi diyabetik olmayan ve diyabetik bir çok acil servis hastasında görülmektedir (3).

Bu araştırmadaki amacımız DKA tanısı konulan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının incelenerek DKA tablosu ile başvuran hastalarda yeni tanı diyabet sıklığını araştırmaktır.

Yöntemler

Bu araştırma 01.04.2009-01.04.2011 tarihleri arasında İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servisi’nde DKA tanısı konularak hastaneye yatırılan ve HbA1c istenen 57 hasta üzerinde yapılmıştır. On sekiz yaş altı, başka merkezde tanı konulmuş, hastanemizde tanı konulduktan sonra sevk edilmiş ve dosyaları eksik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Araştırmaya alınan hastaların dosyaları geriye dönük değerlendirilerek, yaş, cinsiyet, başvuru zamanı, kronik renal yetmezlik, kalp yetersizliği, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıklarının olup olmadığı, diyabete yönelik kullandıkları ilaçlar, ailede diyabet öyküsü olup olmadığı, DKA gelişimine sebep olan travma, enfeksiyon, tedavi uyumsuzluğu gibi tetikleyici nedenler kaydedilmiştir.

Araştırma için Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır.

Hastaların başvuru anındaki kan glukoz, sodyum, potasyum, pH ve HCO³⁻ değerleri ile tanı konulduktan sonra ölçülen HbA1c değerleri kaydedilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen hastalar tip 1, tip 2 ve yeni tanı diyabet şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Bu üç grubun başvuru anındaki kan glukoz değeri, HbA1c, kan biyokimya değerleri ve demografik verileri karşılaştırılarak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Araştırmadan elde edilen veriler için SPSS for Windows 17.0 programıyla analiz edilmiştir. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel test olarak Kruska-Wallis H, Mann-Whitney U testleri (sıklık, yüzde, ortalama, hipotez testleri) kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar %95 güven aralığında ve p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya alınan hastaların %45.6’sı (n=26) tip 1, %33.3’ü (n=19) tip 2 DM saptanırken, %21.1’inde (n=12) yeni tanı DM tespit edilmiştir.

Tip 1 DM hastalarının ortalama yaşı 28.8±1.3, tip 2 DM hastalarının 60.2±1.6 ve yeni tanı DM hastalarının ise 39.5±1.8 olarak bulunmuştur.

Araştırmaya alınan hastalar içerisinde 30 yaşın altında tip 2 DM görülmezken, 18-20 yaşlar arasında üç yeni tanı DM hastası tespit edilmiştir. Altmış yaş üzerinde hiç tip 1 ve yeni tanı DM hastası bulunmamıştır. Tip 1 DM hastası en çok 21-30 yaş arasında (%34.6), tip 2 DM hastası en çok 51-60, 61-70 ve 71 yaş üzerinde (her üç grupta da %26.3), yeni tanı DM hastası ise en çok 51-60 yaş arasında (%33.3) tespit edilmiştir. Diyabet tipleri ile yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Tip 1 DM hastalarının %73.1’i (n=19) kadın, %26.9’u (n=7) erkek, tip 2 DM hastalarının %63.2’ü (n=12) kadın, %36.8’i (n=7) erkek, yeni tanı DM hastaların %50.0’i (n=6) kadın, %50.0’i (n=6) erkektir.

Tip 1 DM hastalarının %30.8’i (n=8), tip 2 DM hastalarının %21.1’i (n=4), yeni tanı DM hastalarının ise %16.7’sinde (n=2) pH <7.0 olarak saptanmıştır.

Tip 1 DM hastalarının %30.8’inde (n=8), tip 2 DM hastalarının %36.8’inde (n=7), yeni tanı DM hastalarının ise %25’inde (n=3) HCO³⁻ düzeyi 0-5 aralığında bulunmuştur.

Plazma glukoz seviyesi tip 1 hastaların %23.1’inde (n=6) 250-400 mg/dl, %30.8’inde (n=8) 401-500 mg/dl, %23.1’inde (n=6) 501-600 mg/dl, %7.7’sinde (n=2) 601-700 mg/dl ve yine %7.7’sinde (n=2) 701-800 mg/dl aralığında bulunurken, %7.7 hastada (n=2) 800mg/dl’nin üstü değerler saptanmıştır. Tip 2 hastaların ise %21.1’inde (n=4) 250-400 mg/dl, %10.5’inde (n=2) 401-500 mg/dl, %31.6’sında (n=6) 501-600 mg/dl,

%15.8'inde (n=3) 601-700 mg/dl, %21.1'inde (n=4) 701-800 mg/dl arası değerler bulunmuştur. Yeni tanı hastaların %8.3'ünde (n=1) 250-400 mg/dl, %25'inde (n=3) 401-500 mg/dl, %25'inde (n=3) 501-600 mg/dl, %16.7'sinde (n=2) 601-700 mg/dl, %8.3'ünde (n=1) 701-800 mg/dl, %16.7'sinde (n=2) 800 mg/dl üstü plazma glukoz seviyeleri saptanmıştır (Tablo 1).

Tip 1 DM hastaların %7.6'sında (n=5), tip 2 DM hastaların ise %31.5'inde (n=6) üst solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Yeni tanı DM hastaların da %16.6'sında (n=2) üst solunum yolu enfeksiyonu bulunmuştur.

Tip 1 DM hastaların %11.5'inde (n=3), tip 2 DM hastaların %21'inde (n=4) ve yeni tanı DM hastaların yine %33.3'ünde (n=4) alt solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır.

Tip 1 DM hastaların %15.3'ünde (n=4), tip 2 DM hastaların %26.3'ünde (n=5), yeni tanı DM hastalarının ise %25'inde (n=3) idrar yolu enfeksiyonu görülmüştür.

Tip 1 DM hastaların %26.9'unda (n=7), tip 2 DM hastaların %15.7'sinde (n=3) etiolojide diyabete yönelik aldıkları diyet ve ilaç tedavisine uyumsuzluk saptanmıştır.

Araştırmaya alınan hastaların kan glukoz, sodyum, potasyum değerleri ortalamalarının DM tipi değişkeni açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal-Wallis H testi sonuçlarına göre; grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla; KW=1.635; p=0.442; KW=0.029; p=0.986; KW=3.097; p=0.213).

Araştırmaya katılanların HbA1c ortalamalarının DM tipi değişkeni açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal-Wallis H testi sonuçlarına göre; grup ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (KW=11.197; p=0.004).

Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek üzere Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Buna göre; yeni tanı DM hastalarının HbA1c değer puanı, tip 1 DM olanların HbA1c değer puanından (Mann-Whitney U=75.000; p=0.011) ve tip 2 DM olanların HbA1c değer puanından yüksektir (Mann-Whitney U=36.000; p=0.002).

Tartışma

DKA diyabetin en ölümcül akut komplikasyonlarından birisidir. Enfeksiyon ve tedavi uyumsuzluğu DKA'nın en sık rastlanan sebeplerini oluşturmaktadır. Bu vakalarının önemli bir bölümünde ise sebep belirlenememektedir (4). DKA en sık nedenleri Westphal ve ark.'nın (4) yaptığı çalışmada ve Yan ve ark.'nın yaptığı çalışmada (5) en sık sebepler tip 1 DM hastalar için tedaviye uyumsuzluk olurken, tip 2 DM hastalar ve yeni tanı konulan DM hastaları grubunda enfeksiyon olarak bulunmuştur.

DKA açısından literatürle çalışmamızdaki sonuçlar benzerlik göstermektedir.

Araştırmamıza dahil edilen hastalardan tip 1 DM hasta grubunda en sık (DKA) sebebi (%26.9) tedaviye uyumsuzluk bulunurken, tip 2 DM hastalarda en sık sebep (%78.9) enfeksiyon olarak saptanmıştır.

Yeni tanı konulan DM hastaları grubundaysa en sık neden yine enfeksiyon (%50) olarak bulunmuştur.

Westphal ve ark.'nın yaptığı çalışmada tip 1 DM hastaların %23.6'sında, tip 2 DM hastaların ise %24.1'inde etiolojide geçerli bir neden saptanamazken, yeni tanı konulan hastalarda bu oran %69.4 olarak bildirilmiştir (4). Yan ve ark.'nın yaptığı çalışmada tip 1 DM hastalarında %15.6, tip 2 DM hastalarında %24.7 ve yeni tanı konulan DM hastalarında bu oran %40.6 olmuştur (5). Araştırmamızda tip 1 DM hastaların %26.9'unda DKA etiolojisinde geçerli bir neden bulunamazken, tip 2 DM hastalar için bu oran %15.7, yeni tanı DM hastalarında ise %41.6'dır.

DKA, kimi zaman diyabet tanısında ilk bulgu olabilmektedir. Bu hastaların tüm DKA hastalarına oranı %7.1-%27.5 arasında değişmektedir. Araştırmamız da bu oran %21 olarak bulunmuştur.

Balasubramanyam ve ark.'nın yaptığı çalışma da ortalama pH değerleri tip 1 diyabetli hastalarda 7.14 ± 0.12 , tip 2 diyabetli hastalarda 7.17 ± 0.12 , yeni tanı konulan diyabet hastalarında 7.19 ± 0.14 olarak bulunmuştur (6). Yan ve ark.'nın yaptığı çalışma da ise ortalama pH değerleri tip 1 hastalarda 7.07 ± 0.03 , tip 2 hastalar da 7.14 ± 0.02 , yeni tanı diyabet hastalarında 7.12 ± 0.02 olarak bildirilmiştir (5). Wang ve ark.'nın yaptığı çalışma da ise ortalama pH değerleri tip 1 DM hastalar için 7.23 ± 0.06 , tip 2 diyabet hastalarında 7.11 ± 0.04 olarak bulunmuştur (7). Araştırmamıza dahil olan hastaların başvuru sırasındaki arter kan gazında bakılan pH

Tablo 1. Tiplere göre başvuru anındaki ortalama değerler

	Tipler		
	TİP 1	TİP 2	Yeni Tanı
Glikoz	504.654±172.327	547.000±148.753	574.417±149.055
Sodyum	129.769±4.366	129.579±5.092	129.750±4.515
Potasyum	5.042±0.868	4.815±0.999	5.413±0.999
HbA1c	11.496±2.435	10.763±2.830	14.208±2.661

değerleri diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bizim araştırmamızda da diğer çalışmalardaki gibi pH değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yan ve ark.'nın yaptığı çalışma da ise ortalama HCO_3^- değerleri tip 1 diyabet hastalarında 6.4 ± 0.8 , tip 2 diyabetlilerde 7.7 ± 0.5 , yeni tanı diyabet hastalarında 6.7 ± 0.7 olarak tespit edilmiştir (5). Nyenwe ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise tip 1 hastalardan Afrika kökenli Amerikalılarda ortalama HCO_3^- 13.3 ± 5.7 , İspanyollarda ise 14.7 ± 5.6 bulunurken, bu oran tip 2 hastalarda sırasıyla Afrika kökenli Amerikalılarda 14.6 ± 6.3 , İspanyollarda ise 15.2 ± 4.2 olarak bulunmuştur (7). Gerek bizim çalışmamız da gerekse diğer çalışmalarda başvuru esnasında hasta tipleri ve arter kan gazında bakılan HCO_3^- değerlerinin karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Nyenwe ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise tip 1 hastalardan Afrika kökenli Amerikalılarda ortalama plazma glukoz değeri 641.4 ± 267.8 mg/dl olurken, bu rakam İspanyollarda 631.4 ± 192.3 mg/dl olarak bildirilmiş, aynı çalışmada tip 2 hastalarda Afrika kökenli Amerikalılarda ortalama plazma glukoz değeri 608.1 ± 227.5 mg/dl olurken tip 2 diyabetlilerde 620.7 ± 287.6 mg/dl olarak saptanmıştır (8). Yan ve ark.'nın yaptığı çalışma da ise ortalama plazma glukoz değerleri tip 1 hastalar için 504 ± 31 mg/dl, tip 2 hastalar için 638 ± 24 mg/dl bulunurken, yeni tanı diyabetlilerde bu rakam 836 ± 64 mg/dl olarak bildirilmiştir. Yan ve ark.'nın çalışmalarındaki bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (5). Balasubramanyam ve ark.'nın yaptığı çalışma da ise ortalama plazma glukozu tip 1 DM'lilerde 34.9 ± 17.6 mmol/l, tip 2 DM'lilerde 40.6 ± 23.8 mmol/l, yeni tanı DM'lilerdeyse 34.5 ± 24.7 mmol/l olarak bulunmuştur. Balasubramanyam ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki bu değerlerin bizim çalışmamızda da olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (6). Wang ve ark.'nın yaptığı çalışma da ise ortalama plazma glukozu tip 1 DM'lilerde 36.2 ± 3.7 mmol/l, tip 2 DM'lilerde 38.5 ± 3.3 mmol/l olarak bulunmuştur. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki değerler de yine bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı değildir (7). Yine Nyenwe ve ark.'nın yaptığı çalışmada da plazma glukoz ortalamaları çalışmamızla benzer şekilde tipler açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (8). Araştırmamızda hastaların plazma glukoz değerlerinin ortalaması tip 1 hastalarda 504.654 ± 172.327 mg/dl, tip 2 hastalarda 547.000 ± 148.753 mg/dl ve yeni tanı konulanlarda 574.417 ± 149.055 mg/dl olarak saptanmıştır. Yeni DM tanısı konulan hastalarımızın başvuru glukoz değerleri yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Nyenwe ve ark.'nın yaptığı çalışmada da yeni tanı DM hastalarında HbA1c değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçülerde diğer diyabet gruplarından yüksek bulunmuştur (8).

Araştırmamıza dahil edilen hastaların HbA1c değerleri tüm gruplarda oldukça yüksektir. Ancak yeni tanı konulan DM hastalarında bu fark daha belirgindir. Yeni tanı konulan hastalardaki HbA1c değerlerinin diğer grup hastalara oranla yüksekliği istatistiksel olarak da anlamlıdır. Acil servise başka nedenlerle başvuran hastalarda kan şekeri yüksekliğinin tespit edilmesi nadir görülen bir durum değildir. Bu tip hastalarda altta yatan DM tanısı açısından dikkatli olunması olası DKA ataklarının engellenmesi bakımından önemlidir.

Balasubramanyam ve ark.'nın yaptığı çalışma da ise tip 1 hasta grubunun ortalama serum sodyum değeri 134 ± 6 mEq/l, tip 2 hasta grubunun ortalama serum sodyum değeri 132 ± 8 mEq/l, yeni tanı konulan diyabet hastaları grubundaysa 132 ± 4 mEq/l olarak bildirilmiştir (6). Nyenwe ve ark.'nın yaptığı çalışma da hastaların ortalama kan potasyum değerleri tip 1 DM hasta grubunda 5.3 ± 0.9 mEq/l, tip 2 DM hastalarda 5.0 ± 0.9 mEq/l bildirilmiştir (8). Balasubramanyam ve ark.'nın yaptığı çalışma da ise kan potasyum değerleri tip 1 DM hasta grubunda 5.2 ± 1.2 mEq/l, tip 2 DM hasta grubunda 4.9 ± 1.2 mEq/l olarak bildirilmiştir (6).

Gerek bizim çalışmamız da gerekse Balasubramanyam ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama serum sodyum değerlerinin tipler açısından istatistiksel analizi anlamlı değildir. Ayrıca araştırmamızda da bahsi geçen diğer çalışmalarda da kan potasyum değerlerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç

Tip 1 DM hastalarda en sık neden tedaviye uyumsuzluk olarak saptanırken, tip 2 DM hastalarda ve yeni tanı konulan DM hastalarında enfeksiyon en sık görülen neden olarak saptanmıştır. Araştırmamızdaki hastaların %21'i yeni tanı koyulan DM hastaları olmuştur. Bilinen diyabeti olmayan hastalarda saptanan bu yüksek oran acil servislerde hasta yaklaşımında DKA tanısının diyabeti olmayan hastalarda da mutlaka akılda tutulması gerektiğini göstermektedir. Acil servislerde hiperglisemi saptanan diyabetik olmayan hastalarda acil servis rutininde DM açısından daha ileri değerlendirmeler çoğu zaman yapılmamakta sözü geçen hiperglisemiler çoğu zaman metabolik ya da travmatik strese bağlanabilmektedir. Böylelikle gözden kaçan hastalar daha sonra DKA gibi diyabetin fatal komplikasyonlarıyla acil servise geri gelebilmektedir.

Çalışmamızda emeği geçen herkese teşekkür ederiz.

Çalışmamızda herhangi maddi destek kullanılmamıştır.

Kaynaklar

1. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2005

2. Goldman L., Ausiel D. Cecil medicine 23rd edition; 2007
3. Henderson WR, Chittock DR, Dhingra VK, et al. Hyperglycemia in acutely ill emergency patients—cause or effect? CJEM 2006;8:339-43.
4. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes andwly diagnosed diabetic adults. AmJ Med 1996;101:19-24.
5. Yan SH, Sheu WH, Song YM, et al. The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults. Intern Med 2000;39:10-4.
6. Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, et al. New profiles of diabetic ketoacidosis: type 1 vs type 2 diabetes and the effect of ethnicity. Arch Intern Med 1999;25;159:2317-22.
7. Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes—a population-based study from Northern Sweden. Diabet Med 2008;25:867-70.
8. Nyenwe E, Loganathan R, Blum S, et al. Admissions for diabetic ketoacidosis in ethnic minority groups in a city hospital. Metabolism 2007;56:172-8.



The Effect of Clozapine on Tremor in Patients with Parkinson's Disease who were Initiated Clozapine For Psychotic Symptoms

Psikotik Semptomları Sebebi ile Klozapin Başlanmış Olan Parkinson Hastalarında Klozapinin Tremor Üzerine Etkisi

Emel Oğuz Akarsu, Hasan Meral*, Feriha Özer**, Mithat Bedir***, Aytül Mutlu****, Özlem Çokar****, Belgin Petek Balcı****

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye,

*Çanakkale Anadolu Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye,

**Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye,

***Mardin Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Mardin, Türkiye,

****Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Abstract

Aim: Tremor is one of the initial symptoms of Parkinson's disease and most of the patients suffer from it along the course of the disease. Levodopa and dopamine agonists are used as first-line therapy. Studies showed that clozapine can be effective on patients who are resistant or insufficiently responsive to these therapies. In this retrospective study, we searched the effect of clozapine on tremor.

Methods: We retrospectively analyzed the medical records of patients who have been followed in our Movement Disorders Clinic between the years 2005 and 2012. Fourteen patients using clozapine due to psychotic symptoms were included in the study. The patients were assessed using the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) at the beginning and after 2 months of constant dose of clozapine usage. Two patients were excluded from the study because of non-compliance with the treatment due to excessive sedation. Assessments were done on 12 patients.

Results: When the UPDRS scores before and after clozapine treatment examined, a statistically significant decrease was found in UPDRS-total, UPDRS-tremor, UPDRS-motor, and UPDRS-activities of daily living tremor scales after treatment.

Conclusion: Since clozapine may have a positive effect on tremor in Parkinson's disease, it can be considered as a treatment option for treatment-resistant psychotic symptoms. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 173-7*)

Key words: Parkinson's Disease, clozapine, tremor

Özet

Amaç: Parkinson hastalığında tremor hastalığın başlangıç belirtilerinden olup hastalık seyri boyunca hastaların büyük bir kısmında görülür. Levodopa, dopamin agonistleri ilk seçenek tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu tedavilere yanıt alınamayan veya yetersiz yanıt alınan olgularda klozapinin etkili olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Biz de bu retrospektif çalışmada klozapinin tremor üzerine etkilerini araştırdık.

Yöntemler: Bu çalışma 2005-2012 yılları arasında Hareket Bozuklukları Polikliniğinden takipli olan hastaların dosyaları incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya psikotik semptomlar nedeni ile klozapin başlanmış olan 14 parkinson hastası alındı. Klozapin başlandığındaki Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) skalaları ve 2 aylık sabit dozda klozapin kullanımı sonrası BPHDÖ skalaları incelendi. İki hastanın aşırı sedasyon nedeni ile tedaviyi düzensiz kullandıkları saptandığından bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirmeler 12 hasta üzerinden yapıldı. Klozapinin tremor üzerine etkisi araştırıldı.

Bulgular: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası BPHDÖ skorları incelendiğinde klozapin tedavisi ile BPHDÖ-total, BPHDÖ-tremor, BPHDÖ-motor, BPHDÖ-günlük yaşam tremor skalalarında istatistiksel anlamlı düşme olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Parkinson hastalığında klozapin tremor üzerine olumlu etki gösterebileceğinden diğer medikal tedavilere dirençli psikotik semptomların görüldüğü Parkinson Hastalarında tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 173-7*)

Anahtar Sözcükler: Parkinson Hastalığı, klozapin, tremor

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disease presenting with motor findings such as tremor, bradykinesia, rigidity and non-motor findings. Resting tremor with a frequency of 4-7 Hz occurs in 75-80% of patients and is often the first symptom. Levodopa is the most effective treatment for treating the motor symptoms in Parkinson's disease. Dopa agonists such as pramipexole, ropinirole, pergolide, bromocriptine, and lisuride are effective on tremor in PD (1-5). Anticholinergic drugs have also been used for tremor in Parkinson's, however, presence of many side effects like sedation, confusion and hypotension, limit their use (5,6).

Psychosis in PD is characterized by hallucinations (primarily visual), delusions and other sensory disturbances such as illusions and 'sense of presence' hallucinations. Psychotic symptoms occur in 20-40% of PD patients (7,8). While the effects of clozapine on the psychotic symptoms of PD have been known, it was also shown to have effects on tremor (9-13).

In this study, we retrospectively compared the effect of clozapine on tremor reviewing the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) scale scores after 2 months of follow-up in 12 patients whose current PD treatment were not changed and who received clozapine regularly at a constant dose.

Methods

This study was carried out by investigating files of 14 patients who have been followed by the Movement Disorders Clinic in Haseki Training and Research Hospital between the years 2005 and 2012. The patients had been taking clozapine because of psychosis due to general medical condition according to DSM-4 criteria. Psychotic symptoms were formal visual hallucinations in particular. For each patient, we defined age, sex and disease duration at the time their hallucinations were suppressed by

clozapine. UPDRS scores of the patients at the beginning and after 2 months of constant dose of clozapine usage were examined. Patients who had been receiving anticholinergic treatment and whose other medical treatment for PD had been changed were excluded from the study.

Two patients were excluded from the study at the end of two months because of non-compliance with the treatment due to excessive sedation. Assessments were carried out on 12 patients.

Indication for clozapine and maximum clozapine doses in patients were recorded. Patients who stopped taking the medication and their reasons to discontinue the treatment were determined. Leukocyte levels were recorded from weekly hemograms performed before and during the administration of clozapine.

Statistical Analyses

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programs were used for statistical analyses. Along with the descriptive statistical methods (Average, Standard deviation, frequency, proportion), the Wilcoxon signed-rank test was also used to compare the quantitative data while assessing the study data. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The average age of the patients was 66.33 ± 10.75 years (range: 47-79). 58.3% of subjects (n=7) were women and 41.9% (n=5) were men (Table 1).

The disease duration varied between 1 and 22 years with an average of 5.08 ± 5.81 years. Clozapine dose varied between 6.25-75 mg/day with an average of 27.60 ± 20.02 mg/day (Table 1).

None of the patients experienced agranulocytosis and no patient complained of weight gain during the follow-ups.

Table 1. Distribution of descriptive characteristics

		Min-Max	Mean Value \pm SD
Age		47-79	66.33 \pm 10.75
Onset of illness (age)		45-74	61.25 \pm 10.37
Disease duration (age)		1-22	5.08 \pm 5.81
Clozapine dose (mg/day)		6.25-75	27.60 \pm 20.02
		n	(%)
Gender	Female	7	58.3
	Male	5	41.7
H&Y scale	Stage 1	6	50
	Stage 2	6	50

Of the Parkinson Disease Assessment Scale Scores;

An average of 4.42 ± 5.19 unit decrease was seen in post-treatment UPDRS total score compared to pre-treatment score which was found to be statistically significant ($p < 0.05$). An average of 2.83 ± 2.98 unit decrease was seen in post-treatment UPDRS motor score compared to pre-treatment score which was found to be statistically significant ($p < 0.05$). An average of 2.00 ± 1.32 unit decrease was seen in post-treatment UPDRS tremor scores compared to pre-treatment scores which was found to be statistically significant ($p < 0.05$). The post-treatment versus pre-treatment change in UPDRS activities of daily living scores was not significant ($p > 0.05$) (Table 2).

When the activities of daily living - tremor scale scores of patients were analyzed, it was seen that 4 patients had mild, 7 patients had moderate and 1 patient had severe tremor before the treatment. After the treatment, it was observed that tremor disappeared in two of the 4 patients with mild tremor and remained the same in 2 patients. It was seen that tremor disappeared in 2 of the 7 patients with moderate tremor, remained the same in 2 patients and changed to mild tremor in 3 patients. It was observed

that severe tremor in 1 patient changed to mild tremor after the treatment.

A statistically significant decrease was found in activities of daily living-tremor score after treatment compared to before treatment ($p < 0.05$) (Table 3).

Discussion

PD is a neurodegenerative disease presenting with motor findings, such as resting tremor, bradykinesia, rigidity and non-motor findings. Resting tremor is generally the first symptom. Levodopa, dopamin agonists and anticholinergic drugs are used as first-line therapies in the treatment (1-6,14). There are publications showing that clozapine is effective on cases unresponsive to first-line therapies (9-13).

Clozapine is an atypical antipsychotic drug acting via D4 receptor blockade. It has no negative effects on motor findings of PD due to the fact that it does not block D2 receptor unlike many other antipsychotic drugs. Clozapine treatment is among the first-line therapies in case of psychosis development related to general medical condition in PD (13). Its positive effects on dyskinesia and tremor were shown in some studies (9-13,16). Its mechanism of action is not clearly known.

Table 2. Results of Unified Parkinson's disease rating scales (UPDRS)

UPDRS	Pre-treatment		Post-treatment		p
	Min-Max	Mean Value \pm SD	Min-Max	Mean Value \pm SD	
UPDRS Total	10-56	32.00 \pm 15.67	10-52	27.58 \pm 13.22	0.005**
UPDRS Motor	5-38	21.58 \pm 10.34	5-37	18.75 \pm 9.47	0.005**
UPDRS Tremor	1-12	5.75 \pm 3.62	0-8	3.75 \pm 2.30	0.004**
UPDRS Activities of daily living	1-15	8.25 \pm 5.32	2-13	7.75 \pm 4.18	0.343

Wilcoxon Signed-Rank test ** $p < 0.05$

Table 3. Pre-treatment and post-treatment daily living activities-tremor assessments

Activities of daily living -Tremor	Pre-treatment	Post-treatment	
	n (%)	n (%)	
None	-	4 (33.3%)	
Mild	4 (33.3%)	6 (50.0%)	
Moderate	7 (58.3%)	2 (16.7%)	
Severe	1(8.3%)	-	P :0.009**

Wilcoxon Signed-Rank test ** $p < 0.05$

In a study performed in 1986 (9), the efficacy of clozapine was investigated in 25 patients with tremor and it was observed to be effective in essential tremor and tremor of PD. In 1990, Friedman et al. (10) noted significant improvement in tremor in two of five patients with PD who had been taking clozapine for psychosis. Later, in a double blind study on 22 Parkinson's patients refractory to levodopa, the authors compared clozapine to benztropine for the treatment of tremor in PD and they found clozapine to be as effective as benztropine (11).

In a double blind study performed on 17 patients with PD (12), the effects of clozapine on Parkinson's mixed tremor (resting + postural) during acute and chronic use were investigated and positive effects on both resting and postural tremor were seen in 15 patients during acute administration and long-term use.

In our study, 2 of 14 patients were excluded from the study due to non-compliance with the treatment. Among the 12 patients assessed in the study, significant improvement was observed in tremor and the motor score of UPDRS of 10 patients and in tremor and activities of daily living scores of UPDRS of 8 patients. Although a statistically significant decrease was observed in post treatment UPDRS - total, UPDRS - motor, UPDRS - tremor scores, there was no difference in post-treatment activities of daily living scores of UPDRS compared to pre-treatment scores. We think that the lack of reflection of improvement in activities of daily living tremor sub-score on activities of daily living was caused by the fact that bradykinesia scores increased in a patient and this increase affected the UPDRS-activities of daily living statistics assessed at the end of two months.

In a study performed in 2010 on 61 patients (13), the effects of clozapine on psychosis and tremor were assessed and clozapine was initiated in 39 patients for psychotic symptoms, in 19 patients for tremor and in 6 patients for both tremor and psychotic symptoms. Positive effects of clozapine were observed in 50 patients. Improvement in tremor was observed in 20 of 25 patients after the treatment. Throughout the study, 11 patients passed away for other reasons while taking clozapine, 26 patients discontinued treatment due to worsening of motor symptoms, agranulocytosis, hallucinations, weight gain, myoclonus, elevation of blood glucose and decrease in leukocyte levels. In this study, clozapine doses of patients varied between 6.25 to 300 mg and average observation period was 39.9 months.

Clozapine was administered in 12.5-225 mg/day doses (69.6 mg/day) in a study investigating the effect

of clozapine on dyskinesia and psychosis on 43 patients (16). Positive effects of clozapine were detected, however, side effects were observed in 26 patients at the time of clozapine initiation and 20 patients discontinued clozapine use for reasons such as death (5), leukopenia(3), thrombocytopenia (1), constipation (1), hallucination (1), and agitation (1). In this study, the total disease duration was 10.9 ± 4.4 years and the average clozapine observation period was 3.5 years .

In our study, the follow-up duration of patients on constant dose of clozapine was 2 months. The clozapine dose varied between 6.25 and 75 mg/day with an average dose of 27.60 ± 20.02 mg/day. Fewer side effects seen in our study might be due to the lower average age of patients, lower doses of clozapine and shorter follow-up duration.

Conclusion

It is concluded that tremor and psychotic symptoms might cause functional losses by affecting activities of daily living in patients with PD. With careful laboratory follow-up, clozapine treatment may be considered as a treatment option for treatment-resistant psychotic symptoms and tremor in patients unresponsive to other therapies.

References

1. Elble RJ. Tremor and dopamine agonists. *Neurology* 2002;58(Suppl 4):57-62.
2. Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, et al. Randomized, double blind, 3-month parallel study of the effects pramipexole, pergolide, and placebo on parkinsonian tremor. *Mov Disord* 2003;18:1324-31.
3. Pahwa R, Koller WC. Dopamin agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Cleve Clin J Med* 1995;62:212-7.
4. Fishman PS. Paradoxical aspects of Parkinsonian tremor. *Mov Disord* 2008;23:168-73.
5. İşeri P, Komşuoğlu İ. Parkinson Hastalığının medikal tedavisi [Medical treatment of Parkinson's Disease] *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5:64-70.
6. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003735.
7. Fenelon G, Mahieux F, Huron R, et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;23:733-45.
8. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996;53:1265-8.
9. Pakkenberg H, Pakkenberg B. Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand* 1986;73:295-7.
10. Friedman JH, Lannon MC. Clozapine-responsive tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:225-9.
11. Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, et al. Benztropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:1077-81.
12. Bonuccelli U, Ceravolo R, Salvetti S, et al. Clozapine in Parkinson's disease tremor. Effects of acute and chronic administration. *Neurology* 1997;49:1587-90.

13. Thomas AA, Friedman JH. Current use of clozapine in Parkinson disease and related disorders. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:14-6
14. Marjama-Lyons J, Koller W. Tremor-Predominant Parkinson's disease. *Drugs & Aging* 2000;16:273-8.
15. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:996-1002.
16. Use of clozapine in Brazilian patients with Parkinson's disease. Gomide L, Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:611-4.



Sivas Numune Hastanesine Başvuran İntoksikasyon Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Intoxication Cases Presented to Sivas Numune Hospital

Yadigar Yılmaz, Ferda Yılmaz İnal*, Mehmet Toptaş**, Bilge Gürelık, İdris Erşan

Sivas Numune Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Sivas, Türkiye,

*Tokat Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Tokat, Türkiye,

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada intoksikasyon nedeni ile acil servise başvuran ve sonrasında yoğun bakım ünitesinde izlenen intoksikasyon olgularının demografik özellikleri, etioloji ve prognozunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Sivas Numune Hastanesi Acil Servisi'ne intoksikasyon nedeniyle başvuran ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen 14 yaş ve üzeri tüm hastalar geriye dönük olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, anamnez özellikleri ve prognozları incelendi.

Bulgular: Acil Servis'e başvuran 1894 hastanın 1038'i (%54.8) kadın olup, yaş ortalaması 32.76±14.88 idi. Bu hastaların %36.4'ü intihar amaçlı intoksikasyonları oluştururken, 328'i (%17.3) yoğun bakıma alınmıştır. Yoğun bakıma alınan hastaların 234'ü (%71.3) kadın olup, yaş ortalaması 27.98±13.87 idi. Hastaların 263'ü (%80.2) ilaç, 33'ü (%10.1) karbonmonoksit, 18'i (%5.5) besin, 4'ü (%1.2) organofosfat, 4'ü (%1.2) arı sokması, 3'ü (%0.9) fare zehiri, 1'i (%0.3) alkol, 1'i (%0.3) tiner, 1'i (%0.3) yılan sokması nedeniyle yoğun bakıma kabul edilmişlerdi. Çalışmamızda intihar amaçlı intoksikasyon oranı %80.5 olarak bulundu. En sık gözlenen ilaç grubu ise antidepresanlardı (%25.8).

Sonuç: İntoksikasyon olgularının daha çok genç kadınlarda ve başlıca antidepresan ilaçlar olmak üzere intihar amaçlı ilaç alımı nedeniyle olduğu görüldü. Bu çalışmada Sivas yöresindeki intoksikasyon olgularında hasta profili ortaya konuldu. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 178-82*)

Anahtar Kelimeler: İntoksikasyon, antidepresan, yoğun bakım, acil servis

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the epidemiological and demographic features and prognosis of all patients admitted to the emergency department and followed in intensive care unit due to poisoning.

Methods: We retrospectively evaluated the patients over 14 years of age, who attended to the emergency department and was followed in our intensive care unit due to poisoning, were evaluated according to their demographic characteristics, anamnesis and prognosis.

Results: Of 1894 patients, who were admitted to the emergency department, 1034 were female (54.8%). The mean age was 32.76±14.88 years. 36.4% of these patients were suicide attempters. Three hundred twenty-eight patients (17.3%) were admitted to the intensive care unit. Two hundred thirty-four (17.3%) were females and the mean age was 27.98±13.87 years. Of those patients, 263 (80.2%) were treated for drug intoxications, 33 (10.1%) for carbonmonoxide (CO) intoxications, 18 (5.5%) for food intoxications, 4 (1.2%) for insecticide poisoning, 4 (1.2%) for bee sting, 3 (0.9%) for rat poison intoxications, 1 (0.3%) for alcohol intoxication, and 1 (0.3%) was treated for snakebite. 80.5% of them were suicide attempters. The most frequently taken drugs were antidepressants (25.8%).

Conclusion: Intoxication cases admitted to the emergency department and intensive care unit were mostly young women, and drug overdose was the most common attempted method of suicide. The most frequent used drugs were antidepressants. In this study, we determined the patient profile of intoxication in Sivas province. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 178-82*)

Keywords: Intoxication, antidepressant, intensive care unit, emergency department

Giriş

Akut intoksikasyonlar tüm dünyada en önemli sağlık problemlerinden biridir ve acil ünitelerine başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1-3). Gelişmiş ülkelerde intoksikasyonların yıllık insidansı %0.02-0.93 arasında değişmektedir (3-6). Ülkemizde acil servise başvuruların %0.46-1.57'sini intoksikasyonlar oluşturmaktadır (7,8). İntoksikasyonlar etkene, hastaneye başvuru süresine bağlı olarak ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Acile intoksikasyon nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık %5 ile %22'sinin yoğun bakım ünitesine ihtiyacı olmaktadır (9,10). İntoksikasyon olguları daha çok kadınlarda, 15-35 yaş arasında ve intihar amaçlı gözlenmektedir. İlaçlar en sık intoksikasyon nedeni iken, ilaçlardan da en fazla psikoaktif ilaçların kullanıldığı bilinmektedir (11,12). İntoksikasyon olguları, demografik özellikleri, intoksikasyon biçimi ve maruz kalınan zehirler açısından ülkelere ve yörelere göre değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada, acilimize başvuran ve yoğun bakım ünitemize kabul edilen intoksikasyon olgularını tarayarak, bölgemizdeki intoksikasyon olgularını demografik özellikler, etiyoloji ve prognoz açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler

Etik Kurul onayı alındıktan sonra, 01.01.2010-30.10.2012 tarihleri arasında Sivas Numune Hastanesi Acil Servisi'ne intoksikasyon nedeni ile başvuran 14 yaş ve üstü 1894 hastanın dosyaları acil kayıtlarından, adli raporlardan, dosyalarından ve Yoğun Bakım Ünitesi kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, intoksikasyon nedenleri ve prognozları kaydedildi. Yer olmadığından dolayı diğer hastanelere sevk edilen hastaların prognozları takip edilemedi. Aynı dönemler içinde yoğun bakım ünitemize intoksikasyon nedeniyle yatan hastalar incelenerek verileri değerlendirildi. Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları, intoksikasyon nedenleri, bilinç durumları ve Glasgow koma skorları, yatış süreleri ve prognozları geriye dönük olarak değerlendirildi. İntihar amaçlı intoksikasyon nedeniyle yoğun bakıma kabul edilen hastaların bilinen psikiyatrik tanıları, daha önce intihar girişiminde bulunup bulunmadıkları kaydedildi. Kronik intoksikasyonlar ve 14 yaş ve altındaki olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hastaların Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılma endikasyonu anestezi ve reanimasyon uzmanlarının kararıyla alınmıştır. İlaç intoksikasyonu ile acil servise müracaat eden hastalara, ne zaman ilaç aldığına bakılmaksızın acilde mide lavajı yapılmış, aktif kömür verilmiştir. İntravenöz hidrasyonu ve diüretik tedavisi yapılarak taburcu olmak isteyenler hariç tüm olgular en az 24 saat takip edilmiştir. Tüm vakalar zehir danışma merkezine danışılmış, spesifik antidot önerilenlere uygun tedavileri verilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme için ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama±SS ya da sayı (%) olarak verildi.

Bulgular

Hastanemiz Acil Ünitesi'ne 01.01.2010-31.10.2012 tarihleri arasında toplam 700.458 hasta müracaat etmiş olup, bu hastalardan 1894 tanesi (%0.26) intoksikasyon vakasıdır. Hastaların 856'sı (%45.2) erkek, 1038'i (%54.8) kadın, yaş ortalaması 32.76±14.88 yıl, yaş dağılımı 14-90 yıl idi. Hastaların 698'i (%36.9) ilaç, 315'i (%16.6) arı sokması, 314'ü (%16.6) karbonmonoksit, 267'u (%14.1) korozif madde, 177'si (%9.3) alkol, 65'i (%3.4) besin, 25'i (%1.3) akrep sokması, 8'i (%0.4) böcek sokması, 7'si (%0.4) organofosfat, 5'i (%0.3) uyuşturucu, 5'i (%0.3) yılan sokması, 4'ü (%0.2) boya, 3'ü (%0.1) fare zehiri, 1'i (%0.1) tiner içimi nedeniyle acil servise başvurmuştu (Tablo 1). İntoksikasyon vakalarının %36.4'ü intihar amaçlı %63.6'sı kazalardan oluşmaktaydı.

Bu hastaların 1293'ü (%68.3) ayaktan tedavi edildi, 273'ü (%14.4) yoğun bakımda yer olmadığı için sevk edildi ve 328'i (%17.3) yoğun bakıma alındı.

Çalışma süresi içinde Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen toplam hasta sayısı 2897 idi. Bu hastaların 328'i (%11.3) intoksikasyon tanısıyla takip edilmişti. Hastaların 94'ü (%28.7) erkek, 234'ü (%71.3) kadındı. Yaş ortalamaları 27.98±13.87 yıl olup, en yüksek intoksikasyon görülme yaş aralığı 14-25 yaş (%59.5) arası olup, bu yaş aralığında kadın olguların yüzdesi %73.8 idi (Tablo 2). Hastaların 263'ü (%80.2) ilaç, 33'ü (%10.1) karbonmonoksit, 18'i (%5.5) besin, 4'ü (%1.2) organofosfat, 4'ü (%1.2) arı sokması, 3'ü (%0.9) fare zehri, 1'i (%0.3) alkol, 1'i (%0.3) tiner, 1'i (%0.3) yılan sokması nedeniyle yoğun bakıma kabul edilmişlerdi (Tablo 1). Hastalardan 1'inin (%0.3) Glasgow skoru 3 ve bilinci kapalı iken, diğerlerinin Glasgow koma skoru 10'un üzerinde idi.

İlaç intoksikasyonlarında hastaların 135'i (%51.3) tek ilaç, 83'ü (%31.6) birden çok ilaç almıştı ve 45'inin (%17.1) aldığı ilaç bilinmemekteydi. Hasta sayısından bağımsız olarak, en sık antidepresan (%25.8) olmak üzere sırasıyla analjezik-parasetamol (%13.06), non-steroidal antiinflatuar (%11.78), antibiyotik (%8.91), kas gevşetici (%7.64), antipsikotik (%5.73), antihipertansif (%3.18), antiepileptik (%2.55), benzodiazepin (%1.91), oral antidiyabetik (%1.26) ve diğer ilaçlara (%18.16) rastlandı (Tablo 3). İki yüz altmış üç hastanın 45'inin (%17.11) hangi ilacı içtiği bilinmiyorken, 135 (%51.34) hasta tek ilaç, 83 (%31.55) hasta birden fazla ilaç almıştı. Üç yüz yirmi sekiz hastanın 64'ü (%19.5) kaza, 264'ü (%80.5) intihar amaçlı intoksikasyondur. İntihar amaçlı hastaların 192'si (%72.7) kadın, 72'si (%27.3) erkekti. Hastalardan 33'ü (%12.5) daha önce de intihar girişiminde bulunmuştu ve hastaların 56'sının (%21.2) önceden tanı almış psikiyatrik bozukluğu bulunmaktaydı.

Tablo 1. İntoksikasyon nedenlerinin dağılımı

	Acil n (%)	Yoğun bakım n (%)
İlaç	698 (36.9)	263 (80.2)
Arı sokması	315 (16.6)	4 (1.2)
Karbonmonoksit	314 (16.6)	33 (10.1)
Korozif madde	267 (14.1)	
Alkol	177 (9.3)	1 (0.3)
Besin	65 (3.4)	18 (5.5)
Akrep sokması	25 (1.3)	
Böcek sokması	8 (0.4)	
Organofosfat	7 (0.4)	4 (1.2)
Yılan sokması	5 (0.3)	1 (0.3)
Uyuşturucu madde	5 (0.3)	
Boya	4 (0.2)	
Fare zehiri	3 (0.1)	3 (0.9)
Tiner	1 (0.1)	1 (0.3)
Toplam	1894 (100)	328 (100)

Tablo 2. Hastaların yaş dağılımları

Yaş	Acil n (%)	Yoğun bakım n (%)
14-25 yaş	795 (42)	195 (59.4)
26-35 yaş	426 (22.5)	61 (18.6)
36-45 yaş	295 (15.5)	38 (11.6)
45 yaş üzeri	378 (20)	34 (10.4)
Toplam	1894 (100)	328 (100)

Tablo 3. İntihar amaçlı alınan ilaçların dağılımı.

İlaçlar	(%)
Antidepresan	25.8
Analjezik-parasetamol	13.1
Nonsteroidantiinflamatuvar	11.8
Antibiyotik	8.9
Kas gevşetici	7.6
Antipsikotik	5.7
Antihipertansif	3.2
Antiepileptik	2.5
Benzodiazepin	1.9
Oral antidiyabetik	1.3
Diğer ilaçlar	18.2

Hastaların yoğun bakımda kalma süresi ortalama 1.4 gündü. Hastalarımızın 292'si (%89.0) sağlık ile taburcu olurken, 6'sı (%1.8) bir üst kuruma sevk edilmişti. 26'sı (%7.9) tedavinin sonlanmasını beklemeden kendi isteği ile taburcu edilirken, 4'ü (%1.2) yoğun bakıma alındığı bir saat içerisinde tedaviyi kabul etmeyerek ayrılmıştı.

Tartışma

İntoksikasyon olguları sık karşılaşılan, ciddi takip ve tedavi gerektiren ve tedaviye iyi yanıt veren olgulardır (1,13-16). Avustralya'da intoksikasyonlar tüm başvurular içinde %5 oranında iken, Çin'de %3, İngiltere'de %1 oranındadır. Çalışmalarda ülkemizde bu oran %0.46-1.7 olarak bildirilmektedir (17-19). Çalışmamızda acil servise başvuran intoksikasyon olgularının toplam olgulara oranı %0.26'dır. Acil servise başvuran, ancak gerçekten acil sağlık hizmeti alması gerekmeyen olgu sayısının bu oranı düşürdüğü kanısındayız.

Acile intoksikasyon tanısıyla başvuruların %63.6'sını kaza nedeni intoksikasyonlar oluşturmaktadır. Acil servise başvuran intoksikasyon olgularının incelendiği bir çalışmada, intoksikasyon nedeni olarak intihar amaçlı madde alımının %63.5 olduğu bildirilmiştir (20). Hastanemizin Acil Servisi'ne başvuran intoksikasyon olgularının %14.4'ü yoğun bakımda yer olmadığı için sevk edilmiş, %17.3'ü yoğun bakıma alınmıştır. Tüm olguların yaklaşık %31.7'sine yoğun bakım endikasyonu konmuştur. Amerika'da bu oran sadece %3 olarak bildirilirken, Avustralya'da %20 oranındadır (17,21). Ülkemizde Kurt ve ark.'nın (22) yaptığı bir çalışmada %30, Çetin ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada ise %87 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir. Acil ünitesi uzman hekimlerinin sayılarının az olması, fiziki şartlarının yetersiz olması ve bunun hasta izleminde oluşturabileceği problemler yoğun bakıma yatış oranını arttırmaktadır.

Yoğun Bakım Ünitemize yatan intoksikasyon olguları yoğun bakıma yatan tüm olguların %11.3'ünü oluşturmaktadır. Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen intihar amaçlı intoksikasyon oranı %80.5 olarak bulunmuştur. En yüksek intoksikasyon görülme yaş aralığı 14-25 yaş (%59.5) arası ve bu yaş aralığında kadın yüzdesi %73.8 dir.

İntihar amaçlı yoğun bakıma kabul edilen tüm intoksikasyon olgularının %72.7'si kadındı. Diğer çalışmalarda intihar amaçlı intoksikasyonların toplam intoksikasyonlara oranı %58- 95 arasında değişmektedir (24,25). Özayar ve ark.'nın (24) yaptıkları çalışmada intihar amaçlı intoksikasyonların %74.47'sinin kadın olduğu ve bunların ergenlik yaşında yığılma gösterdiği tespit edilmiştir. İntihar amaçlı intoksikasyonların Gündüz ve ark. (27) %77'sinin ve Yağan ve ark. (28) ise %70'inin kadın olduğunu bildirmiştir.

Literatürdeki intihar olgularının yaş dağılımına bakıldığında 15-24 yaş grubunda belirgin yükselme olduğu dikkati çekmektedir (29). Ülkemizde ise Devlet İstatistik Kurumu'nun 2010 verilerine göre kaba intihar hızı 4,02/100.000 olarak bildirilmiştir. Yine 2010 verilerine göre 15-24 yaş arasında bu oran %24 olarak saptanmış ve 15-19 yaş grubu kadınlarda intihar girişiminin daha sık olduğu görülmüştür (30). Çalışmalarda intihar girişiminin kadınlarda daha sık olduğu gözlenmiştir (31-34). Bizim çalışmamızda da yoğun bakıma alınan intihar nedenli intoksikasyon olgularının yaş ortalaması 25.14±9.60 yıl idi. Yaş ortalamasının düşük çıkmasının ergenlik döneminin sağlık açısından riskli davranışların gerçekleşebileceği bir dönem olmasıyla ilişkili olduğunu düşündük.

İlaç dışı intoksikasyon nedenleri ve ilaçların dağılımları ülkelere ve yörelere göre farklılıklar göstermektedir. Genellikle batı ülkelerinde ilaç dışı alkol intoksikasyonu, narkotik madde intoksikasyonu ön plana çıkmakta iken, bizde ilaç intoksikasyonlarını, gıda ve CO intoksikasyonu takip etmektedir (11). Dicle ve Çukurova Tıp Fakülteleri'nden bildirilen çalışmalarda organofosfat intoksikasyonu en sık intoksikasyon nedenlerinden iken (35,36), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden bildirilen bir çalışmada ilaç intoksikasyonu en sık neden olarak bildirilmiştir (37).

İlaç intoksikasyonlarının dağılımına bakıldığında genelde antidepresan ve antipsikotikler ön planda olmakla beraber (38,39), bazı çalışmalarda analjezikler (40), benzodiazepinler (41) en sık rastlanan ilaçlardır. Bizde ilk 3 sırayı antidepresanlar (%25.8), analjezik-parasetamol (%13.06), non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (%11.78) almaktadır. Yoğun Bakım Ünitemize kabul edilen intihar amaçlı 264 intoksikasyon olgusundan sadece 3 tanesi fare zehiri içmişken, diğerleri ilaç alımı idi.

Depresif hastalarda intihar girişimi yüksektir ve genellikle depresyon tedavisinde kullandıkları ilaçlarla intihar girişiminde bulunmaktadırlar. Araştırmalar intihar girişimlerinin %50'sini oluşturan olguların daha önceden psikiyatrik sorunları olan hastalar olduğunu göstermiştir (42,43). Kasper ve ark. (44), antidepresanların tedavi amacı ile olduğu kadar intihar amacı ile de kullanıldığını belirtmişlerdir. Bosch ve ark. (45) yoğun bakım ünitesinde takip ettikleri 258 intoksikasyon olgusunun 86'sının intihar amacıyla antidepresan ilaçlar aldıklarını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda intihar amaçlı ilaç alan olguların 33'ü (%12.5) daha önce de intihar girişiminde bulunmuştu ve olguların 56'sının (%21.2) önceden tanı almış psikiyatrik bozukluğu bulunmaktaydı.

İntoksikasyon vakalarının yoğun bakımımızda kalış süresi ortalama 1.4 gün idi. Ülkemizden yapılan benzer çalışmalarda bu oranın 2.7 ile 3.77 gün arasında olduğu belirlenmiştir (22,26,28).

Çalışmalarda intoksikasyon olgularının mortalite oranı

%0.1 ile %3.9 arasında olduğu saptanmıştır (8,11,35,39). Bizim çalışmamızda hastalarımızın hiç birisinde ölüm görülmemesinin nedenleri olarak hastanemizde hiperbarik oksijen ve hemodiyafiltrasyon tedavilerinin yapılabilmesi olması ve ileri tedaviye ihtiyacı olan hastaların bir üst merkeze sevk edilmiş olması gösterilebilir. Çalışmamızda yoğun bakımımızdaki olgulardan üst kuruma sevk edilenler içinde 2 ilaç alımı, 1 organofosfat, 1 fare zehiri, 1 karbonmonoksit intoksikasyonu ve 1 arı sokması bulunmaktaydı.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamız acil servise intoksikasyon tanısıyla başvuran olgularda intihar amaçlı intoksikasyon olgularında yoğun bakım yatış endikasyonunun daha yüksek oranlarda olduğunu ortaya koymaktadır. En sık, başlıca antidepresan alımına bağlı olmak üzere, ilaç intoksikasyonuna rastlanırken, intoksikasyonlar genç yaşlarda ve kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. Bu geriye dönük değerlendirmeye Sivas yöresindeki intoksikasyon olgularının profili ortaya konulmuştur.

Kaynaklar

1. Pekdemir M, Kavalcı C, Durukan P ve ark. Acil Servisimize Başvuran Zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. *Acil Tıp Dergisi* 2002;2:36-40.
2. Wax PM. History. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Toxicologic Emergencies* (Ed 6th) New York, McGraw-Hill 1998:1-14.
3. Meredith TJ. Epidemiology of Poisoning. *Pharmacol Ther* 1993;59:251-6.
4. Mannaioni PF. Pattern of Acute Intoxication in Florence: A Comparative Investigation. *Intensiv Care Med* 1991;17:24-31.
5. Litovitz TL, Smilkstein M, Felberg L, et al. 1996 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1997;15:447-500.
6. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Dyer KS, et al. 1997 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1998;16:443-97.
7. Akkose S, Fedakar R, Bulut M, et al. Epidemiology of Poisoning in Adults: a 5 Year Study. *Acil Tıp Dergisi* 2003;3:8-10.
8. Yavuz S, Aydın S. A Profile of Poisoning Cases. *Toksikoloji Dergisi* 2003;1:47-52.
9. Nogue S, Marruecos L, Nolla J, et al. The Profile Evolution of Acute Severe Poisoning in Spain. *Toxicol Lett* 1992;64-65:725-7.
10. Henderson A, Wright M, Pond SM. Experience with 732 Acute Over dose Patients Admitted to An Intensive Care Unit Over Six Years. *Med J Aust* 1993;158:28-30.
11. Dorado Pombo S, Martin Fernandez J, Sabugal Rodelgo G, Caballero Valles PJ. Epidemiology of acute poisoning: study of 613 cases in the Community of Madrid in 1994. *Rev Clin Esp* 1996;196:150-6.
12. Mauri MC, Cerveri G, Volonteri LS, et al. Parasuicide and drug self-poisoning: analysis of the epidemiological and clinical variables of the patients admitted to the Poisoning Treatment Centre (CAV), Niguarda General Hospital, Milan. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005;1:5.

13. Karcioğlu O, Demirel Y, Esener Z, et al. Drug intoxication in the emergency department: a one year case series. *Acil Tıp Dergisi* 2002;2:26-32.
14. Eray O, Tuncok Y. Management of poisoning patients. *Türkiye Klinikleri Farmakoloji Dergisi* 2003;1:36-40.
15. Kecec Z, Yavuz Y, Kurtoğlu S, et al. Two year evaluation of pediatric poisoning cases presenting to our pediatric department. *Acil Tıp Dergisi* 2002;2:33-7.
16. Schapira K, Linsley KR, Linsley A, et al. Relationship of suicide rates to social factors and availability of lethal methods: comparison of suicide in Newcastle upon 1961-1965 and 1985-1994. *Br J Psychiatry* 2001;178:458-64.
17. McGrath J. A survey of deliberate self-poisoning. *MedJ Aust* 1989;150:317-24.
18. Liu Y, Wolf LR, Zhu W. Epidemiology of adult poisoning at China Medical University. *Clin Toxicol* 1997;35:175-80.
19. Thomas SHL, Bevan L, Bhattacharyya S, et al. Dorani B, Han KH, Horner JE, Rodgers A, Sen B, Tesfayohannes B, Wynne H, Bateman DN. Presentation of poisoned patients to accident and emergency departments in the North of England. *Hum Exp Toxicol* 1996;15:466-70.
20. Güloğlu C, Kara İH. Cases of Acute Poisoning in Southeast Anatolia of Turkey. *Dicle Tıp Dergisi* 2004;31:37-45.
21. Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, et al. Adult Toxicology in Critical Care Part I: General Approach to the Intoxicated Patient. *Chest* 2003;123:577-92.
22. Kurt İ, Erpek AG, Kurt MN, ve ark. Adnan Menderes Üniversitesinde İzlenen zehirlenme Olguları. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;5:37-40.
23. Çetin NG, Beydilli H, Tomruk Ö. Acil Servise Başvuran İntoksikasyon Olgularının Geriye Dönük Analizi. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2004;11:7-9.
24. Şahin İ, Onbaşı K, Eminov L, et al. Retrospective analyse of poisoning cases applying to the emergency service. *MN Klinik Bilimler ve Doktor* 2003;9:17-21.
25. Kaya S, Karamaz A, Karaman H, et al. The retrospective analyse of poisoning cases in intensive care unit. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33:242-4.
26. Özayar E, Değerli S, Güleç H, Şahin Ş, Dereli N. Yoğun Bakıma Kabul Edilen Zehirlenme Olgularının Retrospektif Analizi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2011;3:59-62.
27. Gunduz A, Kesen J, Topbaş M, et al. Analysis of suicidal poisoning patients presented to emergency department. *TSK Koruyucu Hekimlik Bulteni* 2004;38:234-42.
28. Yağan O, Akan B, Erdem D, et al. The retrospective analysis of the acute poisoning cases applying to the emergency unit in one year. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bulteni* 2009;43:60-4.
29. Ceyhun GA, Ceyhun B. The use of suicide probability scale in high school and university students in Turkey. *Klinik Psikiyatri* 2003;6:217-24.
30. İntihar İstatistikleri 2010. Türkiye İstatistik Kurumu. Erişim: <http://www.tuik.gov.tr> erişim tarihi: 4.04.2012.
31. Pomerantz W, Gittelman M, Farris S, Frey L. Drug ingestions in children 10-14 years old: An old problem revisited. *Sui-cide Life Threat Behav* 2009;39:433-9.
32. Aktepe E, Kandil S, Topbaş M. Çocuk ve ergenlerde intihar davranışı. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2005;4:88-97.
33. Duman M, Özdemir D, Demir K, ve ark. Çocuk acil servisine intihar girişimi ile başvuran olguların özellikleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;18:236-40.
34. Uyanıkoğlu A, Zeybek E, Cordan İ, ve ark. İntoksikasyon vakalarının değerlendirilmesi. *Nobel Med* 2007;3:18-22.
35. Seydaoğlu G, Satar S, Alparslan N. Frequency and mortality risk factors of acute adult poisoning in Adana, Turkey, 1997-2002. *Mt Sinai J Med* 2005;72:393-401.
36. Goksu S, Yildirim C, Kocoglu H, et al. Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep, Turkey. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:833-7.
37. Tufekci İB, Curgunlu A, Sirin F. Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23:347-51.
38. Hatzitolios AI, Sion ML, Eleftheriadis NP, et al. Parasuicidal poisoning treated in a Greek medical ward: epidemiology and clinical experience. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:611-7.
39. Akkas M, Coskun F, Ulu N, et al. An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2004;46:213-5.
40. Ozkose Z, Ayoglu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:614-8.
41. Prkacin I, Vujanic S, Dabo N, Palcic I, Naumovski-Mihalic S. Cases of acute poisoning admitted to Clinical Hospital Merkur in Zagreb in 1999. *Arh Hig Rada Toksikol* 2001;52:315-21.
42. Staikowsky F, Uzan D, Grillon N, et al. Voluntary drug poisoning cases admitted to an emergency care unit. *Presse Med* 1995;24:1296-1300.
43. Beskow J. Depression and suicide. *Pharmacopsychiatry*. 1990;23:3-8.
44. Kasper S, Schindler S, Neumister A. Risk of suicide in depression and its simplification for psychopharmacological treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:71-7.
45. Bosch TM, van der Werf TS, Uges DR, et al. Antidepressant self-poisoning and ICU admissions in a university hospital in The Netherlands. *Pharm World Sci* 2000;22:92-5.



Toplumdan Kazanılmış Pnömoni Tedavisi Sırasında Gelişen Hemofagositik Sendrom: Olgu Sunumu

Hemophagocytic Syndrome Which Developed During Treatment of Community Acquired Pneumonia: A Case Report

Esengül Keleş, Hamza Yazgan, Arzu Gebeşçe

Fatih Üniversitesi Sema Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Hemofagositik lenfositosis (HLH) sistemik inflamatuvar bozukluklara eşlik eden, T-lenfosit ve makrofajların aşırı aktivasyonu ve proliferasyonu sonucu masif hipersitokinezi ile seyreden hayati tehdit edici ciddi bir tablodur. HLH; malignite, radikal stres, metabolik hastalıklar, immün yetmezlikler, kollajen doku hastalıklarına bağlı gelişebileceği gibi viral, bakteriyel, paraziter hastalıklar gibi enfeksiyonlara bağlı da gelişebilir. Toplumdan kazanılmış pnömoni tedavisinin dokuzuncu günündeki olgumuza kliniğinde kötüleşme, ilerleyici pansitopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma saptanınca HLH tanısı konuldu. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda eritrosit ve lökositleri fagosite etmiş makrofajların görülmesi üzerine, HLH tanısı konularak hızlı ve etkin bir şekilde tedaviye başlandı. Pnömoni seyrinde ağır bir klinik tabloya yol açan HLH nadir görülen bir durum olması nedeniyle sunulmuştur. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 183-5*)

Anahtar Kelimeler: Hemofagositik lenfositosis, pnömoni

Abstract

Abstract: Hemophagocytic syndrome (HLH), which occurs due to over activation and proliferation of the T-cells and macrophages resulting in massive hypercytokinemia, is a life threatening condition accompanied by systemic inflammatory diseases. HLH can develop secondary to malignancy, radical stress, metabolic diseases, immunodeficiency, and collagen tissue disorders as well as viral, bacterial and parasitic infections. A 6-year-old patient had progressive clinical and laboratory impairment during the treatment of community-acquired non-specific pneumonia. The diagnosis of HLH was established based on bone marrow aspiration which revealed macrophages which phagocytosed erythrocytes and leukocytes, and, thus, the treatment was started immediately. This case is reported due to the rarity of HLH developing during the treatment of pneumonia. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 183-5*)

Key words: Hemophagocytic, lymphohistiocytosis, pneumonia

Giriş

Hemofagositik lenfositosis (HLH) histiyozit grubu hastalıklar içinde makrofajlarla ilişkili grupta yer alır. HLH tek bir hastalığı değil, farklı durumların aynı tipte inflamatuvar yanıt fenotipi oluşturduğu bir klinik sendromu temsil eder. Sitotoksik T-lenfositler ve doğal öldürücü (natural killer, NK) hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositosis sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu klinik tablo ile karakterizedir. HLH genetik ve edinsel olmak üzere iki farklı gruba ayrılır. Her yaşta görülebilir (1,2).

Olgumuzda toplumdan kazanılmış pnömoni tedavisinin dokuzuncu gününde kliniğinde kötüleşme, ilerleyici pansitopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma saptanan hastaya HLH tanısı konuldu. Pnömoni seyrinde ağır bir klinik tabloya yol açan HLH nadir görülen bir durum olması nedeniyle sunulmuştur.

Olgu

Kronik hastalığı olmayan 6 yaşındaki erkek hasta bir hafta önce başlayan öksürüğü, son iki gündür ateşi olması şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde sol akciğerde solunum sesleri azalmış, sağ akciğer bazallerinde

ince krepitan ralleri mevcuttu. Akciğer grafisinde solda lobe, sağda bronkopnömonik infiltrasyonları mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı 21.800/mm³, hemogloblin (Hb) 12.5 g/dl, trombosit 450.000/mm³, serum reaktif protein (CRP) 89 g/dl, aspartat aminotransferaz (AST) 45 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 48 IU/L, üre 30 mg/dl, kreatinin 1.2 mg/dl olarak saptandı. Hastamızın özgeçmişinde daha önce geçirilmiş pnömoni veya sık tekrarlayan ateş öyküsü yoktu. Hastamızda pnömoni tanısı düşünülerek, seftriakson 100 mg/kg/gün, klaritromisin 15 mg/kg/gün dozunda intravenöz olarak hastanede yatırılarak başlandı. Takiplerinde üçüncü günden sonra ateşi 36,4-36,8°C arasında seyretti. Kontrol hemogramında lökosit 9.300/mm³, Hb 12.8 g/dl, trombosit 470.000/mm³, CRP 11 g/dl dışında diğer biyokimyasal testleri normal bulundu. Hastamızın tedavisinin dokuzuncu gününde 39-40°C inatçı ateşi, genel durum bozukluğu oldu. Fizik muayenesinde sol hemitoraksta matite ve oskültasyonda solunum seslerinde azalma, batin muayenesinde 3 cm hepatomegali, 3 cm splenomegali saptandı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde sol akciğer alt lob segmentinde yaygın, sağ akciğer parankiminde dağınık yerleşimli konsolidasyon alanları, hemogramında lökosit 4.600/mm³, Hb 9 g/dl, trombosit 100.000/mm³, AST 204 IU/L, ALT 96 IU/L olarak tespit edildi. Kliniğinin giderek bozulması, solunumsal asidoz gelişmesi üzerine hasta entübe edildi. Bronkoskopik aspirasyon örneğinde ve hemokültürde üreme saptanmadı. Antibiyotikleri meropenem 20 mg/kg/doz sekiz saatte bir, vankomisin 10 mg/kg/doz altı saatte bir intravenöz infüzyon olarak değiştirildi. Kontrol hemogramlarında progresif olarak gelişen pansitopenisi mevcuttu; lökosit 2.300/mm³, Hb 5 g/dl, trombosit 50.000/mm³, periferik yaymada pansitopeni ve normoblast artışı olması, karaciğer enzimlerin progresif yükselmesi üzerine HLH olabileceği düşünülen hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda hiposelülarite, eritrosit, trombosit ve lökositleri fagosite etmiş büyük makrofaj hücreleri görüldü. Hastanın biyokimyasında trigliserid 984 mg/dl (normal: 45-182 mg/dl), fibrinojen 102 mg/dl (normal: 200-400 mg/dl), ferritin 830 ng/ml (normal: 7-140 ng/ml), AST 304 IU/L, ALT 196 IU/L olarak ölçüldü. Plazmaferez planlanan hasta İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (İÜ İTF) çocuk acil yoğun bakım ünitesine sevk edildi.

Plazmaferez öncesi Epstein-Barr virüse yönelik anti-VCA-IgM, anti-VCA-IgG ve anti-EA-IgM, Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C, Parvovirus, Sitomegalovirus ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü'ne (HIV) yönelik ELISA yöntemi ile bakılan serolojik tetkikler negatif bulundu. Salmonella ve Brucella aglütinasyon testleri, *Mycoplasma pneumoniae* IgM negatif bulundu. Anti-nükleer antikor, romatoid faktör ve anti-ds-DNA tetkiklerinde anlamlı pozitiflik saptanmadı. Hastaya meropenem, vankomisin antibiyoterapisi ile intravenöz

immünglobulin 1 g/kg/gün iki gün uygulandı. HLH-2004 tedavi protokolü kapsamında hastaya deksametazon (10 mg/m²/gün iki hafta, 5 mg/m²/gün iki hafta 2.5 mg/m²/gün iki hafta, 1.25 mg/m²/gün iki hafta, daha sonra iki haftada bir üç gün 10 mg/m²/gün), etaposid (150 mg/m² ilk iki hafta; haftada iki, altı hafta; haftada bir, daha sonra haftada bir), siklosporin (6 mg/kg/gün iki doza bölünerek) uygulandı. HLH-2004 protokolü enfeksiyona sekonder geliştiği düşünülen HLH için, altta yatan pnömoni tedavisi ile birlikte sekiz haftada sonlandırıldı. Hastanın takiplerinde reaktivasyon gözlenmedi.

Tartışma

HLH; histiyositoz grubu hastalıklar içinde makrofajlarla ilişkili grupta yer alır. HLH tek bir hastalığı değil, farklı durumların aynı tipte inflamatuvar yanıt fenotipi oluşturduğu bir klinik sendromu temsil eder. HLH genetik ve edinsel olmak üzere iki farklı gruba ayrılır (Tablo 1). Kazanılmış HLH tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir. İlk kez Risdall ve arkadaşları tarafından çoğu organ transplantasyonu olmuş ve viral enfeksiyon geçiren olgularda tanımlanmıştır (3). Viral, bakteriyel, mantar ve paraziter hastalıkların yanı sıra malignite, radikal stres, metabolik hastalıklar, immün yetmezlik ve kollajen doku hastalığı, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, metotreksat, altın tuzları HLH'nin etiolojisinden sorumlu olabilir (4-6). Günümüzde giderek artan sıklıkla enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili HLH olguları rapor edilmektedir. Sawhney ve ark. 2001'de EBV, varisella, enterokok enfeksiyonları sonrası dokuz olguda, Sanchez ve ark. 2007'de histoplazmoz enfeksiyonu sonrası, John ve ark. 2012'de *Acinetobacter* enfeksiyonu sonrası HLH olguları bildirmiştir (7-10).

HLH'li olgularda enfeksiyon saptanması primer ve sekonder HLH ayırımı için yeterli değildir. Her iki form da enfeksiyonla başlayabilir. Tanı için ailevi hastalık/bilinen gen defekti varlığı ve/veya hemofagositik sendrom çalışma grubunun kabul ettiği sekiz klinik ve laboratuvar tanı kriterinden en az beşinin olması gereklidir (Tablo 2). Ayırıcı tanıda EBV, CMV, Parvovirus B19, layşmanya gibi enfeksiyonlar, lösemi, lenfoma gibi maligniteler, otoimmün, metabolik ve diğer histiyositoz grubu hastalıklar düşünülmelidir.

Uzamış ateş ve hepatosplenomegali majör bulgulardır. Ateş, yüksek interlökin düzeyi nedeniyle ortaya çıkar. Laboratuvar bulguları olarak anemi ve trombositopeni erken dönemde gelişir, lökosit sayısı akut dönemde olguların %30'unda düşerken, %25'inde yüksek bulunur. Sitopeni, TNF-alfa ve INF-gama yüksekliği ve hemofagositoz ile açıklanabilir. Yüksek düzeydeki trigliserid artmış TNF-alfa salınımının lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmasına bağlıdır. Ferritin, transaminazlar, direkt bilirubin ve laktat dehidrogenaz değerleri yüksekken, fibrinojen düzeyi düşük saptanır. Kemik iliğinde başlangıçta hemofagositoz olmayabilir, tekrarlayan aspirasyonlarla hemofagositozun gösterilmesi tanıda yardımcı olur (11).

Tedavide acil ilk hedef hiperinflamasyonun baskılanması, ikinci hedef olayı tetikleyen uyarının ortadan kaldırılmasıdır. IVIG, steroid veya siklosporin A ve etoposid kullanılmasıdır (11). Steroidlerden kan beyin bariyerini daha iyi geçtiği için deksametazon tercih edilir. Steroidler lenfositler için sitotoksik olduğundan sitokinlerin ekspresyonunu engeller, CD95L üretimi ile etkileşir, dendritik hücrelerin farklılaşmasını sağlar. Siklosporin A, T-lenfositlerin aktivasyonunu baskılar. HLH de steroid ile birlikte kullanıldığında oldukça etkilidir. Etoposid ise monositik ve histiyositik hastalıklarda etkili bir ajandır, sekonder malignite yapma riski nedeniyle kesin endikasyon harici kullanılmamalıdır.

Tablo 1. Hemofagositik sendromun sınıflandırılması
1.Genetik (primer) HLH
Ailevi (famlyal) HLH (Farquhar hastalığı)
• Bilinen gen defektleri
• Bilinmeyen gen defektleri
İmmün yetmezlik sendromları
• Chediak-Higashi sendromu 1
• Griscelli sendromu 2
• X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferat sendrom (XLP)
2. Edinsel (sekonder HLH)
• Ekzojen ajanlar (enfeksiyonlar, toksinler) Enfeksiyonlarla ilişkili HLH
• Endojen ürünler (doku hasarı, metabolik ürünler, radikal stres)
• Romatizmal hastalıklar Makrofaj aktivasyon sendromu
• Malign hastalıklar

Tablo 2. Hemofagositik sendrom tanı kriterleri
1. Ailevi hastalık/bilinen genetik defekt
2. Klinik ve laboratuvar tanı kriterleri
Ateş (>7gün, >38.5 °C)
Splenomegali
Sitopeni (en az 2 hücre serisi)
Hemoglobin <9 g/dl (4 haftanın altında 12g/dl)
Trombosit <100x10 ⁹ /L
Nötrofil <1x10 ⁹ /L
Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojemi
Açlık trigliserid >3 mmol/L
Fibrinojen <1.5g/L
Ferritin >500 µg/L
sCD25 >2400 U/ml
NK hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması
Kemik iliği, beyin omurilik sıvısı veya lenf bezlerinde hemofagositoz

Olgumuzda toplumdan kazanılmış nonspesifik pnömoni tedavisine klinik ve laboratuvar yanıt alınırken, tedavinin dokuzuncu gününde kliniğinde kötüleşme, ilerleyen pansitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hepatosplenomegali, hipertrigliseridemi, hipofibrinojemi, kemik iliği aspirasyon örneğinde eritrosit ve lökosit fagosite etmiş makrofajlar saptandı. Tanı için hemofagositik sendrom çalışma grubunun kabul ettiği sekiz klinik ve laboratuvar tanı kriterinden beşi mevcut olduğu için hasta HLH olarak değerlendirildi. Erken tanı ve tedavi yüksek mortaliteye rağmen hayat kurtarıcı olduğu için birinci olarak var olan enfeksiyonu tedavi ederken destek tedavi olarak IVIG, plazmaferez ve mekanik ventilasyon hastaya uygulandı.

HLH-2004 tedavi protokolü kapsamında hastaya deksametazon, etaposid ve siklosporin uygulandı. Altta yatan pnömoni tedavisi ile birlikte sekiz haftada HLH-2004 protokolü sonlandırıldı. Hastanın takiplerinde reaktivasyon gözlenmedi.

Sonuç olarak; primer enfeksiyonun başlangıcında veya tedavi sırasında uzun süren ateş veya nöks eden ateş, ilerleyen pansitopeni ve hepatosplenomegali saptanan hastalarda HLH de düşünülmeli ve kemik iliği aspirasyonu gecikmeden yapılarak hemofagositoz araştırılmalıdır. Böylelikle yüksek mortaliteye sahip HLH'nin tedavisi erken başlanacağı için sonuç daha yüz güldürücü olabilecektir.

Kaynaklar

- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. Blood Rev 2007;21:245-53.
- Deane S, Selmi C, Teuber SS, et al. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. Int Arch Allergy Immunol 2010;153:109-20.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979;44:993-1002.
- Hadchoule M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic and neurologic in juvenile idiopathic arthritis :possible reaction to drugs and infections. J Pediatr 1985;106:561-6.
- Leal FE, Cavazzana CL, de Andrade HF Jr, et al. Toxoplasma gondii pneumonia in immunocompetent subjects: case report and review. Clin Infect Dis 2007;15:44:62-6.
- Rigante D, Capolungo E, Bertoni B, et al. First report of macrophage activation syndrome in hyperimmunoglobulinemia-D with periodic fever syndrome. Arthritis Rheum 2007;56:658-61.
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. Arch Dis Child 2001;85:421-6.
- Sanchez A, Celaya AK, Victorio A. Histoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome: a case report. AIDS Read 2007;17:496-9.
- John TM, Jacob CN, Ittycheria CC, et al. Macrophage activation syndrome following Acinetobacter baumannii sepsis. Ant J Infect Dis 2012;16:223-4.
- Park TS, Oh SH, Chio JC, et al. Plasmodium vivax malaria complicating hemophagocytic syndrome in an immune competent serviceman. Am J Hematol 2003;74:127-30.
- Henter J-I, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48:124-31.



Spina Bifidalı Hastada Ağır Nöropatik Ülser ve Fungal Dermatit

Severe Neuropathic Ulcer and Fungal Dermatitis in a Patient with Spina Bifida

Çisem Aksu, Neslihan Çiçek Deniz*, Nurdan Yıldız*, Ayşe Deniz Yücelten**, Harika Alpay*

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Kaudal nöral açıklığın yanlış kapanması spina bifida (SB) olarak bilinen vertebral ark defektlerini oluşturur. Sıklığı 4-5/10.000 canlı doğumdur. Medulla spinalisin kese şeklinde dışarı çıktığı spina bifida sistica nöral tüp defektinin düzeyi ile uyum gösteren ağır nörolojik kusurlara yol açar. Duyu kaybı, paralizisi, barsak ve mesane fonksiyon kaybı siktir. Hastaların paralizye bağlı postürlerinden kaynaklanan bası ülserleri ve cilt lezyonları sık rastlanan tıbbi problemlere odaklanıldığında gözden kaçabilir ve önemli sorunlara yol açabilir. Bu yazıda idrar yolu enfeksiyonu ve hipertansiyon nedeni ile başvuran, fizik muayenesinde gluteal bölgelerde yaygın dermatiti ve sağ dizinde derin bası ülseri saptanan SB'li on bir yaşında bir erkek olgu sunulmuş, hastaların uzun dönem izlemlerinde ortaya çıkabilen ve yaşam kalitesini düşüren lokal komplikasyonlara dikkat çekilmek istenmiştir. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 186-9*)

Anahtar Kelimeler: Spina bifida, bası ülseri, dermatit

Abstract

Spina bifida (SB) is a congenital abnormality characterized by incomplete closure of the neural tube early in gestation. The incidence of SB is 4-5 per 10000 live births. In SB sistica, the spinal cord protrudes through the spinal column, resulting in nerve damage depending on the location and the size of the spinal lesion, and physical disabilities including lower limb paralysis and disrupted bladder or bowel function. Pressure ulcers due to the position of the patient and the skin lesions may develop and be underdiagnosed while the most common and severe medical problems are focused on. In this case report, we present an eleven-year-old SB patient who was admitted with urinary tract infection and hypertension and had bilateral gluteal dermatitis and severe pressure ulcer on his right knee. We aimed to draw attention to local complications which may appear during follow-up throughout life and decrease the quality of life. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 186-9*)

Key Words: Spina bifida, pressure ulcer, dermatitis

Giriş

Nöral tüpün dördüncü gestasyon haftası sonunda defektif kapanması vertebralarda ya da spinal kordda anomalilere neden olur. Bu anomaliler izole vertebral ark defektlerinden spinal kordun malformasyonlarına kadar değişir (1-3). En ciddi defektlerden biri olan lumbosakral meningo-myelosele alt ekstremitelerde his kaybı veya paralizisi, mesane ve bağırsak disfonksiyonuna yol açar. Bu hastalar inkontinans nedeni ile alt bezi kullanmak zorunda

kalırlar. İdrarla sürekli temas sonucu bez bölgesinde dermatit kolaylıkla gelişebilir. Nörolojik hasara bağlı his kaybı ise bası ülserlerinin gelişimine yol açar (2-5).

Hastalar nefrolojik, ortopedik ve cerrahi sorunları nedeniyle farklı branşlar tarafından izlenirler. Ancak bu ana problemlerin yanında cilt lezyonları ve bası ülserleri gibi lokal komplikasyonlar sıklıkla gelişebilir. Postür değişikliği ve uygun bakım ile önlenilecek olan, özellikle kapalı bölgelerdeki cilt lezyonları ayrıntılı fizik muayene yapılmadığında gözden kaçabilmektedir. Ağır lezyonlar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Harika Alpay

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Mimar Sinan Caddesi Fevzi Çakmak Mah.No:41 Üst Kaynarca- Pendik / İstanbul, Türkiye

GSM: +90 532 645 15 15 E-posta: harika.alpay@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 11 Şubat 2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16 Nisan 2013

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,

published by Galenos Publishing.

hasta ve ailesinin yaşam kalitesini düşürür, ayrıca enfeksiyon odağı haline gelebilir.

Bu yazıda on bir yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır. SB'li hastaların uzun dönem izleminde özellikle kapalı bölgelerde ciddi deri lezyonlarının gelişebileceğini ve bu lezyonların ayrıntılı fizik muayene ve anamnez ile en aza indirilebileceğini vurgulamak amaçlanmıştır.

Olgu

Yirmi yedi yaşındaki anneden miyadında, normal spontan doğum ile doğan hastanın postnatal birinci gününde lumbosakral meningo-myelosele nedeniyle opere edildiği öğrenildi. On beş günlükken ventriküloperitoneal (VP) şant takılan hasta nörojenik mesane nedeniyle çocuk nefrolojisi polikliniğinde izleme alındı. Sekiz yıldır kontrollerine gelmeyen hasta evde baş dönmesi ve konvülsiyon geçirmesi üzerine acil polikliniğimize başvurdu. Laboratuvar incelemelerinde kan şekeri: 88 mg/dl, Na: 139 mEq/L, K: 4.2 mEq/L, Ca: 10 mg/dL, Mg: 2.4 mg/dL, P: 5.6 mg/dL, PTH: 188 pg/mL, serum BUN: 40 mg/dl, kreatinin: 3 mg/dl, glomeruler filtrasyon hızı: 20 ml/dk/1.73 m² idi. Kan gazında pH: 7.42, PCO₂: 33.5 HCO₃:21.5 BE: -2.3 Lac: 1 mmol/L olarak görüldü. Fizik muayenesinde kan basıncı 153/75 mm Hg saptandı. Konvülsiyonu hipertansiyona bağlandı, antihipertansif tedavisi Amlodipin 10 mg/gün ve Enalapril 20 mg/gün olarak düzenlendi. İki ay sonra baş ve bel ağrısı şikayetleri ile tekrar başvuran hasta VP şant disfonksiyonu düşünülerek servismize yatırıldı. Fizik muayenesinde sağ gluteal ve inguinal bölgede daha yaygın olan bilateral, hiperemik zemin üzerinde pullanma gösteren ve çevrelerinde satelit püstüller olan deri lezyonları tespit edildi (Resim 1). Alt ekstremitelerinde total paralizi ve açıklığı sağa bakan skolyozu mevcuttu. İdrar ve gaita inkontinansı nedeniyle



Resim 1. Sağ gluteal bölgede çevresinde satelit papül ve püstüller görülen dermatit

bezlenmekte ve nörojenik mesane nedeni ile günde altı kez temiz aralıklı kataterizasyon uygulanmaktaydı. İskelet deformitesi nedeniyle diz üstü oturan hastanın sağ dizinde 3x3 cm çapında yaygın inflamasyon bulguları gösteren bası ülseri saptandı (Resim 2, 3). Gluteal lezyonlarından alınan kazıntı örneği potasyum hidrosit ile incelendiğinde hif veya spor tespit edilemedi ancak hiperemik zemin



Resim 2. Sağ dizde ağır bası ülseri



Resim 3. Diz üstü oturuş pozisyonu

üzerindeki pullanmalar ve çevresindeki satellit püstüller klinik görünüm olarak kandida ile uyumlu bulundu. Topikal antifungal tedavi başlandı, dizdeki bası ülseri için gümüş nitratlı yara pansumanı önerildi. Ayaktan izleminde bez bölgesindeki dermatiti üç ay içerisinde geriledi, dizdeki bası ülseri için bir yanık merkezinden takibine devam edildi.

Tartışma

Spina bifida uzun dönem izlem ve tedavi için multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Profesyonel sağlık hizmeti kadar aile bakımının da gerektiği bu süreçte birincil tıbbi sorunlara odaklanıp olası lokal komplikasyonları gözden kaçırmak yaşam kalitesini uzun vadede azaltacaktır (3). Uzayan yaşam süresi ile birlikte bakım konusunda hastanın sorumluluğu ve bilinç düzeyi artmaktadır ancak komplikasyonlar aynı oranda azalma göstermemektedir (6).

Daha iyi medikal ve cerrahi tedavi ile yenidoğan dönemindeki sağ kalım oranı %92'lere kadar çıkmıştır (4, 5). Ancak dikkat edilmesi gereken konulardan biri lezyon seviyesine göre klinik şiddeti değişen paraliz, mesane ve bağırsak disfonksiyonu yanında hareketsiz yaşam tarzı ve his kaybına bağlı gelişen nöropatik ülselerdir. Çoğunlukla basınca maruz kalan sırt, gluteal bölge ve diz kapakları üzerinde gelişen nöropatik ülseler bası ve kronik irritasyon sonucu oluşmaktadır (7). Hastamız anatomik yapısındaki bozukluk ve alt ekstremitelerdeki paraliz nedeniyle dizlerinin üzerinde oturmaktaydı. Sürekli basıya bağlı sağ dizinde derin ülseri mevcuttu. Bası ülselerinin tedavisi uzun sürebilmekte ve hastanın yaşam kalitesinin düşürmektedir. Bu lezyonların uygun pozisyon verilerek gelişiminin önlenmesi büyük önem taşır. Michael ve ark'ın yaptığı çalışmada tekerlekli sandalye kullanan spina bifida ve spinal kord travmalı hastaların arkaya doğru 20 derece eğim ile oturmalarının pelviste basıya bağlı ülseleri önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (5). Uygun oturuş pozisyonunda ağırlık her iki iskiyal tümsek arasında eşit paylaştırılmalıdır. Ancak meningomyelose tanılı birçok hastada oturma dengesi bozulmuştur. Ek olarak skolyoz gelişimi pelvisin oblik eksene kaymasına ve eşit olmayan basınç dağılımı nedeni ile cilt bütünlüğünün bozulmasına yol açmaktadır. Drummond ve ark. bası ülseri gelişiminde dört risk faktörü belirlemişlerdir. Bunlar hastanın hareketsiz olması, vücut ağırlığının %30'dan fazlasının tek iskiyum, %11'den fazlasının sakrum/koksiks, %55'den fazlasının sırt üstünde olmasıdır (8). İskelet deformiteleri hastanın ve ailenin tedaviye uyumunu etkilemekte, bu durum hastanın nörolojik, nöroşirürjik, ortopedik ve nefrolojik sorunlarının tedavisinde aksamalara yol açabilmektedir. Benzer ve ark.

alt ekstremitelerini hareket ettiremeyen meningomyelose hastalarda yürüyebilme yeteneği olan hastalara göre daha fazla renal skar saptamışlardır (6). Bizim hastamızın ağır skolyozu ve postür bozukluğu mevcuttu, normal oturma pozisyonu yoktu. Ailenin tedaviye uyumsuzluğu nedeniyle takipsiz geçen zaman içinde renal hasar ve kronik böbrek yetersizliği gelişmişti.

Spina bifidalı hastaların idrar ve gaita inkontinansı nedeniyle çoğunlukla bezlenmesi idrar ve dışkı temasına bağlı cilt lezyonlarının gelişimini, özellikle de bez dermatiti ve kandida enfeksiyonunu kolaylaştırır. Reepitelizasyonun bozulduğu kronik irritasyon durumlarında cildin dermis tabakasına ilerleyen epitel dokusu yabancı cisim reaksiyonuna yol açar ve rejenerasyonu bozar. Bu süreç malign transformasyona kadar ilerleyebilir. Ayrıntılı fizik muayene ile tespit edilebilecek olan ülser bölgesinde kitle oluşumu, yeni başlayan ağrı, varsa drenajın kokusu, miktarı veya görünümündeki değişiklikler malign değişim yönünde uyarıcı olabilir. Lokal yara yeri bakımı ve sık pozisyon değiştirme bu inflamatuvar süreci durdurur (7). Hastaların poliklinik şartlarında her muayenelerinde bez bölgesinin ayrıntılı muayene edilmemesi durumunda bu lezyonlar kolaylıkla gözden kaçabilir. Hastamız kontrolsüz geçen sekiz yıllık bir süreçten sonra acil polikliniğimize hipertansif ensefalopati bulgularıyla başvurmuştu. Acil poliklinik şartlarında konvulsiyon ve hipertansiyona yönelik tedavileri yapılırken bez bölgesindeki lezyonu acil sorun olarak değerlendirilmemişti.

Bez dermatiti gluteal ve genital bölge, alt batin ve üst uylukta oluşur. Bu bölgelerde lezyonların görülmesi durumunda ayırıcı tanıda kandidiyazis, iritan kontakt dermatit ve atopik egzema akılda tutulup uygun tedavi seçilmelidir (7-11).

Hastamızın lezyonlarının kandida ile uyumlu bulunması nedeni ile topikal antifungal tedavisi başlandı, dizdeki ülseri için gümüş nitratlı pansuman bantı önerildi. Hastanın poliklinik takiplerinde bez bölgesindeki dermatitinin idrar ve gaita teması nedeniyle oldukça yavaş gerilediği görüldü.

Sonuç olarak spina bifida tanılı hastaların izleminde çocuk nefrolojisi ve ürolojisi, beyin ve sinir cerrahisi, ortopedi bölümleri gibi multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliği kaçınılmazdır. Hastaların sık rastlanılan sorunlarına yönelik medikal ve cerrahi tedaviler etkin bir şekilde uygulanır. Ancak ayrıntılı bir fizik muayene ile ortaya çıkabilecek diğer lokal komplikasyonların hastanın gündelik yaşantısında en az birincil medikal sorunlar kadar önemli bir yer tutabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle hastaların bez bölgesi gibi kapalı alanları lokal lezyonlar açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Shin M, Besser LM, Siffel C, et al. Prevalence of Spina Bifida Among Children and Adolescents in 10 Regions in the United States. *Pediatrics* 2010;126:274-9.
2. De Jong TP, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol* 2008;23:889-96.
3. Stepansky MA, Roache CR, Holmbeck GN, Schultz K. Medical Adherence in Young Adolescents with Spina Bifida: Longitudinal Associations with Family Functioning. *J Pediatr Psychol* 2010;35:167-76.
4. Fletcher JM, Brei TJ. Introduction: Spina Bifida: A multidisciplinary Perspective. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16:1-5.
5. Short K, Frimberger F. A review of the Potential for Cardiometabolic Dysfunction in Youth with Spina Bifida and the Role for Physical Activity and Structured Exercise. *Int J Pediatr*. doi: 10.1155.2012/541363.
6. Benzer M, Alpay H, Altuntaş Ü, ve ark. Meningomyeloselli Hastaların Yürüyebilme Durumunun Böbrek Hastalığı ile İlişkili Klinik ve Radyolojik Bulgulara Etkisi Var mı? *Turk Neph Dial Transpl* 2012;21:258-61.
7. Nthumba PM. Marjolin's ulcers: theories, prognostic factors and their peculiarities in spina bifida patients. *World J Surg Oncol* 2010;8:108-12.
8. Patel J, Walker JL, Talwalkar VR, et al. Correlation of Spine Deformity, Lung Function and Seat Pressure in Spina Bifida. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:1302-7.
9. Kellen PE. Diaper Dermatitis: Differential Diagnosis and Management. *Can Fam Physician* 1990;36:1569-72.
10. Al-Faraidy NA, Al-Natour SH. A forgotten complication of diaper dermatitis: Granuloma gluteale infantum. *J Family Community Med* 2010;17:107-9.
11. McLimont CS, Qwen LJ, Wright GJ. Can children with spina bifida and muscular dystrophy participate in their own health status evaluations? *J Child Orthop* 2010;4:253-8.



Çölyak Hastalığında Geçici Sensorinöral İşitme Kaybı: Rastlantısal Bir Bulgu Mu?

Reversible Sensorineural Hearing Loss in Celiac Disease: Is it A Coincidental Finding?

Kenan Çelik, Abdullah Sakin*, Savaş Öztürk**, Mehmet Yılmaz***, Namık Yiğit****, Hikmet Feyizoğlu****, Mihriban Gürbüz****

Ordu Akkuş Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ordu, Türkiye

*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

***İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

****Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Çölyak hastalığı (ÇH), alınan glutene karşı immün yanıtın oluşmasıyla karakterize ince bağırsağın otoimmün bir hastalığıdır. Bu yanıt villusların karakteristik zarar görmesine neden olup sonuçta malabsorbsiyon gelişir. ÇH'nin klinik bulgu ve belirtileri çocukluk veya yetişkin yaşamda başlayabilir. Bazı bireyler tamamen asemptomatiktir. Çölyak krizi potansiyel olarak ölümcül olabilen şiddetli ve akut başlangıçlı ÇH olanlar için kullanılan bir terimdir. Her ne kadar ÇH'de çeşitli intestinal dışı belirti ve bulgular olsa da, işitme ile ilgili ilişkili bildirimler de bulunmaktadır. Bu olguda malabsorbsiyon nedeniyle tetkik edilirken beraberinde hafif-orta düzeyde geçici ani sensorinöral işitme kaybı (SNİK) da saptanan çölyak hastası sunulmuştur. (*Haseki Tıp Bülteni* 2013; 51: 190-2)

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı; işitme kaybı, sensorinöral

Abstract

Celiac Disease (CD) is an autoimmune disease of the small intestine characterized by the immune response against ingested gluten. This response causes characteristic damage to the villi, which in turn results in malabsorption. Clinical signs and symptoms of CD may start early in childhood or in adulthood. Some people are completely asymptomatic. The term celiac crisis is used for patients with acute-onset severe abdominal pain which is potentially fatal. Although various extraintestinal signs and symptoms have been defined in CD, there are contradictory reports regarding hearing loss. We hereby report a patient with celiac disease who was investigated for malabsorption and was diagnosed with mild to medium temporary sudden sensorineural hearing loss (SNHL). (*The Medical Bulletin of Haseki* 2013; 51: 190-2)

Key Words: Celiac Disease; Hearing Loss, Sensorineural

Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH), çeşitli gıdalarla alınan glutene karşı immün yanıtın gelişmesi sonucu ortaya çıkan ince bağırsağın otoimmün bir hastalığıdır. Bu yanıt karakteristik villus hasarına neden olup malabsorbsiyona yol açar (1). Çölyak

krizi ise, ölümcül olabilen şiddetli ve akut başlangıçlı ÇH olanlar için kullanılan bir terimdir. Klinik olarak, şiddetli ishal, dehidratasyon ve hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipoproteinemi gibi metabolik bozukluklar ile karakterizedir. İntestinal dışı organ tutulumu olabildiği bildirilse de işitme

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kenan Çelik

Ordu Akkuş Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ordu, Türkiye

Tel.: +90 530 695 90 77 E-posta: knn_clk@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 15 Şubat 2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16 Mayıs 2013

Türk Radyoloji Derneği 32. Ulusal Radyoloji Kongresi, 28 Ekim-2 Kasım 2011, Antalya

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

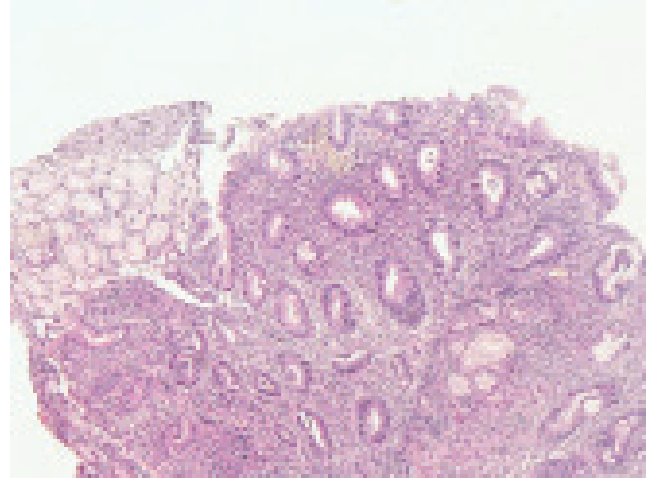
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

kaybı ile ilişkili çelişkili çalışmalar sunulmuştur. Ani işitme kaybı üç günden kısa sürede ortaya çıkan, odyolojik değerlendirmede birbirini takip eden 3 frekansta 30 dB'den fazla sensorinöral tip işitme kaybının olduğu klinik tablodur. Travma, enfeksiyonlar, intrakraniyal kitleler, multipl skleroz, otoimmün-metabolik hastalıklar ani işitme kaybına neden olabilmektedir. Burada malabsorbsiyon nedeniyle tetkik edilirken hafif-orta düzeyde ani sensorinöral işitme kaybı (SNİK) saptanan ve ÇH tanısı konan bir vaka sunulmuştur.

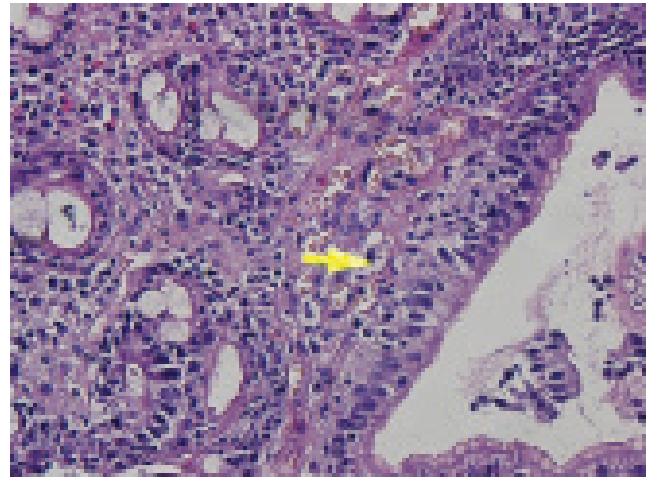
Olgu Sunumu

Yirmi üç yaşında kadın hasta bulantı, kusma, ishal, yürüyememe ve işitme kaybı şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Tarafımıza başvurmadan yirmi gün önce düşük nedeniyle küretaj uygulanma öyküsü olan hastanın şikayetleri bu tarihten itibaren başlamış. Dış merkezde yapılan tetkiklerinde Na: 133 mmol/L (136-146), K: 1.8 mmol/L (3.5-5.1), Cl: 104 mmol/L (98-106), kreatinin: 1.21 mg/dl (0.84-1.25), kalsiyum: 6.3 mg/dl (8.8-10.6) saptanan hastaya ayaktan medikal tedavi verilmiş. Mevcut olan bulantı, kusma, ishal şikayetlerine yürüyememe ve işitme kaybı eklenmesi üzerine hasta tarafımıza başvurdu. Hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldı. Tetkiklerinde Na: 131 mmol/l (136-146), K: 2 mmol/l (3.5-5.1), Cl: 94 mmol/l (98-106), INR: 1,65 (0.8-1.2), total protein: 4.3 g/l (6.6-8.3), albümin: 2.3 g/l (3.5-5.2), Ca: 5.7 mg/dl (8.8-10.6), P: 2,5 mg/dl (2.5-4.5), Mg: 0.9 mg/dl (1.8-2.6) saptandı (Tablo 1). Hipokalemi, hipokalsemi, hipoproteinemi ve hipomagnezemi olan hastanın PTH: 201 pg/ml (12-65), 25-OH vitamin D seviyesi: 4.55 nmol/l (10-40) ve arter kan gazında pH: 7.51 (7.35-7.45), HCO₃: 27 (22-26), PCO₂: 31 (35-45), anyon açığı 12 mEq/l idi. 24 saatlik idrarda elektrolit kaybı saptanmadı ve renin düzeyinde hafif artış saptanırken aldosteron düzeyi normaldi (Tablo 1). Hastanın ishaline yönelik yapılan gaita mikroskopisi, gaita kültürü ve gaitada

sindirim testlerinde özellik yoktu. Ön planda malabsorbsiyon düşünülen, olası tubulopatiler açısından nefroloji bölümüne danışılan hastanın elektrolit imbalansı ve işitme kaybı olması nedeniyle Bartter sendromu ön tanısı ile takip edilmesi ancak hastanın tekrarlayan ishal şikayetinin malabsorbsiyon sendromu ile uyumlu olduğu ve işitme kaybı açısından Kulak Burun Boğaz (KBB) Hastalıkları Kliniği ile konsültasyonu önerildi. Bu arada hastanın malabsorbsiyona yönelik yapılan üst gastrointestinal endoskopisinde gastroduodenit saptanıp duodenum 2. kıtadan alınan biyopsisinde kronik nonspesifik duodenit, fokal villöz yassılaşıma ve intraepitelyal lenfosit artışı saptandı (Şekil 1 ve 2). Bu patolojik bulgular Marsh-II sınıflandırmasına uymaktaydı. Otoantikolarından antiigliadin IgA: 160 EU/ml (0-25), antiigliadin IgM: 45 EU/ml (0-25), antiendomizyum IgA: 300 mg/dl (10-60) saptandı. Klinik, endoskopik ve laboratuvar bulguları ile hastada çölyak hastalığı ve krizi düşünüldü. Çölyak klinik bulguları



Şekil 1. Villuslarda düzleşme ve atrofi, kriptlerde hiperplazi, intraepitelyal lenfosit artışı saptandı. (H+E X100)



Şekil 2. İntraepitelyal lenfositlerde belirgin artış saptandı. (H+E X400)

Tablo 1. Hastanın laboratuvar verileri

Sodyum (mmol/l)	131 (136-146)
Potasyum (mmol/l)	2 (3.5-5.1)
Klor (mmol/l)	94 (98-106)
INR	1.65 (0.8-1.2)
Total protein (gr/l)	4.3 (6.6-8.3)
Albumin (gr/l)	2.3 (3.5-5.2)
Ca (mg/dl)	5.7 (8.8-10.6)
P (mg/dl)	2.5 (2.5-4.5)
Mg (mg/dl)	0.9 (1.8-2.6)
Renin (ng/ml)	11.5 (0.2-3.4)
Aldosteron (pg/ml)	74 (50-300)
PTH (pg/ml)	201(12-65)
25-OH Vitamin D (nmol/l)	4.55 (10-40)

ile beraber işitme kaybı olan hasta KBB bölümüne danışıldı; hastanın odyolojik değerlendirmesinde sağ ve sol kulakta 45 dB sensorinöral tip işitme kaybı saptandı. Hastanın elektrolit imbalansı düzeltildikten sonra tekrar değerlendirilmesi önerildi. Elektrolit imbalansı düzeltilip çölyak hastalığına yönelik diyet uygulandıktan sonra hastanın işitmesi üçer gün aralıkla odyolojik olarak takip edildi. 15. günde yapılan işitme değerlendirmesinde hastanın saf ses ortalamasının normal seviyeye (20 dB altı) ulaştığı görüldü. Çölyak diyeti ile taburcu edilen hasta gastroenteroloji polikliniğimizden medikal tedavi almadan sorunsuz bir şekilde takip edilmektedir.

Tartışma

Çölyak hastalığı (ÇH), gıdalarla alınan glutene karşı bağışıklık yanıt gelişmesi nedeniyle ortaya çıkan bağırsağın otoimmün bir hastalığıdır. Bu yanıt villusların karakteristik zarar görmesine neden olup malabsorbsiyona neden olur (1). ÇH'nin klinik bulgu ve belirtileri çocukluk veya yetişkin yaşamda başlayabilir. Bazı bireyler tamamen semptomsuzdur (2). Yeni yürümeye başlayan çocuklar ve küçük çocuklar kronik ishal, kusma, iştahsızlık, karın şişliği, karın ağrısı, sinirlilik, bazen de diyete gluten girmesinden sonra gelişme geriliği ile ortaya çıkarlar (3). Kimi zaman ise gastrointestinal semptomlar olmadan (örneğin; boy kısalığı ile) veya semptomsuz olabilirler. ÇH tanısı serolojik testler ve bağırsak biyopsisinde karakteristik histopatolojik bulgularla konulmaktadır (4). Çölyak hastalığının tanısında ince bağırsak mukoza biyopsisi altın standart olmaya devam etmektedir. Tanı ve izlemde kullanılabilecek yeni serolojik belirteçler son yıllarda dikkati çekmektedir. Yüksek düzeyde doku transglutaminaz antikor (TTG) pozitifliğinin duodenum biyopsisini gereksiz kılacağı ileri sürülmeye başlanmıştır (5). ÇH histolojik özellikleri; kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı, villöz atrofi ile karakterizedir. Marsh tarafından önerilen kriterler (0-4) genellikle bu özellikler açısından, hastalığın derecelendirilmesinde kullanılır (6). Çölyak krizi potansiyel olarak ölümcül olabilen şiddetli ve akut başlangıçlı ÇH olanlar için kullanılan bir terimdir. Klinik olarak şiddetli ishal, dehidratasyon ve hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipoproteinemi gibi metabolik bozukluklar ile karakterizedir (7). Bizim hastamızda çölyak krizi olarak değerlendirilmekle birlikte işitme kaybı mevcuttu. KBB bölümüne danışılan hastada hafif-orta düzeyde SNİK saptandı. Bizim vakamızda çölyak krizi ile başvurduğu, çeşitli elektrolit imbalanslarının da bulunduğu bir dönemde SNİK saptanmış ve hastalık kontrol altına alındıktan ve elektrolitler düzeltildikten sonra hastadaki işitme sorunu gerilemiştir. Bu durumda SNİK'den çölyak krizinin mi yoksa elektrolit imbalansının mı sorumlu olduğunu kesin olarak ortaya koymak mümkün değildir. Literatürde ÇH'de SNİK ile ilgili yapılan çalışmalarda net bir sonuç ortaya konmamıştır. Literatürde pediatrik 25 çölyak hastası ve 25

sağlıklı kontrol grubu ile ÇH ve SNİK insidansını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada odyometrik istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık saptanmıştır (8). Bir diğer 32 pediatrik ÇH ve 32 kontrol grubuyla farklı frekanslarda SNİK sıklığını ve şiddetini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada ÇH ve SNİK arasında bir ilişki olduğunu düşündüren, sağlıklı kontrollere göre pediatrik çölyak hastalarında SNİK sıklığı yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın bulguları yeni tanı almış pediatrik ÇH hastalarda işitme kaybının aranması gerektiğini göstermektedir (9). Çölyak hastalığının otoantikörlerle ve otoimmün bozukluklarla ilişkisini saptamak amacıyla 59 ÇH hastası ve 59 kontrol grubu arasında yapılan bir diğer çalışmada hem odyometrik analiz hemde organ spesifik olmayan ve nörolojik otoantikörlerle ilişkisi araştırılmıştır. Beş ÇH ve 2 kontrol grubunda SNİK saptanıp çalışmada SNİK açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. 5 SNİK'li çölyak hastasının ikisinde ve SNİK olmayan 54 hastanın 12'sinde otoantikör testlerinden en az biri pozitif saptanmıştır. Antinöronal antikörler SNİK'li 5 çölyak hastada negatif saptanmış. Bu 5 hastanın birinde Hashimoto tiroiditi tespit edilmiş ve SNİK'in çölyak hastalarında raslantısal olarak ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (10).

Sonuç olarak; ÇH vakalarında her ne kadar rastlantısal olarak SNİK ortaya çıkabilse de hastalığın kendisine veya ortaya çıkarttığı sıvı elektrolit imbalansı ile ilişkili olabilecek geçici işitme kayıplarının olabileceği akılda tutulmalı ve altta yatan hastalığın düzeltilmesi sonrası işitmenin tekrar değerlendirilmesi gerekir.

Kaynaklar

1. Farrell RJ, Kelly C. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
2. Tully MA. Pediatric celiac disease. *Gastroenterol Nurs* 2008;31:132-40.
3. Steens RF, Csizmadia CG, George EK, Ninaber MK, Hira Sing RA, Mearin ML. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993;2000 an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr* 2005;147:239-43.
4. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
5. Reha Artan. Çölyak Hastalığında Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:48-55.
6. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
7. Walia A, Thapa BR. Celiac crisis. *Indian Pediatr* 2005;42:1169.
8. Solmaz F, Unal F, Apuhan T. Celiac disease and sensorineural hearing loss in children. *Acta Otolaryngol* 2012;132:146-51.
9. Hizli S, Karabulut H, Ozdemir O, et al. Sensorineural hearing loss in pediatric celiac patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:65-8.
10. Volta U, Ferri GG, De Giorgio R, et al. Sensorineural hearing loss and celiac disease: a coincidental finding. *Can J Gastroenterol* 2009;23:531-5.



Adenotonsillektomi Sonrası Akut Solunum Yetersizliği

Acute Respiratory Insufficiency After Adenotonsillectomy

Öznur Şen, Nermin Ünal, Ebru İskenderoğlu, Nurdan Aydın, Mehmet Toptaş, Ecder Özenç

Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Adenotonsillektomi, çocukluk çağında en sık yapılan ve kanama, solunum sıkıntısı gibi ciddi komplikasyonların görülebildiği cerrahi girişimlerdir. Bu makalede prematüre doğum öyküsü olan 20 aylık erkek çocuk hasta, rekürren tonsillit atakları, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) nedeniyle, adenotonsillektomi ve bilateral grommet tüp takılması planlanmış ve bu operasyon sonrasında, akut solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) uzun süre takip edilmiştir. Bu olgu sunumunda gününbirlik cerrahi sınıfına giren ama ciddi morbidite ve mortalite riski taşıyabilen adenotonsillektomi operasyonlarında gelişebilecek komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlandı. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 193-6*)

Anahtar Kelimeler: adenotonsillektomi, obstrüktif uyku apne sendromu, akut solunum sıkıntısı

Abstract

Adenotonsillectomy is one of the frequently performed surgical procedures in children and the most common complications of this procedure are bleeding and respiratory insufficiency. Here, we present a 20-month-old boy who was born prematurely. He underwent adenotonsillectomy and bilateral grommet insertion due to recurrent tonsillitis, snoring, and obstructive sleep apnea syndrome. The patient required a prolonged intensive care unit stay due to postoperative respiratory insufficiency. In this paper, we aimed to evaluate the potential complications of adenotonsillectomy. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 193-6*)

Key Words: Adenotonsillectomy, obstructive sleep apnea syndrome, respiratory insufficiency

Giriş

On beş yaş altı çocuklarda, adenoidektomi ve/veya, tonsillektomi operasyonları, en sık uygulanan ve komplikasyon oranı yaklaşık %2-10, mortalite oranı da yaklaşık 1/16000 olarak bildirilmiş gününbirlik girişimlerdir (1,2). Postoperatif komplikasyonların tümü ciddi sorunlara neden olabilir, en sık görülenleri; ağrı, kanama, havayolu obstrüksiyonu, negatif basınçlı pulmoner ödem, velofarengeal yetmezlik ve nazofarengeal stenoz sayılabilir. Adenotonsillektomi operasyonları için tanımlanmış risk faktörleri ise OUAS, kraniofasiyal hastalıklar, prematürite, Down sendromu, serebral palsi, majör kardiyak hastalıklar, obezite ve kanama diyatezleridir (1,3,4). Bunların yanı

sıra, 3 yaş altındaki çocukların anatomik özellikleri, dil, damak ve nazofarenkste ödem ve postoperatif havayolu obstrüksiyonu riskini arttırmakta ve yüksek riskli hasta grubuna girmelerine neden olmaktadır (5).

Çocuklarda görülen OUAS, uyku sırasında üst havayolunun parsiyel ya da total obstrüksiyonu ile karakterizedir ve normal ventilasyonun ve uyku kalitesinin bozulması olarak tarif edilir (6,7). Klinik değerlendirmelerde, ciddi ölçüde obstrüksiyonu olan vakalarda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği ve kor pulmonale riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir. Kardiyopulmoner sistem hastalıklarından sorumlu temel patolojiler intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi

ve katekolamin artışıdır. Uyanıklık esnasında havayolu açıklığını sağlayan asıl etken, santral sinir sisteminin kontrolünde sürekli aktif halde tutulan kas tonusudur. OUAS'da, derin uykuya dalma ile bu mekanizma bozulmaktadır. Daralmış olan üst havayolundaki hızlanmış inspirasyon havası, havayolu çeperinde daha fazla negatif basınç oluşturmakta ve havayolunu açık tutmaya çalışan kas tonusunu aşınca, o bölgede havayolu kollabe olmakta ve apne gelişmektedir. Kapalı olan üst havayoluna karşı inspirasyon yapılması, intratorasik negatif basıncı daha da negatifleştirir ve intratorasik venöz basınç artışına neden olur. Çocukluk çağı OUAS tedavi edilmediği durumlarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir (8). Adenotonsillektomi, çocukluk çağı OUAS için ilk sıradaki tedavi seçeneğidir (7). Postoperatif pulmoner ödem, OUAS'lı vakalarda sık görülmektedir. Uzun süreli havayolu obstrüksiyonunun neden olduğu artmış intratorasik venöz basınç, obstrüksiyonun giderilmesiyle, intraalveoler ve interstisyel alana sıvı transüstasyonuna neden olur. Anestezi ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler nedeni ile adenotonsillektomi operasyonları, genellikle günübirlik girişimler olarak gerçekleştirilmektedir. Ancak OUAS vakalarının komplikasyon gelişme oranı daha yüksek olması nedeni ile en az bir gece ve gereğinde YBÜ'de takip edilmesi önerilmektedir.

Olgu Sunumu

Solunum sıkıntısı ile yoğun bakım ünitemize aldığımız prematüre doğumlu yirmi aylık erkek çocuğun anamnezinde, horlama, rahat nefes alamadığı için sürekli ağzı açık olarak uyuma ve uyku sırasında apne atakları, tekrarlayan ateş, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, sık geçirilen tonsillit atakları hikayesi mevcuttu. Preoperatif muayenesinde evre 4 hipertrofik bilateral tonsil ve adenoid, OUAS ve gelişme geriliği tespit edilmiş ve bu nedenle adenoidektomi, tonsillektomi ve bilateral grommet tüp takılması operasyonu planlanmıştır. Anestezi induksiyonunun 2 mg/kg-1 pentotal, 1 µg/kg-1 fentanil ve 0.6 mg/kg-1 rokuronyum ile sağlandığı, 4 mm'lik kablolu endotrakeal tüp ile orotrakeal entübe (OTE) edildiği, peroperatif ve erken postoperatif (derlenme) dönemde herhangi bir sorun yaşanmadığı anestezi kayıtlarından öğrenildi. Postoperatif 4. saatte stridor gelişmesi üzerine ve maske ile 4 Lt/dak. O₂ tedavisi ve 1 mg/kg-1 metilprednizolon uygulanmasına rağmen

solunum sıkıntısının giderek artması nedeniyle YBÜ'ye alınarak entübe edildi. Endoskopik incelemede, subglotik bölge özellikle de arytenoid kartilajlarda yaygın ödem tespit edildi. Günlük endoskopik takiplerde, arytenoid kartilajlardaki ödemin azalmadığı görüldü. Entübasyonun altıncı gününde kendiliğinden ekstübe olan olgu, ilerleyen saatlerde genel durumunun bozulması ve solunum sıkıntısının artması üzerine tekrar entübe edildi. Eş zamanlı gönderilen endotrakeal Aspirat (ETA) ve idrar kültüründe *Acinobacter baumannii* üredi. Ancak düzenlenen tedaviye rağmen genel durumu giderek bozuldu, sepsis ve ağır sepsis tablosunun gelişmesi üzerine, inotrop ve immünglobulin tedavisine başlandı. Entübasyonun on beşinci gününde subglotik ödemin azalması, hemodinami ve pnömonisinin düzelmesi üzerine ekstübe edilip, noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) denemesine karar verildi. Fakat hasta tolere edemediği için 7 saat sonra tekrar OTE edildi. Bir hafta sonra tekrar ekstübasyon denenen olgu, aralıklı NIMV ile 5 gün takip edildi. Fakat solunum sıkıntısı gelişip, genel durumu bozulunca tekrar OTE edildi. Aralıklı iki başarısız ekstübasyon ve NIMV denemesinden sonra çekilen toraks BT'sinde; pektus ekskavatus, bilateral akciğer alt loblarda atelektazi ve konsolidasyon, bilateral alt lob posterobazal segmentlerde asiner infiltrasyon alanları izlendi. Tanısal bronkoskopi, trakeomalazi ve ek akciğer patolojisi değerlendirilmesi açısından yapıldı, ancak vokal kordların uzun süren entübasyona bağlı hafif ödemli ve hiperemik olması haricinde patoloji saptanmadı. Solunum fizyoterapisi ve akciğeri açma manevraları uygulanan hasta ekstübe edilerek aralıklı NIMV uygulamalarıyla YBÜ'ye yatışının otuz yedinci gününde sağlıklı ve sorunsuz olarak KBB servisine nakledildi. Hasta YBÜ'deki tedavi sırasında toplam 29 gün OTE olarak takip edildi.

Anamnezinde prematüre doğan yirmi aylık erkek çocukta, horlama, rahat nefes alamadığı için sürekli ağzı açık olarak uyuma ve uyku sırasında apne atakları, tekrarlayan ateş, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, sık geçirilen tonsillit atakları hikayesi mevcuttu. Muayenesinde evre 4 hipertrofik bilateral tonsil ve adenoid, OUAS ve gelişme geriliği tespit edilen ve bu nedenle adenoidektomi, tonsillektomi ve bilateral grommet tüp takılması operasyonu planlandığı belirtildi. Anestezi induksiyonu 2 mg/kg-1 pentotal, 1 µg/kg-1 fentanil ve 0.6 mg/kg-1 rokuronyum uygulanarak 4 mm'lik kablolu endotrakeal tüp ile orotrakeal entübe (OTE) edildiği,

peroperatif ve postoperatif derlenme döneminde herhangi bir sorun yaşanmadığı anestezi kayıtlarından öğrenildi. Postoperatif 4. saatte stridor gelişmesi üzerine ve maske ile 4 Lt/dak. O2 tedavisi ve 1 mg/kg-1 metilprednizolon uygulandı. Solunum sıkıntısının giderek artması nedeniyle YBÜ'ne alınarak entübe edildi. Yapılan endoskopik incelemede, subglotik bölge özellikle de arytenoid kartilajlarda yaygın ödem tespit edildi. Günlük endoskopik takiplerde, arytenoid kartilajlardaki ödemin azalmadığı görüldü. Entübasyonun altıncı gününde self ekstübe olan olgu, ilerleyen saatlerde genel durumunun bozulması ve solunum sıkıntısının artması üzerine tekrar entübe edildi. Eş zamanlı gönderilen endotrakeal aspirat (ETA) ve idrar kültüründe *Acinobacter Baumannii* üredi. Ancak düzenlenen tedaviye rağmen genel durumu giderek bozuldu, sepsis ve ağır sepsis tablosunun gelişmesi üzerine, inotrop ve immunglobulin tedavisine başlandı. Entübasyonun onbeşinci gününde subglotik ödemin azalması, hemodinami ve pnömonisinin düzelmesi üzerine ekstübe edilip, NIMV denemesine karar verildi. Fakat hasta tolere edemediği için 7 saat sonra tekrar OTE edildi. Bir hafta sonra tekrar ekstübasyon denenen olgu, aralıklı NIMV ile 5 gün takip edildi. Fakat solunum sıkıntısı gelişip, genel durumu bozulunca tekrar OTE edildi. Aralıklı iki başarısız ekstübasyon ve NIMV denemesinden sonra çekilen toraks BT'sinde; pektus ekskavatus, bilateral akciğer alt loblarda atelektazi ve konsolidasyon, bilateral alt lob posterobazal segmentlerde asiner infiltrasyon alanları izlendi. Tanısal bronkoskopi, trakeomalazi ve ek akciğer patolojisi değerlendirilmesi açısından yapıldı, ancak vokal kortların uzun süren entübasyona bağlı hafif ödemli ve hiperemik olması haricinde patoloji saptanmadı. Solunum fizyoterapisi ve akciğeri açma manevraları uygulanan hasta ekstübe edilerek aralıklı NIMV uygulamalarıyla YBÜ'ne yatışının otuzyedinci gününde sağlıklı ve sorunsuz olarak KBB servisine taburcu edildi. Hasta YBÜ'sindeki tedavi sırasında toplam 29 gün OTE olarak takip edildi.

Tartışma

Obstrüktif uyku apne sendromu ve buna bağlı semptomlar çocukluk döneminde sık karşılaşılar ve tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonlara neden olur. Pediatrik OUAS'da tedavi genellikle adenotonsillektomidir. Opere edilecek olgularda, peroperatif ve postoperatif

gelişebilecek sorunlara karşı hazırlıklı olmalı, gününbirlik vakalar olarak değerlendirilmemeli, gerekirse postoperatif monitörize edilmelidir.

McCormick ve ark (1), üç yaşından küçük 993 olgu ile yaptıkları çalışmada, 98 (%9.9) olguda komplikasyon gelişmiş, olguların 23'ünde postoperatif yirmi dördüncü saatte, havayolu obstrüksiyonu, desatürasyon ve stridor saptanmıştır. Özellikle iki yaştan küçük olma, nazal obstrüksiyon oluşturan adenoidler, gastroözofageal reflü, prematüre hikayesi ve kardiyovasküler anomali varlığında erken komplikasyon gelişme riskinin yüksek olduğu ve hastaların yakından takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Mitchell ve ark. (10), yirmi vaka ile yaptıkları çalışmada adenotonsillektomilerde, iki yaşından küçük hastalarda, daha büyük çocuklara göre postoperatif havayolu komplikasyonların 4 kat daha fazla görüldüğünü saptamış, %15'inde postoperatif en az 1 gece yoğun bakımda takipleri gerekirken, %25'inin postoperatif O2 tedavisine ihtiyaçları olduğunu belirtmişlerdir. Sanders ve ark. (11), altmış bir OUAS'lı ve yirmi bir OUAS olmayan çocuk ile yaptıkları çalışmada, OUAS'lı grupta peroperatif komplikasyonların daha fazla görüldüğünü, ciddi OUAS'ın, düşük vücut ağırlığı ve üç yaşından küçük vakalarda birbirinden bağımsız olarak komplikasyon gelişme oranını arttırdığını savunmaktadırlar. Statham ve ark (12), altı yaşından küçük 2315 OUAS'lı vaka ile yaptıkları çalışmada, 149 (%6.4) olguda postoperatif solunumsal komplikasyon geliştiğini, üç yaşından küçük olgularda, daha büyük olgulara göre komplikasyon oranının 2 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

David ve ark. (13), 4.5 yıllık kayıtları inceleyerek on sekiz aylıktan küçük, OUAS olan çocuklara genel anestezi altında uygulanan adenoidektomi operasyonları sırasında eş zamanlı yapılan üst havayolunun endoskopik inceleme ve özofajit insidansı açısından alınan ezofagus biyopsilerini incelemişler. Olguların %36'sında adenoidektomiden sonra tekrarlayan havayolu obstrüksiyon atakları gelişmiş. Bu olguların %70'inde eozinofilik esofajit, %58'inde de laringomalazi ya da vokal kord nodülü gibi ek üst havayolu patolojileri tespit edilmiş. Shatz ve ark. (14), bir yaşından küçük OUAS'lı 24 olgu ile yaptıkları çalışmada, olguların %87.5 oranında gastroözofajiyal reflü hastalığı olduğunu tespit etmişler. Bu nedenle de nazal obstrüksiyon oluşturan OUAS'lı

vakaların adenoidektomi sonrası komplikasyon oranının daha yüksek olacağını savunmaktadırlar.

Sunulan olguda, literatürle uyumlu olarak, prematüre doğum hikayesi beraberinde ileri derecede uyku apne sendromu, evre 4 tonsil ve adenoid hipertrofisi olan hastanın erken postoperatif dönemde komplikasyon gelişme riski yüksek grupta yer almaktaydı. Entübasyonun oluşturduğu ödemin yanı sıra, değişmiş hava yolu anatomisinin süreci olumsuz etkilediği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, adenotonsillektomi, en sık uygulanan çocukluk çağı günübirlik operasyonudur. Özellikle erken çocukluk döneminde olan OUAS'lı vakaların operasyondan önce dikkatli ve çok disiplinli yaklaşımla değerlendirilmesi çok önemlidir. Hastanın yaşı, fiziksel durumu, hava yolunda hem preoperatif hem de postoperatif dönemde oluşan değişiklikler, derlenme ve sonrasındaki dönemi olumsuz etkileyebilmekte, gelişen komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortalite riski taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Bough R.F, Archer S.M, Mitchell R.B, et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children, Otolaryngol. Head Neck Surg 2011;144(Suppl 1):1-30.
2. Biavati M.J, Manning S.C, Phillips D.L. Predictive factors for respiratory complications after tonsillectomy and adenoidectomy in children. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg 1997;123:517-21.
3. Goldstein N.A, Armfield D.R, Kingley L.A, et al. Postoperative complications after tonsillectomy and adenoidectomy in children with Down syndrome. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg 1998;124:171-6.
4. Nafiu O.O, Green G.E, Walton S, et al. Obesity and risk of peri-operative complications in children presenting for adenotonsillectomy. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol 2009;73:89-95.
5. Wiatrak B.J, Myer C.M 3rd, Andrews T.M. Complications of adenotonsillectomy in children under 3 years of age. Am. J. Otolaryngol 1991;112:170-2.
6. Carroll J.L. Obstructive sleep-disordered breathing in children; new controversies, new directions. Clin Chest Med 2003;24:261-82.
7. Schechter M.S; Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pediatrics 2002;109:69.
8. Gazol D. Morbidity of obstructive sleep apnea in children: facts and theory. Sleep Breath 2001;5:35-42.
9. McCormick M.E, Sheyn A, Hauptert M, et al. Predicting complications after adenotonsillectomy in children 3 years old and younger. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 2011;75:1391-4.
10. Mitchell R.B, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children under 3 years. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:681-4.
11. Sanders J.C, King M.A, Mitchell R.B, et al. Perioperative complications of adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome. Anesth Analg 2006;103:1116-21.
12. Statham M.M, Elluru R.G, Buncher R, et al. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in young children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:476-80.
13. Mandell D.L, Yellon R.F. Synchronous airway lesions and esophagitis in young patients undergoing adenoidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133:375-8.
14. Shatz A. Indication and outcomes of adenoidectomy of infancy. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:835-8.



Erişkin Yaşta Tespit Edilen Kavernöz Hemanjiyom Olgusu

A Case of Cavernous Hemangioma Detected in Adulthood

Erkan Akar, Şule Bakır*, Taşkın Erkinüresin**

Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Bursa, Türkiye,

*Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bursa, Türkiye,

**Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

Özet

İyi huylu vasküler tümörler, mediastende nadir olup mediastinal hemanjiyom aralarında en sık görülenidir. Bununla birlikte, tüm mediastinal tümörler içerisinde sıklığı %0.5'ten azdır. Mediastinal hemanjiyom tipik olarak genç yaş grubunda görülür. Yaklaşık %75'i 35 yaştan önce ortaya çıkar. Bu tümörler genelde iyi sınırlıdır ve nadiren invazif davranış gösterirler. Hastaların çoğunda görülen semptomlar kitlenin çevre mediastinal yapıları kompresyona uğratmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Sırt ağrısı ve öksürük şikayetleri olan yetmiş yaşındaki kadın hastanın, mediasten ile ilişkili kitlesi torakotomi ile total eksize edildi. Patoloji sonucu kavernöz hemanjiyom olarak raporlandı. Nadir görülmesi ve geç fark edilmesi nedeni ile olgu, toraks bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları eşliğinde sunuldu. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 197-9*)

Anahtar Kelimeler: Kavernöz hemanjiyom, torakotomi, mediasten

Abstract

Benign vascular tumors are rarely seen in the mediastinum and mediastinal hemangioma is the most common one among them. However, its prevalence is less than 0.5% among all mediastinal tumors. Mediastinal hemangiomas are typically seen in the younger age group. Approximately 75% of cases occur before age 35. These tumors are usually well-circumscribed and they rarely display invasive behaviors. Symptoms develop due to the compression of the neighboring mediastinal structures. A mediastinal mass in a 70-year-old female patient, who had the complaints of dorsalgia and cough, was totally excised by performing a thoracotomy. Pathological examination revealed a cavernous hemangioma. Due to the rarity and late diagnosis of the entity we present this case with its chest computed tomography and magnetic resonance imaging findings. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 197-9*)

Key Words: Cavernous hemangioma, thoracotomy, mediastinum

Giriş

Mediastinal kavernöz hemanjiyom nadir rastlanan bir benign patolojidir. Sıklıkla posterior mediastende yerleşmekte olup, komşuluk oluşturduğu anatomik yapılara yaptığı basıya bağlı olarak semptomlar oluşturabilmektedir (1). Nadir görülmesi ve geç fark edilmesi nedeni ile olgu, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları eşliğinde sunuldu.

Olgu Sunumu

Yetmiş yaşında kadın hasta göğüs cerrahi polikliniğine, iki yıldır devam eden sırt ağrısı, öksürük ve nefes darlığı yakınması ile başvurdu. Hastanın özgeçmişinde sekiz yıldır hipertansiyon hastalığı mevcut idi. Fizik muayenesinde bir özellik yoktu. Olguya postero-anterior akciğer filmi (PA-akciğer), solunum fonksiyon testi (SFT), ekokardiyografi (EKO), toraks BT ve MRG incelemesi yapıldı. Rutin kan tetkikleri istendi. Laboratuvar incelemelerinde bir özellik yoktu. EKO'da ejeksiyon fraksiyonu %54-75 olarak bulundu. Asendana ortada genişleme, dejeneratif aort ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Erkan Akar

Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Bursa, Türkiye

E-posta: drerkanakar@hotmail.com

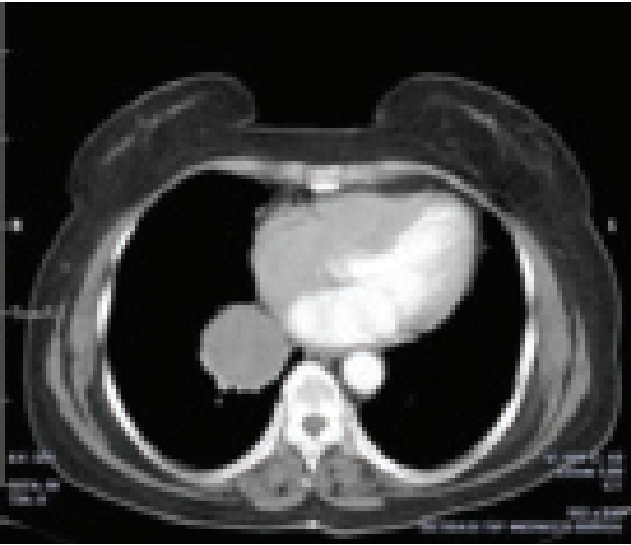
Geliş Tarihi/Received: 08 Mayıs 2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13 Haziran 2013

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

*The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.*

mitral kapak hastalığı tespit edildi. SFT’de bir özellik yoktu. PA-akciğer grafisinde sağ parakardiyak alanda şüpheli kitle imajı veren lezyon görülmesi üzerine toraks BT çekildi. Toraks BT’de sağ inferior hiler düzeyde bronkovasküler perihiler lokalizasyonda 5.5x5 cm boyutunda, hafif lobüle şekilli, düzgün konturlu, hipodens, belirgin kontrastlanma göstermeyen ve mediastinal plevra ile ilişkili solid lezyon izlenmekte idi (Resim 1). Ayrıca lezyon komşuluğunda mediastende kollateral vasküler yapıların varlığı dikkat çekiciydi. Kitlenin damarsal yapılarla ilişkisini belirlemek için MRG istendi. MRG’de, sağ akciğer hilusu kaudal kesiminde



Resim 1. Toraks bilgisayarlı tomografide, heterojen, yuvarlak düzgün sınırlı, yumuşak doku kitlesi görülmekte



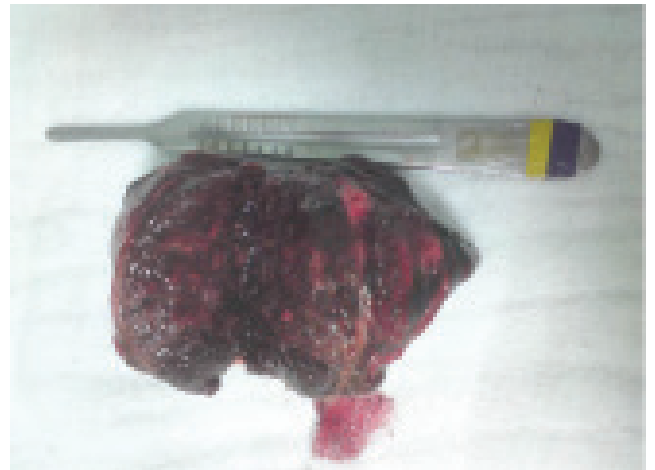
Resim 2. Manyetik rezonans görüntülemesinde, iyi sınırlı, kontrast sonrası boyanma özelliği gösteren, mediastinal plevraya invaze kitle lezyonu görülmekte

lob ve segment bronşları anteromedial komşuluğunda, 5.4x5x4.4 cm boyutunda, T1 sekanslarda hipointens ve T2 sekanslarda hiperintens, kontrast sonrası boyanma özelliği gösteren kitle lezyonu izlenmekteydi (Resim 2). Bronkoskopi yapılan hastada, endobronşiyal lezyon veya dış bası izlenimi görülmedi. Olguya öncelikle video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) planlandı. Hasta çift lümen endotrakeal tüp ile entübe edilip sağ dekübit pozisyonunda yatırıldı. Tek port ile toraksa girildi. Mediastinal plevrayı invaze eden solid ve kistik komponentli lobülasyon oluşturan kitle görüldü. Kitlenin aspirasyonunda hemorajik mayi geldi. Mediastinal invazyon nedeniyle rezeksiyon yapılamadı ve torakotomiye geçildi. Posterolateral torakotomi yapıldı, kitle mediastinal yüzden total olarak eksize edildi (Resim 3). Histopatolojik değerlendirmede malignite bulguları görülmedi, cerrahi rezeksiyon sınırı benign idi. Patolojik tanısı kavernoöz hemanjiyom olarak raporlandı. Hasta operasyon sonrası yedinci gününde taburcu edildi.

Tartışma

Mediastinal hemanjiyom yüksek vaskülarizasyon gösteren benign bir tümördür. Bütün yaş grubunda görülmesine rağmen hastaların %50’si yirmili yaşların altındadır (1). Oldukça nadir olup Grosfeld ve ark. mediastinal kiteli 196 çocuktan sadece birinde hemanjiyom bildirmişlerdir (2). Mediastende gelişmeleri bütün mediastinal tümörlerin %0.5’den daha az görülürler. Şimdiye kadar, anterior veya posterior mediastende lokalize olmuş mediastinal hemanjiyomlu vaka sayısı 125 olarak rapor edilmiştir (1).

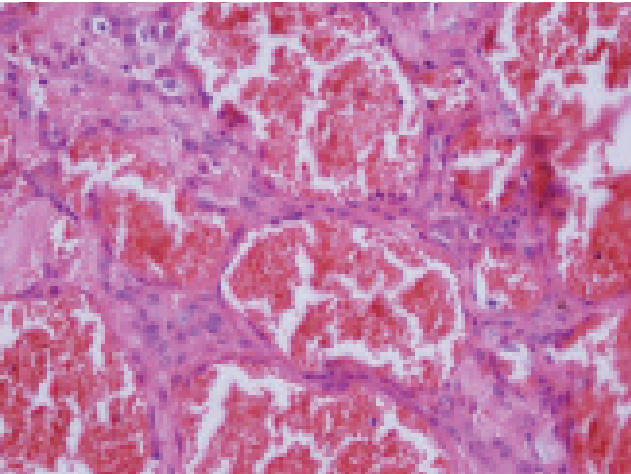
Mediastende kitlenin basısına bağlı göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi özgül olmayan belirtiler, nadiren disfaji, vena kava superior sendromu ve interspinal kanal basısına bağlı nörolojik belirtiler gösterebilir. Fakat hastaların büyük bir



Resim 3. Düzgün kenarlı, yumuşak, lobüle ve kanamalı 5.5x5 cm kitle lezyonu görülmekte

çoğunluğu asemptomatiktir (1,3-6). Bizim olgumuz yetmiş yaşındaydı ve iki yıldır öksürük, sırt ağrısı ve nefes darlığı şikayetleri mevcut idi.

Tanıda düz grafi, toraks BT ve MRG kullanılabilir. Düz grafide görülebilen flebolitlerin, mediastinal hemanjiyomun spesifik bulgusu olduğuna inanılır, ancak %10 oranında görülebilir ve bu oran BT'de daha yüksektir. Ayrıca bu tümörlerde noktasal kalsifikasyonlar da görülebilir. Bu kalsifikasyonlar nonspesifiktir (4,5). Bizim olgumuzda BT'de noktasal kalsifikasyon mevcut değil idi. Mediastinal hemanjiyom kontrastsız BT'de sıklıkla heterojen, yuvarlak veya lobüle düzgün sınırlı, bazen çevre yapıları infiltrate eden, yumuşak doku kitlesi şeklinde görülür. Kontrastsız BT'deki heterojen görünüm muhtemelen tromboze, nontromboze vasküler kanallar ve lezyonun stromal özelliğine bağlı olarak ortaya çıkar. BT'de lezyon içerisinde yağ dokusu görülmesi alışılmış bir bulgu değildir ve daha çok diğer mediastinal kitlelerde, özellikle de teratomda görülür. Kontrastlı BT'de hemanjiyom, olgumuzda da olduğu gibi, sıklıkla heterojen boyanma gösterir. İntravenöz bolus dinamik kontrast madde enjeksiyonu sonrası santralde belirgin heterojen boyanma en sık rastlanılan bulgudur. Boyanma derecesi genellikle komşu vasküler yapılara benzer. Flebolit görülmesi tümörün vasküler kökenli olduğunu düşündürülebilir (4,5). MRG, özellikle posterior yerleşimli hemanjiyomların ekstradural yayılımında spinal kord ile ilişkisini göstermede oldukça yararlıdır. Ayrıca kontrast maddeye BT'den daha hassastır (5). Hemanjiyomlar spontan regrese olabilmekle birlikte



Resim 4. Yassılaştırılmış küboidal epitelyum tarafından sınırlandırılmış, birbiri ile ilişkili büyük vasküler aralıklar görülmekte ve CD-31 pozitif boyanmaktadır (HEX20)

transtorasik aspirasyon biyopsisinin hem tanı değeri düşük olduğu hem de kanama riski bulunduğundan dolayı, tanı ve tedavide cerrahi önerilmektedir. Cerrahi yöntem olarak hala posterolateral torakotomi standart yaklaşım olup, anterior ve posterior mediastinal tümörlerde sıklıkla VATS tekniği kullanılabilir (1,3). Genellikle iyi sınırlı olduklarından total olarak çıkarılabilirler. Olgumuzda öncelikle VATS yapılmış idi. Fakat kitlenin mediastinal plevra invazyonu olması nedeniyle rezeksiyon yapılamadı ve posterolateral torakotomi ile kitle total olarak çıkartıldı.

Bu tümörler, histolojik olarak yassılaştırılmış küboidal epitelyum tarafından sınırlandırılmış, birbiri ile ilişkili büyük vasküler aralıklardan oluşur ve değişik oranlarda yağ, miksoid, fibröz doku gibi stromal elemanlar ile fokal organize trombüs odakları içerirler. Trombüs flebolit gibi kalsifiye olabilir, CD-31 ile pozitif boyanırlar (Resim 4) (4,7). Tümör genelde iyi sınırlıdır, ancak gerçek bir kapsüle çok az rastlanır ve iğne biyopsisinde yüksek kanama riskine sahiptir. Bu tümörler nadiren invazif davranış gösterirler. Gerçek hemanjiyom her zaman benignidir; ancak hemanjiyoendotelyoma ve hemanjiyoperisitoma gibi malign vasküler tümörlerden histolojik olarak ayrımı yapılmalıdır (6).

Sonuç

Sonuç olarak, iyi huylu davranışları ve çoğunlukla asemptomatik klinik seyirlerine rağmen diğer akciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında kavernoöz hemanjiyomlar dikkate alınmalıdır. Kesin tanı ancak histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme ile yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Chan AP, Wong RH, Wan IY, et al. Video-Assisted Thoracic Surgery Excision of Mediastinal Hemangioma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:522-24.
2. Grosfeld JL, Skinner MA, Rescorla FJ, et al. Mediastinal tumours in children: experience with 196 cases. *Ann Surg Oncol* 1994;1:121-7.
3. Lovrenski A, Panjkovi M, Eri Z, et al. Cavernous hemangioma of the lung. *Med Pregl* 2011;64:327-30.
4. McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Moran CA. Mediastinal hemangioma: radiographic and CT features in 14 patients. *Radiology* 1994;193:399-402.
5. Abe K, Akata S, Ohkubo Y, et al. Venous hemangioma of the mediastinum. *Eur Radiol* 2001;11:73-5.
6. Cheung YC, Ng SH, Wan YL, et al. Dynamic CT features of mediastinal hemangioma: More information for evaluation. *Clin Imaging* 2000;24:276-8.
7. Davis JM, Mark GJ, Greene R. Benign blood vascular tumors of the mediastinum. *Radiology* 1978;126:581-7.



Type B3 Thymoma in a Twelve-Year-Old Girl

On İki Yaşında Bir Kızda B3 Tipi Timoma

Nilgun Selçuk Duru, Mahmut Çivilibal, Murat Elevli

Haseki Educational and Research Hospital, Department of Pediatrics, İstanbul, Turkey

Abstract

Thymic epithelial tumors consist of thymomas, thymic carcinoids, and thymic carcinomas. Most cases occur over the age of 20 years, and 70% of cases in patients over 40 years of age. Thymomas are extremely uncommon in children, accounting for less than 1% of childhood mediastinal tumours compared with 30% in adults and, because of their rarity, may be difficult to diagnose. In this paper, we present a 12-year-old girl who presented with symptoms of pneumonia such as cough, fever and chest pain. Her chest x-ray showed expansion of the mediastinum and opacity in the right hemithorax. An anterior mediastinal mass was determined by chest computed tomography. Histological and immunochemical examination of the surgically excised mass showed type B3 thymoma. The case is presented for its rarity in children. (*Haseki Tıp Bülteni* 2013; 51: 200-02)

Key Words: Childhood, mediastinal mass, thymoma

Özet

Timik epitelyal tümörler; timomalar, timik karsinoidler ve timik karsinomaları kapsamaktadır. Hemen hemen tamamı 20 yaş üstü olan olguların %70'i 40 yaş üstüdür. Mediastinal tümörler içinde erişkinlerdeki %30'luk oran ile karşılaştırıldığında çocuklarda %1 oranındaki görülme sıklığı tanı koymayı güçleştirir. Biz burada öksürük, ateş ve göğüs ağrısı gibi pnömoni bulguları ile gelen 12 yaşında bir kız çocuğunu sunduk. Akciğer grafisinde mediastinal genişleme ve sağda opasite görülen hastanın bilgisayarlı tomografisinde kitle saptandı. Cerrahi olarak çıkarılan kitlenin histolojik ve immünohistokimyasal incelemeleri B3 timoma olduğunu gösterdi. Olgu çocuklarda timomanın nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2013; 51: 200-02)

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, mediastinal kitle, timoma

Introduction

Thymomas are neoplasms of the anterior mediastinum. The peak incidence of thymoma is usually in the fifth and sixth decades of life (1). These tumors behave more aggressively in children than in adults. It has a much more rapid course and a poor prognosis. Patients usually present with respiratory symptoms, superior vena cava syndrome, or paraneoplastic syndrome including myasthenia gravis, pure red cell aplasia (2). Herein, we report the case of thymoma in a child who presented with signs of pneumonia.

Case Report

A 12-year-old girl who presented with chest pain, fever and cough was admitted to our hospital. She had been suffering from these complaints for the last three days. The patient was diagnosed with pneumonia at another health center and treated for three days with antibiotics,

but her symptoms had not improved. The patient was an otherwise healthy child. Her past medical history was unremarkable. She had no dysphonia, dysphagia or weight loss.

On physical examination, she had a temperature of 37.7°C and respiratory rate of 24/minute. Auscultation of the chest demonstrated decreased breath sounds at the right lung base, with inspiratory rales. Other physical examination findings were normal. Laboratory findings were: Hb - 12.2 g/dL; Hct - 38.6%; white blood cell (WBC) - 15200/mm³; platelet - 297000/mm³; erythrocyte sedimentation rate (ERS) - 53 mm/hr, and C-reactive protein (CRP) levels - 12.4 mg/dL (N:0-3). Her urine analysis, serum biochemical tests, blood gases, serum levels of tumor markers (beta-human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein) and serum lactate dehydrogenase were all normal. Chest X-ray revealed mediastinal widening and opacity in the right anterior hemitorax (Figure 1). Echocardiography was unremarkable. She was started

on antibiotics. Clinical response to medical therapy was not satisfactory. Thus, a computerized tomography (CT) scan of the thorax was performed and it showed a right anterior mediastinal mass measuring 10x11 cm in diameter, which appeared to be heterogenous with solid and cystic components. The differential diagnosis on CT was a mature teratoma and thymoma. Total excision of the tumoral mass was performed by a median sternotomy. The mass and surrounding fatty tissue were resected together. The tumor was a smooth, irregular lobulated, ovoid mass measuring 13x7x4.5 cm, weighing 200 grams. It contained an irregular pseudocystic area measuring 6x3x2 cm. Capsular, neighboring pericardial and pleural invasions were seen. Immunohistochemically, the neoplastic cells were positive for EMA at the epithelial component. CD5 was positive at lymphocytes associated tumor. Ki-67 score was high. Based on histopathological findings, the tumor was classified as a type B3 (cortical) thymoma according to the World Health Organization (WHO) classification and she had Masaoka stage IVa. The postoperative course was



Figure 1. Chest X-ray showing mediastinal widening and an opacity in the right anterior hemithorax

uneventful. She was referred to the pediatric oncology unit to begin a chemotherapy protocol.

Discussion

In children, the mediastinum is the site of 1% of all tumors; the most common ones are lymphomas (41%), neurogenic tumors (33%), and germ cell tumors (19%-25%), whereas thymomas are exceedingly rare (1%) (3). Approximately 32 cases have been reported in the pediatric literature in the past 30 year (2). Takeda et al. (4) reported 130 cases of primary mediastinal tumors in children and there were only 5 pediatric patients (4%) with thymoma. Type B3 thymoma is relatively rare (6%-17% of all thymomas) and occurs chiefly in adults (mean: 41-47 years) (5).

In 1999, the WHO classified thymic epithelial tumors (TET) histologically into types A, AB, B1, B2, B3, and type C, which are all thymic carcinomas. The 2004 update further accommodates identified genetic alterations in TETs (5). Staging of thymomas is most commonly based on the Masaoka classification (Table 1) (6). Type A, type AB and type B1 thymomas are encapsulated and benign tumors. However, B3 thymomas and thymic carcinomas (type C) tend to be clinically malignant.

Thymomas are usually detected incidentally on routine chest x-ray, however, they may also be symptomatic, resulting in cough, chest pain, dyspnea, dysphagia, hoarseness, or recurrent respiratory infection. Superior vena cava obstruction, Horner's syndrome and weight loss are rare manifestations (1). Although development of a thymoma in childhood is rare, children are more likely than adults to have symptoms. Our case presented with chest pain, cough and fever. Firstly, pneumonia was considered.

The parathymic and paraneoplastic syndromes are frequently associated with thymomas in adults, such as myasthenia gravis (44% of cases) (1). Myasthenia gravis and other paraneoplastic syndromes are rarely associated with thymoma in children. Only ten cases of myasthenia gravis have been reported in the pediatric literature (7).

Chest radiographic manifestations of thymoma range from subtle mediastinal contour abnormalities to a large anterior mediastinal mass. As many as 25% of thymomas are not detected by plain radiography. Thus, CT is the main imaging technique for the evaluation of thymomas (8). In our case, plain radiographs showed opacity in the right hemithorax which suggested the presence of a pneumonic infiltration or a mass. CT confirmed the existence of a mass of possible thymic origin.

Treatment options include complete surgical resection, radiotherapy and chemotherapy. The treatment

Stage I	Totally encapsulated
Stage II	Capsular invasion and/or invasion into surrounding fat or pleura
Stage III	Invasion into organs (pericardium, lung, great vessels)
Stage IV- A	Pleural or pericardial implants
Stage IV-B	Haematogenous metastases

strategy depends on the clinical stage of the thymoma. Surgical resection is chosen for stage I and II tumors and chemotherapy is preferred in patients with stage-III or -IV tumors. Adjuvant radiotherapy is performed in patients with tumors larger than 5 cm. The tumor has a good prognosis if it is well encapsulated and completely resected. Prognosis for invasive or metastatic disease is poor (9). Careful intraoperative inspection and accurate histopathologic evaluation are very important for correct staging and treatment. In our patient, we observed capsular invasion and local invasion of the tumor into surrounding fatty tissue, pleura and pericard. Therefore, the patient was diagnosed as stage IVa and complete resection was performed. She was referred to the oncology unit at another hospital for chemotherapy, however, later, she was lost to follow-up.

In conclusion, thymoma is very rare in children. Imaging and clinical findings may potentially be misinterpreted as pneumonia and other respiratory diseases. B3 thymomas behave aggressively, and the prognosis is poor. However, correct and early diagnosis increases the chance of favorable treatment.

References

1. Aghaji MA, Uzuegbunam C. Invasive thymoma and myasthenia gravis in a three-and-a-half-year-old boy: case report and literature review. *Cent Afr J Med* 1990;36:263-6.
2. Liang X, Lovell MA, Capocelli KE, et al. Thymoma in children: report of 2 cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2010;13:202-8.
3. Chaturvedi M, Kalgutkar AD, Khandekar JV. Extensive ossification of thymoma in a child. *Ann Thorac Surg* 2013;95:139-41.
4. Takeda S, Miyoshi S, Akashi A, et al. Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution. *J Surg Oncol* 2003;83:24-30.
5. Park MS, Chung KY, Kim KD, et al. Prognosis of thymic epithelial tumors according to the new World Health Organization histologic classification. *Ann Thorac Surg* 2004;78:992-8.
6. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92.
7. Nikolic DM, Nikolic AV, Lavrnjic DV, Medjo BP, Ivanovski PI. Childhood-onset myasthenia gravis with thymoma. *Pediatr Neurol* 2012;46:329-31.
8. Rothstein DH, Voss SD, Isakoff M, Puder M. Thymoma in a child: case report and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2005;21:548-51.
9. Iorio R, Evoli A, Lauriola L, Batocchi AP. A B3 type-thymoma in a 7-year-old child with myasthenia gravis. *J Thorac Oncol* 2012;7:937-8.