



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2015
Cilt/Volume 53
Sayı/Issue 1
Mart/March



Hepatoselüler Karsinom-Karaciğer Rezeksiyonları

Hepatocellular Carcinoma-Liver Resections

Sefa Tüzün, Mikail Çakır, Osman Anıl Savaş, Cihad Tatar

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Hepatoselüler karsinom (HCC) yılda 500,000 yeni olgu ile onkolojik cerrahide önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu yazımızda HCC'nin risk faktörleri, epidemiyolojisi, klinik seyri, tanısı ve tedavisi ile ilgili son literatür bilgilerini şekil ve tablolar eşliğinde vermeye çalıştık. En önemli risk faktörleri hepatit B ve C'ye bağlı siroz ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. HCC kanser hücresinde p53 tümör süpresör geni, retinoblastoma (Rb) geni, AXINI tümör süpresör geni ile ilişkili mutasyonlar görülür. Tümör belirteçlerinden alfafetoprotein (AFP) yükselir. Hastalarda sıklıkla takipleri sırasında radyolojik görüntülemeler ile kitle tespit edilir ve araştırılır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ile ön tanı konur. Rutin biyopsiye gerek yoktur. Hastalar Child, MELD, Barselona, Milan gibi çeşitli skorlama sistemlerine göre değerlendirilir. Cerrahi kararı verilen hastalar ameliyat öncesi önemli bir hazırlık aşamasından geçer. Hasta kliniğinden, kalacak karaciğer miktarına, segmenter ve damarsal anatomisine kadar değerlendirilir. R0 rezeksiyon, transplantasyon, radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon, portal ven embolizasyonu gibi tedavi yöntemleri uygun şekilde seçilmelidir. Ameliyat sonrası en önemli morbidite nedeni karaciğer yetmezliğidir. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniği olarak bu tür ameliyatları son dört yıldır gerçekleştirmektediriz. Yedisi sağ-sol hepatektomi olmak üzere ameliyat edilen toplam 25 olgumuzun mortalite oranı %0, morbidite oranı %16'dır. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 1-9*)

Anahtar Sözcükler: Hepatektomi, hepatoselüler karsinom, karaciğer sirozu, yağlı karaciğer

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a significant cause of morbidity and mortality with 500,000 new cases each year. In this paper, we reviewed the risk factors, epidemiology, clinical course, diagnosis and treatment of HCC in the light of the recent literature. The most important risk factors are cirrhosis related to hepatitis B and C viruses and nonalcoholic fatty liver disease. Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene, retinoblastoma (Rb) gene and AXINI tumor suppressor gene are involved. Alphafetoprotein, one of the tumor markers, is elevated. The mass is usually detected by radiological investigations during follow-up. Ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging are used for the initial diagnosis. Routine biopsy is not necessary. The patients are evaluated according the Child Pugh classification, model of end-stage liver disease (MELD) score, Barcelona clinic liver cancer score (BCLC), and Milan criteria for HCC. If surgical intervention is decided, preoperative evaluation and preparation of the patient is done adequately. The patient is evaluated for clinical outcomes, volume of the future liver remnant, hepatic segment volumes and vascular anatomy. An appropriate treatment modality (R0 resection, transplantation, radiofrequency ablation, transarterial chemoembolization, or portal vein embolization) should be chosen. The most significant postoperative complication is liver failure. These operations are performed in the department of surgery at Haseki Training and Research Hospital for 4 years. Among 25 cases including 7 cases of right or left hepatectomy, the rate of mortality and morbidity is 0% and 16%, respectively. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 1-9*)

Key Words: Hepatectomy, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, fatty liver

Giriş

Yılda 500,000 yeni hepatoselüler karsinom (HCC) olgusu bildirilmektedir. Afrika ve Asya'da en sık risk faktörü hepatit B ve hepatit C'ye bağlı gelişen fibrozis ile siroz iken Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (1).

Risk Faktörleri

1- HCC'li %80-90 hastada karaciğer harabiyeti ve siroz söz konusudur. Sirozlu kişide HCC gelişim kümülatif riski sirozun sebebine göre değişir, en yüksek kronik Hepatit C enfeksiyonunda %5-30'dur. Özellikle şiddetli ve dekompanse sirozluda oluşma riski yüksektir. Sirozlu hastada yıllık HCC'ye dönüşüm oranı %3-6'dır. Coğrafik bölgeye göre de risk değişir ki ABD'de %17, Japonya'da %30'dur.

2- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD): NAFLD, epidemik şişmanlık ve metabolik sendromla birlikte artan insidanda görülür. NAFLD insidansı Batı ülkelerinde %20-30, Asyada %15 civarındadır. NAFLD'da siroz ve HCC'ye kadar giden bir döngü vardır ancak bu hastaların az bir kısmında görülür.

3- Demir yüklenmesi söz konusu olan herediter hemokromatozis, β talasemi ve bazı Afrika ülkelerinde görülen diyetsel olarak fazla demir alım halleri (2).

Riski arttıran diğer etkenler arasında diyabet, obezite, metabolik sendrom vardır. Mesela herediter hemokromatozisli kişide ek olarak diyabet olması riski 80 kat artırır (2).

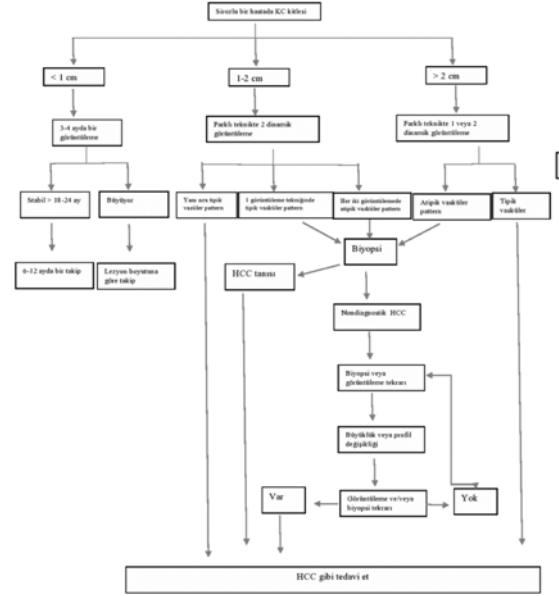
Gerçekte çoğu hasta küratif tedavi şansını kaçıracak şekilde ileri hastalık döneminde yakalandığı için, amaç risk faktörleri taşıyanları iyi bir şekilde takip ve tarama programı içinde tutmak ve küratif tedavi olanağını elde etmektir. 6-12 ay aralıklarla alfa-fetoprotein (AFP) ve ultrasonografi (USG) ile takip yapılmalıdır.

Tanı

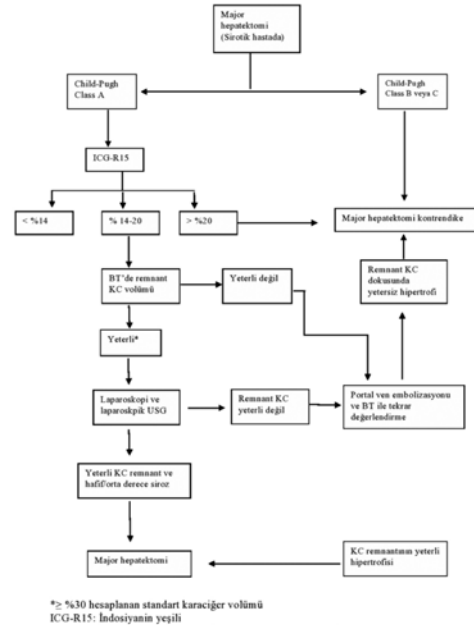
USG, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonansda (MR) karaciğerde kitle saptanmasıyla birlikte AFP >400 ng/mL ve/veya dinamik MR yada 4 fazlı BT'de venöz faz sırasında hızlı wash-out olması ile beraber tipik arterial enhancement görülmesi HCC şüphesini artırır. İlerleyen görüntüleme yöntemleri ile AFP normal iken tanı koyma oranı artmaktadır. Yani AFP'nin erken tanıda yeterliliği sınırlıdır. Sensitivitesi %60'dır.

Dinamik MR ve multifaz BT görüntüleme özellikle >2 cm lezyonlarda tavsiye edilir. Eğer görüntüleme bulguları atipik ise BT-MR görüntüleri birbirini desteklemezse iğne biyopsi önerilir. Tümör ekilme riski düşük (<%2) olmasına rağmen rutin kullanılan bir işlem değildir. Atipik lezyonlarda <1 cm olan kitleler ise aralıklı USG ile takip edilebilir (Şekil 1) (3).

Görüntüleme yöntemlerinin diğer bir önemi de ameliyat öncesi lezyonun natürü, rezektabilite ve cerrahi yaklaşım şeklini sorgulaması gerekliliğidir. Tümörün



Şekil 1. Hepatoselüler karsinomda tanısal algoritma



Şekil 2. Sirozlu hastada majör rezeksiyon için karaciğer fonksiyonlarının preoperatif değerlendirilmesi

karaciğerdeki yayılımı, kan damarları ve safra kanallarını tutup tutmadığını ameliyat öncesinde bilmek önemlidir. Ayrıca çeşitli safra yolları ve vasküler anatomik varyasyonlar ihtimal dahilinde olduğundan yine bunlar ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ile ortaya çıkarılmalıdır. Bu doğrultuda karaciğer periferik yerleşimli lezyonlar damarsal açıdan fakirdirler, büyük damarları içermezler. Bu nedenle BT'ye ilave tetkikler gerekmez. Ancak santral

hilusa yakın yerleşen tümörler büyük damarları içerir, BT hastalığın genişliğini ve damarsal tutulum olup olmadığını gösterir. Ancak karaciğer tümörleri segmentler arası planda seyretmeye meyilli olup yapıları tutmaktan ziyade itmeye ve yer değiştirmeye meyilli olduğundan BT anjiyografi veya duplex USG gerekebilir.

MR değeri günümüzde daha iyi anlaşılmaktadır. Bazen BT'de görülemeyen lezyonları gayet iyi gösterebilir. MR anjiyografi özellikle majör hepatik ven ve vena cava inferiora komşu olan lezyonları göstermede değerlidir. MR aynı zamanda lezyonun patolojik natürü hakkında bilgi verir. Özellikle tümörün anatomik karakteristiği ortaya çıkarmada ve rezeksiyon planını yapmada değerlidir. Biliyer duktal tutulumda, tanı ve evrelemede değerlidir.

USG tümörün büyüklüğü, karaciğerdeki yaygınlığı, kitlenin solid kistik ayrımında değerlidir. Duplex USG ise damarsal yapı tümör ilişkisini göstermede faydalıdır. Özellikle hiler kolanjiyokarsinomanın ameliyat öncesi değerlendirilmesinde önemli bir yeri vardır.

Hepatik anjiyografi ise günümüzde ameliyat sonrası arteriyel kemoembolizasyon yapılacak hastalarda ekstrahepatik arteriyel anatomiye ortaya çıkarmak için kullanılır. Diğer şartlarda yerini Duplex USG ile MR almıştır.

PET metastazları gösterme açısından kullanılır. Evreleme ve tutulum hakkında yeterli değildir. İntrahepatik kolanjiyokarsinomda tanıda faydalıdır, çünkü ekstrahepatik kolanjiyokarsinoma göre lezyonlar daha büyüktür.

Evreleme laparoskopisi ise gereksiz laparotomiye önlemek için ileri evre tümörlerde kullanılır.

Hepatoselüler Karsinomun Genetik ve Moleküler Yapısı (4):

Hepatoselüler karsinomun genetik ve moleküler yapısı karmaşıktır, çeşitli genetik değişimler söz konusudur. En karakteristik olanı p53 tümör süpresör genidir ki bu genin mutasyonu HCC'li hastaların %29'unda bulunur ve sıklıkla ileri evrede görülür.

Retinoblastoma gen (Rb) ve tümör süpresör gen AXIN1 %50 hastada görülür.

DNA metilasyonu malign değişimlerde önemlidir. Hipermetilasyon, tümör süpresör genleri bozar ve tümörün büyüme ve metastazına yardımcı olur. DNA hipermetilasyonu HCC kadar sirotik karaciğerde de söz konusudur. DNA hipermetilasyonu reversibldir, tedavinin etkinliğini değerlendirmede yararlıdır.

Mikro RNAs tümör büyümesi ve metastazda önemlidir, mRNA proliferasyonu ve apoptozisi regüle eder. mRNA tiplerinin analizi metastatik yayılımın varlığını tespit etmede önemlidir.

Rezeksiyon sonrası ilk birkaç ayda görülen rekürrenslerin nedeni, rezeksiyon sonrası arta kalan mikroskobik tümör kalıntılarına bağlıdır. Ancak geç nükslerde Fenetti ve Gish'e göre tümöre komşu olan dokunun genetik

durumu önemlidir. Bu komşu dokudaki genetik değişimler, rezeksiyondan aylar-yıllar sonra nüks HCC gelişimine neden olur. Bu da geç nükslerin gerçekte yeni malign lezyonlar olduğunu gösterir.

Tedavi

Cerrah, onkolog, hepatolog ve radyolog içeren multimodaliter ve multidisipliner bir takım çalışması gerekir.

1- Küratif Tedavi: R0 rezeksiyon, tüm tümör kitlesinin radyofrekans ablasyonu, ortotopik karaciğer transplantasyonu. Sorafenib gibi biyolojik ajanlarla yapılan neoadjuvant tedavi ya da preoperatif kemoembolizasyon ile lezyonun büyüklüğünü küçültmek gibi kombine yaklaşımlar sıklıkla uygulanır. Sorafenib RAF kinazın proliferasyon etkisini bloke eder, ileri evre HCC'de faydalıdır. Olası ortalama surviyi %30 arttırır.

2- Palyatif Tedavi: Transarteriyel kemoembolizasyon radyoaktif Yttrium ile transarteriyel terapi, sorafenib ile hedefe yönelik kemoterapi. Transarteriyel kemoembolizasyon ortalama 20 aylık survival olup iyi fiziki performansı olanlarda uygulanır ki ana komplikasyonları Postembolizasyon sendromu, portal ven trombozu, karaciğer yetmezliğidir. Karaciğer yetmezliği özellikle Child B ve C'de söz konusudur. Komplikasyon oranı %2-3, mortalitesi <%3'tür.

Radyoaktif Yttrium ile yapılan transarteriyel embolizasyonun ortalama survivali 10-16 aydır. Bu teknik özellikle tümör tutulumu ya da tromboza bağlı portal ven oklüzyonu olan hastalarda faydalıdır.

3- Semptomatik Tedavi: Ağrı kontrolü, ağırlı lezyonu küçültmek için komformal veya stereotaktik radyasyon. Spontan rüptür %3 görülür, acil rezeksiyon ya da transarteriyel kemoembolizasyon ile tedavi edilir.

Radyofrekans Ablasyon (RFA)

Tarihsel olarak unrezektabl durumda ve multiple lezyonlarda rezeksiyon genişliğini azaltmak için uygulanır. Ancak <2 cm olan izole tümörde eğer komplet tümör yıkımı yapılırsa, 5 yıllık %68 survival sağlar. Burak ve Kretemani <2 cm tümörlerin %98'inde komplet ablasyon sağlamıştır (5). Komplikasyon oranı <%1,8 olup ölüm yoktur. Erken evre HCC'de karaciğer rezeksiyonu ile RF'den elde edilen 5 yıllık survival oranları eşit ve >%70. Ayrıca perkütan RF ile laparoskopik RF sonuçları eşittir (6). RF özellikle yaş ve komorbid nedenlerle rezeksiyonu riski yüksek hastalarda uygulanır.

Transplantasyon

Avantajı tümör kitlesini çıkarmaya ilaveten ilerde malignite gelişme ihtimali olan tüm dokularında çıkarılabilmesidir. Ortotopik karaciğer transplantasyon tedavide tercih edilen yöntem olmasına rağmen, donör sorunu olması engelleyicidir.

Uygulamada Milan kriterleri esastır. Yani ≤ 5 cm izole tümör ya da ≤ 3 cm olacak şekilde maksimum üç kitle olması transplantasyon için aranan temel şarttır. Ayrıca Child-Turcotte-Pugh Class A ve B'ye önerilir. Milan kriterlerine uyan hastalarda transplantasyon sonrası elde edilen uzun süreli survival sonucu erken evreli R0 rezeksiyondaki değerlere eş değerdir. Ayrıca Burak ve Kreteman'a göre Milan kriteri dışında kalan daha büyük tümörlerde ya da Child C grubunda da uzun süreli iyi sonuçlar elde edilmiştir (5).

Evreleme

Hiçbir evreleme yöntemi ideal değildir. En sık TNM, Barcelona Cancer of Liver Clinic System, Modifiye MELD skorlaması ve Japon skorlaması kullanılır. Bunlardan Barcelona sınıflaması özellikle tedavinin planlanması için kullanılır ve tümörün büyüklüğüne ve sayısına, hastanın fonksiyonel statüsüne göre kurgulanır. Barcelona kriterlerine göre 3 cm ve daha küçük tek odaklı HCC'de yani erken evreli HCC'de majör hepatektomi uygundur. Modifiye MELD skoru ise genelde transplant adaylarına sınırlıdır (Tablo 1, 2, 3) (1,7).

Cerrahi Risk Değerlendirilmesi ve Ameliyat Öncesi Hazırlık

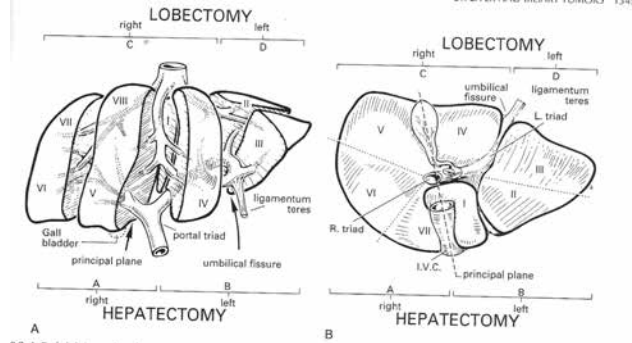
Frye ve Perri'ye göre sirozlu hastada cerrahi şok riski artar, aşırı kanama, kardiyak disfonksiyon, hepatik ensefalopati, infeksiyon, kötü yara iyileşmesi, asit gelişimi, böbrek yetmezliği gibi riskler vardır (8). Trombositopeni, pıhtılaşma faktör eksikliği söz konusudur. Ameliyat sonrası enfeksiyon riski sirozlu olmayanlara göre 11 kat artmıştır. Hipoalbuminemiye bağlı yara iyileşmesi kötüdür. Oluşacak asit yara ayrışmasına neden olabilir. Prerenal azotemi ve renal yetmezlik görülmesi sözkonusudur. Bu nedenle perioperatif iyi bir volüm monitorizasyonu ve renal fonksiyon takibi esastır. Anemi ve koagülopati düzeltilmeli, uygun tek doz antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır. Sirozlu hastalarda yapılacak olan tedaviye yönlendirmede risk faktörlerini sınıflandıracak bazı prediktif skorlama sistemleri mevcuttur. Bunlar özellikle Child-Turcotte-Pugh ve MELD skorlamasıdır (Tablo 4, 5) (9). Modifiye MELD skorlaması temelde transplantasyon amaçlı kullanılır. Majör hepatik rezeksiyonlar Child Class A ve MELD skor <7 olanlara yapılır.

Ayrıca hepatik kan akımı ve hepatik klerensi gösterecek indosiyanın yeşili klirens testi kullanılmaktadır. Enjeksiyon sonrası 15 dakikadaki normal retansiyon %3-10, klirens %90-97'dir. On beşinci dakika retansiyon <20 olması halinde majör hepatik rezeksiyon yapılabilir. Retansiyon %20-40 arasında ise ancak enükleasyon önerilir (Şekil 2) (10).

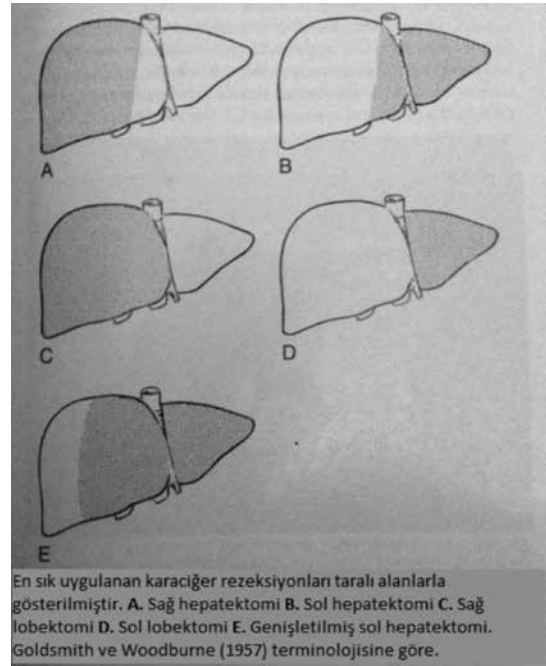
Ayrıca Martin kriterine göre bir riskli faktörde komplikasyon riski <10 , üç risk faktöründe >30 , yedi veya sekiz risk faktöründe %100'e ulaşır (Tablo 6) (9).

Karaciğerin Cerrahi Anatomisi

Aynı zamanda "Cantlie's" çizgisi de denilen ana portal scissura tarafından karaciğer sağ ve sola ayrılır ki



Resim 1. Karaciğer cerrahi anatomisi



Resim 2. Hepatektomi tipleri

Cantlie's çizgisi anteriorda safra kesesi yatağının ortası ile posteriorda vena cava inferior asında yer alır. Horizontal planda 75 derecelik açı yapar (Resim 1) (10).

Ayrıca sağ karaciğer, sağ portal scissura (ki içinde sağ hepatik ven yer alır) ile iki alana ayrılır. Bunlar A) Anteromedial alan (bu da segment 5 anterior ve segment 8 posterior gibi iki segmente ayrılır). B) Posterolateral alan (segment 6 anterior ile segment 7 posterior içerir).

Sol karaciğerde sol portal scissura (içinde hepatik ven yer alır) ile iki alana ayrılır.

A) Anterior alan (segment 3 ve 4'ü içerir ve de quadrate lobun anterior kısmını içerir), B) Posterior alan sadece segment 2'yi içerir.

Caudate lob (segment 1) buna Spiegel lobu da denir, kan drenajının portal ve hepatik sistemle direkt örtüşmesi yoktur.

Ameliyat öncesi karaciğer damarsal anatomisi başta MR olmak üzere görüntüleme yöntemleri ile ortaya

çıkarılmalıdır. Ayrıca ameliyat anında intraoperatif USG'de portal venöz anatomi ile hepatik venlerin ortaya konması son derece yararlıdır (11).

Sağ hepatik ven-İVC birleşimi vertikal iken, sol/orta hepatik ven-İVC birleşimi transversdir. Ayrıca sağ hepatik ven-İVC birleşkesi sol/orta hepatik ven-İVC birleşkesine göre daha kaudaldedir. Ayrıca sol-orta hepatik venler, %90 olguda birleşip ortak tek bir damar halinde İVC'a bağlanır (12).

Hepatektomi Tipleri

Karaciğer rezeksiyon nedenleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Karaciğer rezeksiyonları tipik ve atipik hepatektomi diye ikiye ayrılabilir. Anatomik scissuralara göre planlanarak yapılanlara tipik hepatektomi denir ve hepatektomi, sektöryektomi ve segmentektomi gibi alt tipleri vardır. Ayrıca minör hepatektomi (bir ya da iki Couinaud segmentin çıkarılması) ile majör hepatektomi (üç veya daha fazla segmentin çıkarılması) diye ayırım mevcuttur (Resim 2, Tablo 8) (9).

Karaciğer Rezeksiyonlarında En İyi Sonuç için Gerekenler

Tablo 9'da ameliyat öncesi ve sonrasında uyulması gerekenler gösterilmektedir (10).

Postoperatif en önemli sorun ve ölüm sebebi karaciğer yetmezliğidir. Bunun temel nedenleri yetersiz karaciğer remnant kalması, hepatosit enerji metabolizmasında yetmezlik ve enfeksiyona bağlı karaciğer harabiyetidir.

Karaciğer rezeksiyonu sonrası normalde hepatositler birinci günde fonksiyone hale gelir iken, Kupffer hücreleri ile duktal hücreler daha sonraki günlerde normalleşir. Majör rezeksiyon sonrası karaciğer fonksiyonlarında hafif bir bozulma görülmesi normalde olabilir ve genelde bu durum ameliyat sonrası 6.-7. günlerde normalleşir. Patolojik ameliyat sonrası karaciğer yetmezliği ise sarılık, koagülopati, ensefalopati, asit yanı sıra oluşan renal ve pulmoner yetmezlikle karakterizedir. Normal karaciğer fonksiyonları olan genç bir insanda %20-25 kadar remnant karaciğer volümü yeterlidir. Ancak ileri yaş (>65), siroz, hepatit,

Tablo 1. Hepatoselüler karsinomda TNM sınıflaması

AJCC/UICC TNM Sınıflaması			
Primer tümör			
T1	Damarsal tutulum olmadan tek tümör		
T2	Damar tutulumu olan tek tümör veya hiçbiri 5 cm'den büyük olmayan multiple tümör		
T3	T3a: Herhangi biri 5 cm'den büyük olan multiple tümörler		
	T3b: Portal ven veya hepatic veni tutan herhangi boyutta bir tümör		
T4	Safra kesesi dışındaki diğer komşu organlara tutulum, visseral peritonun perforasyonu		
Bölgesel Lenf Nodları			
N0	Yok		
N1	Var		
Uzak Metastaz			
M0	Yok		
M1	Var		
TNM Evreleme			
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3 A	T3a	N0	M0
Evre 3 B	T3b	N0	M0
Evre 3 C	T4	N0	M0
Evre 4 A	Herhangi T	N1	M0

Tablo 2. Barselona kliniği Karaciğer Kanseri Evreleme Sistemi

	PS	Tümör	Karaciğer Fonksiyonları
Evre A1 (çok erken)	0	Tek tümör	Portal hipertansiyon yok, bilirubin seviyeleri normal
Evre A2 (erken)	0	Tek tümör	
Evre A3	0	Tek tümör	Portal hipertansiyon var, bilirubin seviyeleri normal
Evre A4	0	Her biri 3 cm'ye kadar olan 3 ve daha az tümör	Portal hipertansiyon var, bilirubin seviyeleri yüksek
			CTP class A-B
Evre B (intermediate)	0	Geniş multinodüler	CTP class A-B
Evre C (advanced)	1-2	Damarsal tutulum veya ekstrahepatik yayılım	CTP class A-B
Evre D (terminal)	3-4	Herhangi tümör evresi	CTP class C
PS: Performance status, CTP: Child-Turcott-Pugh			

Evre 4 B	Herhangi T	Herhangi N	M1
----------	------------	------------	----

Tablo 3. Hepatoselüler karsinoma evrelemede Japan Integrated Staging Score Sistemi

Değişken	Skor			
	0	1	2	3
CTP class	A	B	C	-
TNM stage by LCSGJ	1	2	3	4
JIS skoru (0-5): 2 değişkenin puanlarının toplamı				
CTP: Child-Turcott-Pugh LCSGJ: Liver Cancer Study Group of Japan JIS: Japan Integrated Staging				

Tablo 4. Operatif riskin belirlenmesinde Child-Pugh Skorlama Sistemi

	1 puan	2 puan	3 puan
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta/Ciddi
Bilirubin	<2,0 mg/dl	2,0-3,0 mg/dl	>3,0 mg/dl
Albumin	>3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	<2,8 g/dl
Protrombin zamanı	<4	4-6	>6
Toplam puan	5-6 puan Child A	7-9 puan Child B	>10 puan Child C

Tablo 5. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skorlama sistemi

The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skorlama sistemi
$MELD = 3,78 (\ln \text{ serum bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 (\ln \text{ international normalized ratio}) + 9,57 (\ln \text{ serum creatine [mg/dl]}) + 6,43$

Tablo 6. Karaciğer hastalığı olanlarda mortalite ve morbiditeye etki eden faktörler

Komplikasyon Prediktörleri	Mortalite prediktörleri
Child-Pugh Class B veya C Asit Primer Bilier Siroz dışındaki siroz nedenleri Kreatin yüksekliği Operasyon öncesi enfeksiyon Kronik obstruktif akciğer hastalığı Ameliyat öncesi üst GIS kanaması İnvaziv cerrahi Ameliyat sırasında hipotansiyon ASA 4-5	Erkek cinsiyet Child-Pugh Class B veya C Primer Bilier Siroz dışındaki siroz nedenleri Asit Ameliyat öncesi enfeksiyon Respiratuar cerrahi ASA 4-5

steatoz önceden kemoterapi hikayesi olması durumunda ise %30-60 gibi daha fazla volümde bir karaciğer remnantına gerek vardır. Bu amaçla ameliyat öncesi BT görüntüleme yöntemi ile iyi bir volümetrik değerlendirme

Tablo 7. Tedavisinde karaciğer rezeksiyonu yapılan en sık görülen hastalıklar

Benign Karaciğer Tümörleri Hemanjiyom Adenom Fokal nodüler hiperplazi Kistadenom
Malign Karaciğer Tümörleri Primer Hepatoselüler karsinom Kolanjiyokarsinom Metastatik Kolonorektal kanser Non kolorektal kanser ve nöroendokrin tümörler Karaciğeri direk yayılımla invaze eden tümörler Adrenal tümörler Renal karsinom Mide kanseri Kolon kanseri Retropéritoneal ve İVC sarkom
Safra Kesesi Kanseri
Hiler Kolanjiyokarsinom
Benign Hastalıklar İntrahepatik bilier darlıklar/fistül İntrahepatik bilier taşlar Rekürren piyogenik kolanjit Caroli hastalığı Karaciğer kistleri/Polikistik karaciğer hastalığı Parazitik kistler
Karaciğer Travması
Transplantasyon için Donör Karaciğer Rezeksiyonu

yapılmalıdır. Özellikle karaciğer tümör olgularında arta kalacak yetersiz karaciğer remnantında hipertrofiye yol açmak ve rezeksiyona uygun hale getirmek için portal ven embolizasyonu uygulanmaktadır (13). Volümetrik çalışmaların yanı sıra hastaların daha önce de bahsettiğimiz başta Child-Turcotte-Pugh ve diğer skorlamalar ile ameliyat öncesi değerlendirme yapılacak tedaviye yön vermekte çok önemli olduğunu da vurgulamıştık.

Ameliyat sonrası karaciğer yetmezliğinin ikinci temel nedeni hepatosit enerji metabolizmasının yetmezliği idi. Bunun da temel nedeni ameliyat anındaki kan kaybı miktarı ve karaciğer kan akımını sağlayan damarların uzun süre oklüze edilmesidir. Ameliyat anında kanamayı azaltmak için hepatik hiler damarların total oklüzyonu (Pringle manevrası) yapılır ki bu karaciğerde ameliyat sonrasında devam edebilecek olan iskemik harabiyete yol açabilir. İntermittan oklüzyon yapılırsa yani 10 dakika oklüzyon sonra 10 dakika serbest akımın sağlanması şeklindeki uygulama bu riski en

Tablo 8. Hepatik rezeksiyon tipleri		
Couinaud (1957)	Goldsmith&Woodburne (1957)	
Sağ hepatektomi (Segment 5, 6, 7, 8)	Sağ hepatik lobektomi	Resim 2A
Sol hepatektomi (Segment 2, 3, 4)	Sol hepatik lobektomi	Resim 2B
Sağ lobektomi (Segment 4, 5, 6, 7, 8, bazen segment 1'i de içerir.	Genişletilmiş sağ hepatik lobektomi	Resim 2C
Sol lobektomi (Segment 2 ve 3)	Sol lateral segmentektomi	Resim 2D
Genişletilmiş sol hepatektomi (Segment 2, 3, 4, 5, 8, bazen segment 1)	Genişletilmiş sol lobektomi	Resim 2E

Tablo 9. Hepatik rezeksiyonda optimum sonuç elde etmek için gerekli faktörler		
Preoperatif Faktörler	İntraoperatif Faktörler	Postoperatif Faktörler
Child-Pugh skoru MELD skoru İndosiyenin yeşili retansiyonu Asit kontrolü Bilier dekompresyon Selektif detaylı görüntüleme - Lezyon sayı ve boyutu - Damarların anatomisi ve damar tutulumu - Geriye kalacak karaciğer dokusunun hacminin hesaplanması Geriye kalacak karaciğer dokusunun hipertrofisi için portal ven embolizasyonu	Karaciğerin tamamen mobilize edilmesi İntraoperatif ultrason Azaltılmış tidal volüm (intratorasik basıncı azaltmak için) CVP nin 5 cmH ₂ O da tutulması Aralıklı hepatik akım oklüzyonu Hepatik venler ve/veya inferior vena cavanın kontrolü Ultrasonik disektör, radyofrekans disektör, harmonik skalpel veya radyofrekans koagülator ile KC transeksiyonu TDP verilmesi	Kan volümü idamesi Kanama durumunda agresif reoperasyon ve iyi bir yoğun bakım

aza indirir (14). Ameliyat sırası kan kaybı miktarında <1000 ml olması en iyi sonuç için önemlidir. Bunun için ultrasonik diseksiyon, argon koterizasyon gibi bir çok araçlar kullanarak agresif bir gayret ameliyat anında gösterilmelidir. Ayrıca ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ve ameliyat anında USG ile karaciğer anatomisinin ortaya çıkarılması da kan kaybını önlemede değerlidir.

Ameliyat sonrası karaciğer yetmezliğinin üçüncü nedeni enfeksiyondur. Karaciğer rezeksiyonu Kuppfer hücre sayısının azaltır bu nedenle portal kandan bakteri klirensini bozar. Sepsis ise multiple inflamatuvar sitokin salınımına bağlı karaciğer fonksiyonlarını bozar.

Ameliyat Sonrası Bakım

Hasta yoğun bakım ünitesine alınmalıdır. Uygun oksijenizasyon ve perfüzyon sağlanmalıdır. Ağrı kontrolü önemlidir. CVP seviyesi hafif aşağıda tutulmalıdır çünkü normalin üstünde olması durumunda karaciğer remnantta konjesyon ve yetmezlik riski artar. Ameliyat sonrası beslenme önemlidir ve ameliyat sonrası birinci günde oral beslenmeye geçilebilir. Ameliyat sonrası albumin seviyesi düzeltilmelidir.

Prognoz

Sirotik hastalarda majör hepatektomi sonrası mortalite %0-8,7, morbidite %30-40. Martin'e göre minör

hepatektomi sonrası hayat kalitesinde azalma süresi 3-6 hafta, majör hepatektomi sonrası ise 6-12 haftadır (15).

Rezeksiyon sonrası 5 yıllık survival %50, hastaliksız 5 yıllık survival %22-28'dir. Beş yıllık HCC nüksü insidansı >%50'dir. Katz'a göre uzun süreli kötü sonuçlara yol açan risk faktörleri: damarsal tutulum olması, uzun operasyon süresi, ameliyatta kan kaybının >1000 ml olması, kitlenin >3 cm olmasıdır (16).

Karaciğer Rezeksiyon Deneyimlerimiz

Kliniğimizde yapılan karaciğer rezeksiyonu ile ilgili sonuçlar Tablo 10'da sunulmuştur.

Sağ hepatektomi yapılan 4 hastadan birinde postop karaciğer yetmezliği ve asit nedeniyle 48 gün yattığı için ortalama yatış süresini 17 güne çıkarmaktadır. Bu hasta hariç tutulduğunda diğer üç hastanın ortalama yatış süresi yedi gündür.

Sol hepatektomi yapılan hastalardan birinde asit ve yara enfeksiyonu nedeniyle 28 gün yattığı için ortalama yatış süresini 16 güne çıkarmaktadır bu hasta hariç tutulduğunda ortalama yatış süresi 10 güne düşmektedir.

Uzun süre yatan iki hasta (48 ve 28 gün) dahil edilince ortalama yatış süresi 9,3 gün olmakta, bu iki hasta hariç tutulunca ortalama yatış süresi 7,1 gün olmaktadır.

Tablo 10. Karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarımız										
Ameliyat	Sayı	Ön Tanı	Tanı	Ort. yaş	Kadın	Erkek	Komplikasyon	Yatış süresi	Mortalite	Morbidite
Sağ hepatektomi	4	HCC	Pseudo tümör	58	3	1	1 hastada postop KC yetmezliği ve assit (%25)	7 (17 bir hastada postop kc yetmezliği ve assit geliştiği için 48 gün yattı. Bu hasta dahil edilirse 17 gün)	0	1
		Kolanjio ca	Kolanjio ca							
		Anjio sarkom	Anjio sarkom							
		HCC	HCC							
Sol hepatektomi	3	Kolanjio ca	Pseudo tm	61	1	2	1 hastada Assit ve yara enfeksiyonu (%33)	10 (16 bir hasta assit ve yara enfeksiyonu sebebiyle 28 gün yattı bu hasta dahil edilirse 16 gün)	0	1
		Klatskin	Klatskin							
		Kolanjio ca	Kolanjio ca							
Enükleasyon	4	Hemanjiom (2), benign anjiomatoz tm (2)		44	3	1	0	4	0	0
Segmenter rezeksiyon (≤2 segment)	9	Safra kesesi tm (3), Metastatik Kolon tm (3), HCC (2) DKAY (1)		57	5	4	1 hastada assit, plevral effüzyon ve yara enfeksiyonu, 1 hastada assit gelişti (%22)	6	0	2
Non anatomik rezeksiyon	4	Metastatik kolon tm (3), Fokal Nodüler Hiperplazi (1)		60	1	3		10	0	0
Wedge biyopsi	1	Caroli hastalığı		36	1	0		7	0	0
Toplam	25			54	14	11	4 (%16)	9,3 (7,1)	0	4 (%16)

Dört hastada komplikasyon gelişmiş olup %16'ya tekabül etmektedir. Tüm komplikasyonlarda assit gelişmiş olup bu hastaların birinde karaciğer yetmezliği, ikisinde yara enfeksiyonu (%4), birinde plevral effüzyon tabloya eşlik etmiştir. Gelişen assit hipoalbuminemi ve hipoproteinemiye bağlı olup hastalar albumin ve diüretik tedavisiyle kontrol altına alınmıştır. İki hastada yara enfeksiyonu (%4) gelişmiş olup drenaj ve antibiyoterapiyle tedavi edilmiştir.

Sağ hepatektomi yapılan dört hastamızın patolojik tanısı bir hastada (%25) ön tanı ile uyumlu değildir. Bu hasta HCC ön tanısı ile ameliyat edildi pseudo tümör olarak patolojik tanı aldı. Sol hepatektomi yaptığımız üç hastanın birinde (%33) ön tanı kolanjio ca düşünülmüşken patolojik tanısı pseudotümör olarak sonuçlandı. Diğer hastalarımızın tamamında ön tanı ve patolojik tanı uyumluydu.

Tüm bulgularımız literatürle kıyaslanabilir niteliktedir.

Kaynaklar

1. Selected Readings in General Surgery. Volume 38, No:5, 2012.
2. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:3603-15.
3. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-27.
4. Fanetti C, Gish RG. Hepatocellular Carcinoma: Molecular and genomic guideline for the clinician. *Clin Liver Dis* 2011;15:307-21.
5. Burak KW, Kreteman NM. An evidence-based multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma (HCC): The Albecta HCC algorithm. *Can J Gastroenterol* 2010;24:643-50.
6. Izumi N. Recent advances of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:115-22.
7. Rahbari NN, MEhrabi A, Malberg NM, et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 2011;253(3):453-69.
8. Frye JW, Perri RE. Perioperative risk assessment for patient with cirrhosis and liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:65-75.
9. Selected readings in general surgery. Vol:38, No:3, 2012.
10. Blumgart LH, Belghiti J. Liver resection for benign disease and for liver and biliary tumors. In: Blumgart LH, editör. *Surgery of the liver biliary tract and pancreas*. 4th ed. Philadelphia CN: Saunders; 2006. p. 1341-417.
11. Abdal-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am* 2010;90:643-53.
12. David AG, John AG, Allan T. Liver. In: Brunicaardi FC, editör. *Schwartz's principles of Surgery*. 9th ed. Houston CN: Mc Graw Hill, 2009. p. 1093-134.
13. Abdulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a metaanalysis. *Ann Surg* 2008;247:49-57.
14. Gurusamy KS, Kumar Y, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Ischaemic pre-conditioning for elective liver resections performed under vascular occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;C007629. doi: 10.1002/14651858.
15. Martin RC, Eid S, Scoggins CR, Mc Masters KM. health-related quality of life: return to baseline after major and minor liver resection. *Surgery* 2007;142:676-84.
16. Katz SC, Shia J, Liau KH, et al. Operative blood loss independently predicts recurrences and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249:617-23.



Primary Ovarian Failure

Primer Over Yetersizliği

Eren Akbaba, Gülhan Akbaba*

Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Muğla, Turkey

*Muğla Sıtkı Kocman University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Department of Endocrinology and Metabolism, Muğla, Turkey

Abstract

Primary ovarian failure (POF) is a common cause of infertility in women. It is characterized by amenorrhea, hypoestrogenism and elevated gonadotropin levels in women younger than 40 years of age. Primary causes of POF are the X chromosome abnormalities (monosomy, trisomy, translocation, deletion) or genetic defects that can occur as a result of autosomal gene mutations. Autoimmune ovarian damage may be seen alone or may be associated with some autoimmune diseases or syndromes; but the specificity and sensitivity of ovarian antibodies is still under debate. Bilateral oophorectomy, chemotherapy, radiotherapy and infections cause the secondary POF. Symptoms of POF include irritability, nervousness, loss of libido, depression, dry skin, vaginal dryness and frequent infections. POF is diagnosed with FSH levels higher than 40 IU/L and estradiol levels below 50 pmol/L in women younger than 40 years of age. For the patients who desire pregnancy, consecutive estrogen-progesterone replacement therapy is the first step treatment, and oocyte donation may be advised thereafter. Suitable estrogen-progesterone treatment improves quality of life, and protects patients from complications such as osteoporosis, cardiovascular disease and stroke. Pregnancy has been obtained with assisted conception held by donated oocytes in women with POF. Cryopreservation of oocytes, embryos and ovarian tissue is used to preserve ovarian reserve in women undergoing cancer treatments. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 10-5*)

Key Words: Primary ovarian failure, ovarian follicle dysfunction, infertility, hormone replacement therapy

Özet

Primer over yetersizliği (POY) kadınlarda infertilitenin yaygın bir sebebidir ve 40 yaşın altındaki kadınlarda amenore, östrojen eksikliği ve artmış gonadotropin seviyeleri ile karakterizedir. POY'un primer nedeni X kromozom anomalileri (monozomi, trizomi, translokasyon, delesyon) ya da otozomal genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşabilen genetik defektlerdir. Otoimmün over hasarı tek başına ya da bazı otoimmün hastalık veya sendromlarla birlikte görülebilir; fakat overyan antikörlerin spesifitesi ve sensitivitesi hala kuşkuludur. Bilateral ooferektomi, kemoterapi, radyoterapi ve enfeksiyonlar sekonder POY nedenleridir. POY semptomları irritabilite, sinirlilik, libido azalması, depresyon, cilt kuruluğu, vajinal kuruluk ve enfeksiyon sıklığında artıştır. POY tanısı 40 yaşından küçük bir kadında FSH'nin 40 IU/L'den yüksek, estradiolün 50 pmol/L'den düşük olması ile konur. Gebelik isteyen hastalarda ardışık östrojen, progesteron replasman tedavisi ilk basamak tedavidir, sonrasında oosit donasyonu tavsiye edilebilir. Uygun östrojen-progesteron tedavisi yaşam kalitesini artırır, osteoporoz, kardiyovasküler hastalık ve inme gibi komplikasyonlardan hastaları korur. Bağışlanan oositlerle gerçekleştirilen yardımla konsepsiyon ile POY'lu kadınlarda gebelik elde edildiği kanıtlanmıştır. Embriyo, oosit ve over dokusunun dondurularak saklanması kanser tedavisi gören kadınlarda over rezervini korumak için kullanılmıştır. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 10-5*)

Anahtar Sözcükler: Primer over yetersizliği, overyan follikül disfonksiyonu, infertilite, hormon replasman tedavisi

Primary Ovarian Failure

Menstruation, a monthly occurrence following ovulation, is imperative for female health and reproductivity. Genital tract maturation, adequate bone density and sex steroids necessary for health depend on healthy ovaries. Reproductivity and overall health may be impaired in women with irregular menstruation (1). Menopause occurs

as a result of depletion of functional primordial follicles and is described as permanent ending of menstruation (2). Defining a certain age of menopause for the world as a whole is not possible. Several studies have reported menopause ages of 50±4 (3), although this figure varies by country. Menopausal age described for Turkey is 46-47 (4). Menopause onset before the age of forty is described as premature menopause.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Gülhan Akbaba
Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Muğla, Turkey Phone: +90 252 818 00 89 E-mail: gulhanakcil@yahoo.com.tr

Received/Geliş Tarihi: 16 July 2014 **Accepted/Kabul Tarihi:** 13 August 2014

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

There are three diagnostic criteria for primary ovarian failure (POF): amenorrhea longer than 4 months, age less than 40 years and serum FSH levels above 40 mIU/ml in two occasions with at least one month interval between them (5). Primary ovarian failure is a difficult condition for a young woman to acknowledge as her physical and mental health, sexual life, reproductive capacity and social life will be affected. Compared to the women in the same age group, such women are at higher risk for cardiovascular disease, stroke and osteoporosis. Sex hormone deficiency will also have negative impacts on the urogynecological system. The prevalence of primary ovarian failure differs by ethnicity (0.1-1.4%). The incidence in the general population varies from 0.3 to 1.1% (6). In a study, the prevalence of POF was 10-18% in the primary amenorrhea group and 4-18% in the secondary amenorrhea group (7).

Etiology

Although the cause remains unidentified in most of the cases with primary ovarian failure, the disorder develops through two mechanisms: follicle dysfunction and follicle absence. In follicle dysfunction, ovaries do contain follicles but these do not function normally as a result of diverse pathologic events. Follicle absence, on the other hand, is associated with insufficient intrauterine primordial follicle count or rapid depletion of follicles due to several genetic and environmental factors (8-11). Table 1 lists POF causes by these mechanisms.

A single X chromosome is sufficient for ovarian differentiation (12). However, in cases without two intact X chromosome as in individuals with Turner's syndrome (45,X0), ovarian follicles degenerate with delivery. The second X chromosome ensures continued ovary functioning (13). Absence of a second X chromosome leads to ovarian dysgenesis in almost all cases and to primary amenorrhea and, rarely, secondary amenorrhea (14). The most common chromosome abnormality leading to POF is the absence of X chromosome (15). Menstruation may continue for a couple of years in mosaic cases of Turner's syndrome (45,X/46,XX) (16).

Fragile X syndrome is a clinical condition resulting from increased repeated formation of triple nucleotide sequences at the first exon of the FMR1 gene (Xq27.3). Fragile X syndrome occurs when the number of repeated triple nucleotide sequences exceeds 200 and no transcription occurs at the FMR1 gene and, as a consequence, no FMR1 protein is expressed (17). Healthy individuals have less than 60 repeated sequences of this gene loculation. Fragile X premutation develops when the number of repeated sequence is between 60 and 200 and is a FMR1 protein-expressing condition (18). Individuals who are carriers of premutation have less than expected oocytes in the ovaries at the time of birth (19). Women who develop premature ovarian failure are 10-fold more likely to carry fragile X premutation compared to the overall population. A woman with sporadic POF is 2-5% more likely to have fragile X

premutation. It is identified in 13-15% of individuals with familial POF (19-21).

Mutations in autosomal gene have also been found to be associated with POF. Studies on mutations in receptors and gonadotropins have revealed that these very rare conditions could also lead to POF. Point mutation, which causes inactivation at the FSH receptor, has autosomal recessive contribution and is responsible for the POF cases first identified in Finland (22). Mutation at the short arm of the second chromosome results in the synthesis of alanine instead of valine amino acid. In individuals with this mutation, the ovaries are hypoplastic and contain less primordial follicles histologically, whereas complete ovarian dysgenesis and streak ovary syndrome are never observed. In individuals with FSH receptor mutation, secondary amenorrhea develops over the years following normal puberty (23).

Autocrine- and paracrine-regulating mechanisms at follicular microenvironments such as the hypothalamic-pituitary-ovarian system are also known to be involved during the continued folliculogenesis. Most of the regulating factors released from the oocyte and granulosa cells belong

Table 1. Disorders leading to Primary Ovarian Failure

Mechanism and Cause
Ovarian follicle dysfunction
Signal defect
FSH-Receptor mutation
LH- Receptor mutation
Pseudohypoparathyroidism type 1 a
Enzyme defect
Isolated 17 α hydroxylase deficiency
Aromatase deficiency
Autoimmunity
Autoimmune lymphocytic oophoritis
Polyglandular autoimmune syndrome
Autoimmune polyendocrinopathy- candidiasis- ectodermal dystrophy
Insufficient follicle count
Luteinizing graafian follicles
Ovarian follicle absence
Initial follicle count insufficiency
Blepharophimosis- ptosis-epicanthus inversus syndrome
46, XY gonadal dysgenesis
Spontaneous accelerated follicle loss
Turner's syndrome
Trisomy or polysomy X
Xp or Xq macrodeletions
Autosomal or X translocations
POF: Primary ovarian failure

to the Transforming Growth Factor (TGF) super-family (24). This family includes activin/inhibin, Bone Morphogenetic Protein (BMP) and Growth Differentiation Factor subgroups. By controlling FSH via the negative feedback mechanism, inhibin ensures completion of folliculogenesis. In premenopausal women, serum inhibin levels start to elevate before the onset of menopausal symptoms. Inhibin, which reflects the decreased ovarian follicle capacity, is therefore a good indicator (25). In a study with 43 POF cases, gene mutation of inhibin, a glycoprotein, at the alpha subunit was shown in 3 women (7%), but in only one woman (0.7%) in the control group of 150 subjects (26).

Cases of spontaneous 46,XX POF may be by the component of a syndrome. Mutation at the ATM gene (ataxia-telangiectasia mutated), which is responsible for ataxia-telangiectasia syndrome characterized by cerebellar ataxia, telangiectasias, immune defects, cancer predisposition and premature ageing, may result in ovarian failure (2).

Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES) develops as a result of mutation at the type 1 FOXL2 (forkhead box L2) gene and may be a cause of POF (27). FOXL2 gene has an important role in early ovarian differentiation and in maintaining ovarian function (28).

Galactosemia affects one in every 60000 neonates and exhibits autosomal recessive involvement. With a clinically heterogeneous presentation, galactosemia results from complete or partial deficiency of galactose 1-phosphate uridyl transferase (GALT). Excessive amounts of galactose 1-phosphate (Gal 1-P) accumulate in the plasma of such individuals. Although the mechanism that leads to POF in galactosemia is not known, apoptosis secondary to accumulation of Gal 1-P or other galactose metabolites at the oocyte or ovarian stromal cells may be the underlying cause (29).

Primary ovarian failure polyglandular syndrome (hypothyroidism, adrenal insufficiency and hypoparathyroidism) may co-exist with autoimmune conditions including dry eye syndrome, myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus or systemic lupus erythematosus (8,30,31). The incidence of anti-ovarian antibodies differs significantly among patients with primary ovarian failure (0-67%). Establishing their roles and clinical relevance is challenging due to very variable ELISA tests and because anti-ovarian antibodies may be present only temporarily, and there is a weak correlation between antibody values and the severity of the condition. IgG-type steroid cell antibodies have been found as bound to the hilar, granulosa and theca cells of the ovary. These antibodies, however, are present in Addison's disease rather than isolated POF patients. Development of POF in 10-15 years has been reported in 42.8% of Addison's disease patients who were carriers of steroid cell antibodies (32). Anti-ovarian antibody measurement is not recommended in patients with POF due to the poor specificity of the assay (33).

Primary ovarian failure ovarian may develop as a result of surgical interventions, viral infections or exposure to environmental toxic agents, although the leading causes of acquired conditions are chemotherapy and radiotherapy. Agents used to treat autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and those that are used to prevent rejection after organ transplantation result in gonadal damage. The type of cancer, intensity of treatment and patient's age during treatment determine the risk of (34).

Chemotherapy-associated ovarian damage occurs due to disturbed follicular maturation or primordial follicle depletion or both (35,36). Alkylating agents used for the treatment of Hodgkin's disease or autoimmune diseases are the chemotherapeutics which are most commonly associated with gonadal damage (35,37,38). These agents do not need cell proliferation to exert cytotoxic effect and may destroy resting oocyte and primordial follicle's pregranulosa cells (36). Anti-metabolites used for the treatment of breast cancer exert their activity on split cells and thus cause less damage on the ovaries. Methotrexate is used at high doses for the treatment of osteosarcoma and has recently found increasing use in ectopic pregnancies. Although there is some evidence suggesting that methotrexate affects gonadal functions, the agent is considered to have no effect on ovary functions (39). While there are studies indicating that gonadotropin-releasing hormone agonists co-administered with chemotherapy may protect oocyte functions (40-42), this treatment needs to be investigated by extensive randomized studies.

Ovaries are highly susceptible to radiation. Patient age, the extent, dose and type of the radiotherapy administered are important prognostic factors in POF development. Single-dose radiotherapy causes more damage on the oocytes than radiotherapy in divided doses. While abdominal and pelvic irradiation present the highest risk for the ovaries, even scattered radiation in therapies where the ovaries are out of the radiation scope may result in significant ovarian damage (37).

Clinical and Laboratory Assessments

Primary ovarian failure is a clinical condition characterized by secondary amenorrhea before 40 years of age due to absence of menarche associated with primary ovarian defect (primary amenorrhea) or premature depletion of ovarian follicles or their remission during folliculogenesis. In primary ovarian failure, disturbance of regular menstruation bleedings is the foremost symptom. Absence of menstruation in a 15-year-old female is defined as primary amenorrhea, while interrupted menstruation for 4 months or longer in a woman with regular menstruation is defined as secondary amenorrhea. Once pregnancy is ruled out, a detailed history of past infections should be taken. Poorly-controlled diabetes mellitus, malnutrition, thyroid dysfunction, androgen excess (polycystic ovary syndrome), hypothalamic dysfunction or hyperprolactinemia may also be a cause for secondary amenorrhea (43).

Regardless, any adolescent or young woman with menstruation intervals longer than 90 days or with less than 9 cycles of menstruation should undergo diagnostic tests. These tests include karyotype, FMR1 premutation and hormone analyses. About half of the patients with primary amenorrhea while the majority of the women with secondary amenorrhea have abnormal karyotype (44). From the biochemical perspective, high serum levels of gonadotropin (LH, FSH) (hypergonadotrophic amenorrhea) and low serum levels of gonadal hormone (estrogen and inhibin) assist diagnosis. FSH levels are markedly higher than LH. FSH levels above 40 IU/L in two occasions with an interval of at least one month represent a conclusive evidence for diagnosis (45). Ovarian autoantibodies are identified in a small number of POF patients. Today, data derived from ovarian antibody screening have lost their value because such data do not provide guidance regarding patient management or clinical course to be taken (33).

Ultrasonographical assessment of the ovaries should target elucidating ovarian morphology and any evidence of follicular activity. Ovaries smaller than normal are often observed with ultrasound imaging. 'Streak over' pattern is observed in patients with gonadal dysgenesis accompanied by primary amenorrhea. Primary follicles could be observed with laparoscopy and ovarian biopsy in patients with ovarian failure with observed hypoplastic ovary (0.20 ml-0.30 ml) (46).

It is known that ovary functions may return to normal and ovulation may take place intermittently in patients with primary ovarian failure. Due to this intermittent correction of ovarian functions, pregnancy may occur in 10% of patients at the early stage of the disease (47,48) and in 2% of those with Turner's syndrome (49,50).

Adrenal failure develops in 50% of women with adrenal antibodies. Such patients should be examined with corticotrophin stimulation test once yearly (51). All patients with primary ovarian failure should be informed of adrenal failure symptoms and should be assessed for adrenal function in case any of the symptoms develop (2).

Thyroid autoimmunity (most commonly Hashimoto's thyroiditis) co-exists in 14-27% of the cases at the time of primary adrenal failure diagnosis. Patients positive for thyroid peroxidase antibody should also have thyrotropin levels measured (52).

Treatment

Being diagnosed with primary ovarian failure is a devastating situation for a young woman. Patients assume a nervous and irritable attitude towards the clinician during the acute phase shortly after the diagnosis. Patients should stay in touch with a psychologist to receive effective emotional support throughout this period and should be given adequate information on the disease and prognosis using a delicate and empathetic approach. It is often overlooked that this new condition which the patient has to confront will have continued psychological outcomes in the long term: lack of self-confidence and depressive mood

observed in these patients are not the mere consequence of estrogen deficiency (1).

Menopause has adverse impacts on cognitive functions (53), and surgical menopause has been associated with disturbances in cognitive functions (54) and memory (55).

Patients complain from hot flashes, nocturnal sweating, irritability, vaginal dryness and difficulty in concentrating during the acute phase. Women who enter premature menopause are at reduced risk of breast cancer and thrombosis. More importantly, however, these women who will suffer from estrogen deficiency for a significantly extended time in their lives will become susceptible to osteoporosis and cardiovascular disease. Early-onset endothelial dysfunction associated with sex hormone deficiency is the underlying cause of the increased risk of cardiovascular disease. Risk of age-related cardiovascular mortality is doubled in women with POF (56).

Gonadal steroids play an important role in continued bone integrity and in maintaining bone mass both in women and men. Females who suffer from the deficiency of these hormones during adolescence and young adulthood will never be able to reach optimum bone density (57). Although all bone compartments are affected from estrogen deficiency, a more pronounced loss occurs in the trabecular bones compared to cortical bones (58). Conn et al. have demonstrated reduced vertebral bone mass by 21% in women with POF compared to an age-matched population with regular menstruation (59). There is a direct proportion between bone mineral loss and the duration of amenorrhea and the degree of estrogen deficiency (60).

The basis of the management of patients with primary ovarian failure is hormone replacement therapy. This therapy not only eliminates the symptoms of estrogen deficiency during the acute phase, but it also protects the patients against the risk of osteoporosis and cardiovascular disease. Despite the absence of randomized, controlled studies on hormone replacement therapy in patients with primary ovarian failure, many authors agree that these patients should be treated with estrogen and progesterone replacement till the average menopause age (61). Average serum estradiol level throughout the menstrual cycle in a woman with normal menstrual cycles is 100 pg/ml (62). Although there are no studies comparing different hormonal therapies in women with primary ovarian failure, estradiol at 100 mcg/day administered transdermally gives comparable serum estradiol levels and corrects the symptoms. Transdermal estradiol is minimally efficient on hemostatic factors and previous studies have demonstrated smaller risk for venous thromboembolism compared to treatment with oral estrogen (63-65). Treatment with medroxyprogesterone acetate at 10 mg/day for 12 days every month is the preferred progesterone therapy. This approach stimulates secretory endometrium and protects against endometrial cancer (66,67). Oral contraceptives are not recommended for the first line treatment because they contain more steroid hormone than physiologically needed (2).

The American Society for Reproductive Medicine and the International Menopause Society recommends estrogen replacement therapy in patients with POF (68,69).

Promising results are being obtained in several malignant diseases, particularly in hematological malignancies prevalent during adolescence and breast cancer during early adulthood. Extended life expectancy puts these patients at risk for the expected consequences of chemotherapy and radiotherapy. Cases of pregnancy achieved by frozen storage of oocyte and ovarian tissues have been reported among these patients (70-74).

A longer period in menopause becomes inevitable with extended life expectancy. Because this duration is longer in patients with primary ovarian failure, the consequences of sexual hormone deficiency is more common. In addition, early onset of menopause has negative psychological impacts on the individual. Incomplete reproduction in most of these patients also contributes to these effects. Patients should be provided with psychological support at each visit and should be given detailed information on the prognosis.

References

- De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376:911-21.
- Lawrence M, Nelson. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606-14.
- van Noord PA, Dubas JS, Dorland M, Boersma H, te Velde E. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril* 1997;68:95-102.
- Gezer A, Şenturk LM, Ertungealp E. Menopoz ve postmenopoz. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi; 2004. p. 1163-82.
- Rebar RW, Erickson GF, Yen SS. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982;37:35-41.
- Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 2003;18:199-206.
- O'Herlihy C, Pepperell RJ, Evans JH. The significance of FSH elevation in young women with disorders of ovulation. *BR Med J* 1980;281:1447-50.
- Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427-30.
- Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci* 2012;55:677-86.
- Nelson LM, Anasti JN, Flack MR. Premature ovarian failure. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. Reproductive endocrinology, surgery, and technology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 1393-410.
- Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804-10.
- Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp113-p221. *Am J Hum Genet* 1999;63:1757-66.
- Simpson JL and Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999;89:186-200.
- Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1810-3.
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11:391-410.
- Skuse DH, James RS, Bishop DV, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997;387:705-8.
- Garber K, Smith KT, Reines D, Warren ST. Transcription, translation and fragile X syndrome. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:270-5.
- Nolin SL, Brown WT, Glicksman A, et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet* 2003;72:454-64.
- Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 2007;87:456-65.
- Conway G, Payne N, Webb J, Murray A, Jacobs P. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998;13:1184-7.
- Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study preliminary data. *Am J Med Genet* 1999;83:322-5.
- Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotrophic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959-68.
- Aittomäki K, Herva R, Stenman UH, et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3722-6.
- Juengel JL, McNatty KP. The role of proteins of the transforming growth factor-beta superfamily in the intraovarian regulation of follicular development. *Hum Reprod Update* 2005;11:143-60.
- Wilcox LS, Mosher WD. Use of infertility services in the United States. *Obstet Gynecol* 1993;82:122-7.
- Shelling AN, Burton KA, Chand AL, et al. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2000;15:2644-9.
- Crisponi L, Deiana M, Loi A, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet* 2001;27:159-66.
- Cocquet J, Pailhoux E, Jaubert F, et al. Evolution and expression of FOXL2. *J Med Genet* 2002;39:916-21.
- Bery G. Galactosemia and amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:112-7.
- Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6.
- Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update* 2008;14:359-66.
- Lebovic DI, Naz R. Premature ovarian failure: Think "autoimmune disorder". *Sexuality, Reproduction and Menopause* 2004;2:230-3.
- Novosad J, Kalantaridou S, Tong Z, Nelson L. Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation. *BMC Womens Health* 2003;3:2.
- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: The childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-72.
- Chapman R. Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin Oncol* 1982;9:84-94.

36. Bines J, Oleske D, Cobleigh M. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718-29.
37. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251-66.
38. Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187:93-105.
39. Shamberger R, Rosenberg S, Seipp C, Sherins R. Effects of highdose methotrexate and vincristine on ovarian and testicular functions in patients undergoing postoperative adjuvant treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1981;65:739-46.
40. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, et al. Gonadotropin releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:694-7.
41. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:561-7.
42. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health* 2009;18:311-9.
43. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:129-40.
44. Rebar R, Erickson G, Yen S. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982;37:35-41.
45. Petraglia F, Zanin E, Faletti A. Inhibins: Paracrine and endocrine effects in female reproductive function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:241-7.
46. Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006;1:9.
47. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1470-5.
48. van Kasteren Y, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:483-92.
49. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:83-7.
50. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999;31:106-10.
51. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, et al. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:932-8.
52. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107-34.
53. Kok HS, Kuh D, Cooper R, et al. Cognitive function across the life course and the menopausal transition in a British birth cohort. *Menopause* 2006;13:19-27.
54. Farrag A, Khedr E, Abdel-Aleem H, Rageh T. Effect of surgical menopause on cognitive functions. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:193-8.
55. Nappi R, Sinforiani E, Mauri M, Bono G, Polatti F, Nappi G. Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:29-36.
56. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 1989;79:709-14.
57. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE. Spinal bone loss and ovulator disturbances. *N Engl J Med* 1990;323:1221-7.
58. Cann C, Genant H, Ettinger B, Gordan G. Spinal mineral loss in oophorectomized women. *JAMA* 1980;244:2056-9.
59. Cann C, Martin M, Genant H, Jaffe R. Decreased spinal mineral content in amenorrhoeic women. *JAMA* 1984;251:626-9.
60. Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *BMJ* 1990;301:790-3.
61. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:499-509.
62. Mishell DR Jr, Nakamura RM, Crosignani PG, et al. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:60-5.
63. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071-8.
64. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362: 428-32.
65. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.
66. Gibbons WE, Moyer DL, Lobo RA, Roy S, Mishell DR Jr. Biochemical and histologic effects of sequential estrogen/progestin therapy on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:456-61.
67. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999;32:161-70.
68. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhoea. *Fertil Steril* 2004;82:33-9.
69. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10: 181-94.
70. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-10.
71. Meirrow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005;353:318-21.
72. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007;12:1437-42.
73. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008;23:2266-72.
74. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 2008;23:1531-7.



Diyabetik Nefropati'ye Genel Bir Bakış

An Overview of Diabetic Nephropathy

Alp Atasoy, Ali Atay, Süleyman Ahabab, Maksude Hanedar, Mustafa Yenigün

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Diyabetik nefropati önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmanın ötesinde kardiyovasküler nedenlerle ölüm sıklığında ciddi bir artışı da beraberinde getirmektedir. Öncelikli amaç diyabetin tedavisi ve risk faktörlerinin kontrol altında tutulmasıdır. Diyabetik nefropatide ortaya çıkan yapısal değişiklikler tüm renal kompartmanları etkileyebilmektedir. Renal ateroskleroz ve arteriyoskleroz diyabetiklerdeki sistemik damar lezyonlarının önemli bölümünü oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda iyi glisemik ve sıkı kan basıncı kontrolü ile mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Sunduğumuz derlemede, giderek artan oranda bir sağlık sorunu olan diyabetik nefropati hakkında genel bilgi vermek ve bu duruma dikkati çekmek amaçlanmıştır. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 16-9)

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, nefropati

Abstract

Diabetic nephropathy is a significant cause of morbidity and mortality associated with a high risk of cardiovascular complications. The primary goal should be treatment and control of risk factors. Structural changes due to diabetic nephropathy may affect all the renal compartments. Atherosclerotic renal artery stenosis and arteriosclerosis constitute an important part of systemic vascular lesions in diabetics. Close monitoring of blood pressure and glycemic control is important in the prevention of microvascular complications. In this review, we aimed to give an outline of diabetic nephropathy which is an increasing public health problem and to draw attention to this condition. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 16-9)

Key Words: Diabetes mellitus, nephropathy

Giriş

Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların görülme hızında yaşanan ciddi artışlar nedeniyle dünyada son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan faktörler arasında diyabet ilk sıraya yerleşmiştir. Hipergliseminin hem doğrudan etkisiyle, hem de çeşitli sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin lokal ve sistemik olarak atışına yol açarak mikrovasküler komplikasyonları tetiklediği iyi bilinmektedir. Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde hiperglisemi patolojik süreci başlatan temel faktör iken ileri evrelerde ise hipertansiyon (HT) bu süreci oldukça hızlandırmaktadır. Hastalık çeşitli evrelerden geçerek sessiz bir seyirle son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebildiğinden, tip 2 diyabetik hastaların daha tanı anından itibaren, tip 1 diyabetiklerin ise ortalama 5 yıllık bir dönemden itibaren mikroalbuminüri yönünden taranması önerilmektedir.

Diabetik Nefropatinin Patofizyolojisi

Diyabetin erken dönemlerinde morfolojik değişiklikler meydana gelmeden önce böbrek plazma akımında artış,

intraglomerüler hidrostatik basınç artışı ve glomerüler basınç hızında artış şeklinde değişiklikler oluşur (1). Bu değişiklikler glukoz artışının indüklediği bir dizi metabolik ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile birlikte birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Glomerül bazal membranında ve mezengial matrikste sülfürleşmiş proteoglikanların ve anyonik bölgelerin kaybının bu bölgelere kondroitin sülfat ve dermatan sülfat gibi proteoglikanların daha fazla birikmesine yol açtığı gösterilmiştir (2). Bu durum renal elektrik yük selektivitesinin azalmasına ve bazal membran kalınlaşmasına yol açmaktadır. Glukoz alımının insülininden bağımsız olduğu dokularda, glukoz fazlası sıklıkla polyol yoluyla sorbitole metabolize edilir ve bu reaksiyon aldoz redüktaz enzimi tarafından katalize edilir. Bu yolun mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde de önemli rolü olduğu ve aldoz redüktaz enzimi inhibitörleri ile önlenildiği birçok deneysel diyabet modelinde gösterilmiştir (3). Ancak insanda hiperfiltrasyon üzerinde etkisi gösterilirken, proteinüri üzerindeki etkisi gösterilememiştir. Diaçil gliserolün (DAG)

glukozdan yeniden sentezlenmesi ve bu olaya sekonder gelişen proteinkinaz-C (PKC) aktivasyonunun diyabetik komplikasyonların gelişiminde kilit rol oynayabileceği gösterilmiştir. PKC aktivasyonu ile fosfolipaz A2 aktivite artışı ve bununla birlikte araşidonik asit, vazodilatör prostaglandinler ve tromboksan A2 salınımı artmaktadır. Bu değişiklikler; hem hiperfiltrasyon hem de kan basıncı değişikliklerine renal yanıtı değiştirmektedir (4).

Yüksek glukoz düzeylerinde glomerüler bazal membran nonenzimatik olarak glikozillenmektedir (5). Bu durumun daha yüksek derecede kollajen çapraz bağlanmasını içeren yapısal değişimlere yol açarak bazal membran kalınlaşmasından ve permeabilite artışından sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Matriks proteoglikanlarının glikozilasyonu negatif yüklerini azaltır ve bu nedenle plazmadan negatif yüklü protein kaçışını artırır. Glukozun metabolizması esnasında dokularda oksidatif potansiyel oluşumu söz konusudur. Bu yolla oluşan düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) oksidasyonu ateroskleroz gelişimini kolaylaştırabilir, ayrıca okside olmuş LDL, kültür ortamında mezengial hücreler tarafından prostaglandin sentezlenmesini de uyarmaktadır.

Sonuç olarak hiperglisemi, birbirleri ile ilişkili birçok biyokimyasal değişiklikleri başlatarak böbrek hemodinamiğinde ve glomerül permeabilitesinde değişikliklere, matriks proteinlerinin ve hyaluronanın artışına yol açmaktadır. Diyabete özgü olarak kabul edilebilen değişiklikler böbrek hasarının başlaması ile rezidüel nefronlarda meydana gelen ve TGF-beta gibi lokal sitokinlerin aracılık ettiği glomerüler skleroz ile birlikte bir dizi non spesifik değişimlerle sürmekte ve hipertansiyon bu süreci olumsuz yönde etkilemektedir (6).

Diyabetik Nefropatinin Klinik Özellikleri ve Evreleri

Diyabetik nefropatinin en erken belirtisi albüminüri varlığıdır. Üç-6 aylık periyod içerisinde yapılan 3 tetkikten 2 veya daha fazlasında persistan albüminüri >300 mg/24 saat veya >20 µg/dk olması ile karakterize klinik sendrom diyabetik nefropati olarak tanımlanmaktadır (7). Bu durumda 24 saatlik idrarda 500 mg'den daha fazla protein tespit edilebilmektedir. Tarama testi olarak geniş toplum taramalarında sabah ilk idrar örneğinde albümin/kreatin oranının (AKO) ölçümü daha kullanışlıdır. Ağır egzersiz, fazla proteinli gıda alımı, üriner enfeksiyon, hamilelik, diyabetik koma, kontrolsüz hipertansiyon, ve kalp yetmezliği gibi durumlarda üriner albümin atılımında artış olmaktadır. Daha belirgin olan ve albümin dışındaki serum proteinlerinde idrara çıktığı proteinüri (klinik nefropati) başlar ve tedavi uygulanmazsa nefropati ilerler ve ortalama 7 yıl içerisinde terminal dönem böbrek yetmezliğiyle sonuçlanır. Bu nedenle tip 1 diyabetli hastaların tanıdan 1

yıl sonra, tip 2 diyabetik hastaların ise tanı anından itibaren ömür boyu yılda bir kez albüminüri açısından taramaları önerilmektedir (8).

Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi (Evre 1)

Diabet tanısının konduğu anda mevcuttur. Bu başlangıç devresinde, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. GFR %20-40 artabilir. (GFR>135ml/dk/1,73m²) Egzersiz esnasında belirgin üriner albumin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik olduğu (%20 oranında büyüme) ultrason ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme olmadığı ortaya konulmuştur.

Sessiz Dönem (Evre 2)

Klinik bulgu yoktur. On-15 yıl kadar sürebilir. Başlangıçta glomerüler filtrasyon hızı hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak bunlar yavaşça azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyreder. Yapılan sitomorfometrik çalışmalar, bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artma meydana geldiğini göstermiştir. Bir çok hastanın bu evreden 3. evreye geçmediği gösterilmiştir. Bu evrede iyi glisemik kontrol GFR'yi azaltır.

Mikroalbuminüri Gelişimi (Evre 3)

Devamlı bir mikroalbuminüri vardır. Diyabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albumin atılım hızı (İAAH) dakikada 20-200 µg veya 24 saatte 30-300 mg'dir. Önceleri aralıklı olan albuminüri daha sonraları devamlı olur. Mikroalbuminüri kan basıncında hafif fakat farkedilebilir bir yükselme ile birlikte. GFH yüksek veya normal olabilmekle birlikte daha az sıklıkta düşme gözlenir. Bu devre 1-20 yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (<0,8 g/kg/gün) ve antihipertansifler (özellikle ACE-İ'leri ve ARB'ler) ile İAAH artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süreci geciktirilebilir.

Aşık Nefropati Dönemi (Evre 4)

Üçüncü devreden sonra değişmez bir şekilde 4. devre gelişir. Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 17 yılda bu devreye ulaşılır. Histolojik değişiklikler belirgindir ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı proteinüri (>0,5 gr/gün) ile karakterizedir, proteinüri yılda %15-40 artar, GFH ayda ortalama 1ml/dk azalır. GFH'deki azalma kan basıncı düzeyi ile koreledir. Antihipertansif tedavi ile GFH'deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Ayrıca glomerüllerde skleroz da görülür.

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Evre 5)

Tabloya son dönem böbrek yetmezliği hakimdir. Terminal böbrek hastalığı devamlı proteinürinin ortalama

yedinci yılında kendini gösterir. Ağır hipertansiyon, üre, kreatinin yüksekliği vardır. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Tedaviye yönelik olarak hemodiyaliz önerilebilir. Ancak son dönem böbrek yetersizliği gelişen diyabetik hastalarda hangi diyaliz modalitesinin daha üstün olduğuna dair çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Koruyucu Önlemler ve Tedavi

Diyabetik nefropatiye yönelik tedavi yaklaşımları üç ana başlık altında toplanabilir. Diyabetik nefropati riski taşıyan normoalbuminürik hastaların tedavisi primer önleme, mikroalbuminürik hastanın tedavisi sekonder önleme ve makroalbuminüri, aşikar nefropatili hastanın tedavisi ise tersiyer önleme şeklinde tanımlanabilir. Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol mikroalbuminüri gelişme riskini azaltmaktadır. İntensif glisemik kontrol ile mikroalbuminüri gelişiminde elde edilen gerileme tip 1 diyabetlilerde yapılan DCCT çalışmasında %25 iken, tip 2 diyabetlilerde yapılan UKPDS çalışmasında ise %34 olmuştur (9). Ayrıca konvansiyonel ve intensif glisemik kontrolün nefropatinin progresyonu üzerine etkilerini karşılaştıran yedi randomize çalışmayı içeren bir meta analizde, intensif tedavi yaklaşımının nefropati riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu tedavi biçimiyle elde edilen yararın yalnızca, nefropati ile sınırlı kalmayarak tüm komplikasyonlara bağlı ölümlerde belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (10).

Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon nefropati progresyonunu artırır. UKPDS'de 6 yıllık izlem sonrasında sıkı kan basıncı kontrolünün mikroalbuminüri riskini %29 oranında azalttığı gösterilmiştir. Sıkı kan basıncı kontrolünün primer önlemede oldukça etkindir. Diyabetik hastalarda, Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) 2013 hipertansiyon kılavuzunda kan basıncı değerinin 140/85 mmHg ve Amerikan Joint National Committee on Hypertension (JNC) VIII kılavuzunda ise 140/90 mmHg ve altındaki seviyelerin hedeflenmesi gerektiği ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalar bu hedefe yönelik tedavide ACE inhibitörü ajanların öncelikli tedavi yaklaşımı olması gerektiğini göstermektedir (11,12). Ancak son yapılan çalışmalar ACE inhibitörlerinin hemodinamik etkilerinden bağımsız olarak; glomerül boyutlarını ve glomerül geçirgenliğini etkileyerek; poliyonik heparan sülfatı artırıp glomerül membranının negatif elektrik yükünü yükselterek de glomerül fonksiyonunu etkilediğini göstermiştir. Bu bulgular normotansif normoalbuminürik hastalarda da ACE inhibitörlerinin kullanımının önerilmesine yol açmıştır. Bu nedenle son yıllarda ACE inhibitörü ajanlar ile anjiyotensin reseptör blokeri ajanları tedavide birlikte kullanımına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Elde edilecek kombine blok ile nefroproteksiyonun daha da güçlendirilmesi hedeflenmektedir (13,14). Buna karşın,

The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) ve Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy (VA NEPHRON-D) çalışmalarının sonuçlarına göre diyabetiklerde ikili RAS kombinasyon tedavisi renal yan etkilerde artışa neden olmaktadır. Bu durum ESH-2013 hipertansiyon kılavuzunda da belirtilmiştir.

Mikroalbuminüri saptanan tip 2 diyabetik hastaların optimal tedavisi de sadece nefropati progresyonu açısından değil, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite açısından da büyük önem taşımaktadır (15). Nefropatili olan diyabetik hastaların aterosklerotik komplikasyonlara eğilimli ve sıklıkla yüksek düzeyde aterosklerotik plazma lipid profiline sahip oldukları iyi bilinmektedir. Bu amaçla sıkı diyet uygulamaları dışında, statinlerin ve fibratların kullanılması önerilmektedir. Hipertansiyonu olmayan diyabetik hastalara simvastatin verilmesini takiben 1 yıl sonunda albuminürinin %25 azaltıldığı gösterilmesi, nefropati tedavisinin her aşamasında bu ajanların kullanımının önerilmesine yol açmıştır.

Sonuç olarak, düşük proteinli bir diyet uygulamasının diyabetik nefropatinin erken döneminde hiperfiltrasyonu azaltabileceği ve aynı zamanda bireysel yanıtlar değişmekle birlikte GFR'deki düşmeyi geciktirebileceği bildirilmiştir. Genellikle önerilen günlük 0,8 g/kg/gün protein alınmasıdır. Diyabetik nefropatide GFR hızındaki düşmenin önlenmesi temel hedeftir ve bu amaçla kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol ve albuminürinin ilerlemesinin önlenmesi sağlanmalıdır (16,17).

Kaynaklar

1. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 2004;34:785-96.
2. Van Dijk C, Beri T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5:237-48.
3. Chang W, Dimitriadis E, Ailen T, Dunlop ME, Cooper M, Larkins RG. The effect of aldose reductase inhibitors on glomerular prostaglandin production and urinary albumin excretion in experimental diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:225-31.
4. Tuttle KR, Anderson PW. A novel potential therapy for diabetic nephropathy and vascular complications: protein kinase C beta inhibition. *Am J Kidney Dis* 2003;42:456-65.
5. Khamaisi M, Schrijvers BF, De Vriese AS, Raz I, Flyvbjerg A. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1427-30.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 2003;42:1050-65.

7. Strippoli GF, Di Paolo S, Cincione R, et al. Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2003;16:487-99.
8. Hollenberg NK. Treatment of the patient with diabetes mellitus and risk of nephropathy: what do we know, and what do we need to learn? *Arch Intern Med* 2004;164:125-30.
9. Wang PH, Chahners TC. Metaanalysis of effects of intensive blood-glucose control on the late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
11. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Dradation* 2004;109:2492-9.
12. Lewis EJ, Lewis JB. ACE inhibitors versus angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1358-60.
13. Bakris GL, Coopley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641-50.
14. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:25-9.
15. Jinda RM, Salifu RM, Patel TG, et al. Prevalence of diabetic nephropathy in an underserved rural community. *Indian J Nephrol* 2012;22:484-5.
16. Bouaziz A, Zidi I, Zidi N, et al. Nephropathy following type 2 diabetes mellitus in Tunisian population. *West Indian Med J* 2012;61:881-9.
17. Jones RK, Hamton D, O'Sullivan DJ, et al. Diabetes and renal disease. *Clin Med* 2013;13:460-4.



Midazolam ve Propofolün Sedasyon ve Hemodinami Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Hemodynamic and Sedation Effects of Midazolam and Propofol

Şermin Eminoğlu, Nedret Ergüven*, Emel Koçergür*, Pinar Yavaşca*, Ecder Özenç*, Derya Karasu, Canan Yılmaz

Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa, Türkiye

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

Özet

Amaç: Çalışmamızda, spinal anestezi uygulanan hastalara sedasyon oluşturmak amacıyla verilen midazolam ve propofolün sedasyon kalitesi, kardiyovasküler sistem ve respiratuvar sistem üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Yirmi-70 yaş arası, ASA I-III 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalara spinal anestezi işleminden sonra grup M'de 0,05 mg/kg bolus midazolam dozunu takiben 0,05 mg/kg/sa midazolam infüzyonu; grup P'de 1 mg/kg bolus propofol dozunu takiben 2,5 mg/kg/sa propofol infüzyonu başlanarak, istenilen sedasyon düzeyine ulaşıncaya kadar dozlar gerektiğinde titre edildi. Hastaların kan basınçları, kalp hızları, SpO₂, solunum sayısı değerleri, sedasyon skorları ve oluşan yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Kan basınçları, kalp hızları ve SpO₂ değerleri bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup M'de solunum sayısı ortalamasının grup P'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Sedasyon skorları değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Yan etki karşılaştırmasında sadece solunum yüzeyleşmesi grup P'de (n=6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Sonuç: Sedasyon amacıyla kullanılan propofol ve midazolam, hemodinamik ve solunumsal parametreleri minimal etkiler ve hasta konforu açısından da her iki ilacın uyguladığımız dozlarda birbirine üstünlüğü olmadığı düşüncesindeyiz. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 20-3*)

Anahtar Sözcükler: Sedasyon, propofol, midazolam

Abstract

Aim: In this study, we compared the sedation quality and cardiovascular and respiratory system effects of midazolam versus propofol in patients undergoing spinal anesthesia.

Methods: 40 ASA I-III patients aged 20-70 years were enrolled. After spinal anesthesia, in group M (n=20), 0.05 mg/kg/hr midazolam infusion following 0.05 mg/kg bolus of midazolam and, in group P (n=20), 2.5 mg/kg/s propofol infusion following 1 mg/kg bolus dose of propofol following were started and titrated until the intended level of sedation was achieved. Blood pressure, heart rate, SpO₂, respiratory rate, sedation scores and side effects were recorded.

Results: There was no statistically significant difference in blood pressure, heart rate and SpO₂ values between the groups. In group M, the mean respiratory rate was significantly lower than in group P. There was no significant difference in sedation scores between the groups. In comparison of side effects, only superficial breathing was observed to be significantly higher in group P than in group M.

Conclusion: Propofol and midazolam used for sedation have minimum effects on hemodynamic and respiratory parameters. We assume that there is no significant difference between these two drugs in terms of patient comfort. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:20-3*)

Key Words: Sedation, propofol, midazolam

Giriş

Spinal anestezi; spontan solunumun devam etmesi, yutma, öksürme gibi koruyucu reflekslerin korunması, postoperatif dönemde erken mobilizasyon, solunumsal komplikasyonun minimal olması, analjezinin devam etmesi ve hastanede kalış süresinin kısaltılması gibi birçok avantajı mevcuttur. Ancak operasyon süresince uyanık kalmak hastaların çoğunda cerrahi işlemi farkına varma ve ağrı duyma endişesini doğurmaktadır. Hastalar bu nedenle yoğun stress ve anksiyete yaşamaktadır. Bu olumsuzluklar, hastaların operasyon süresince sedatize edilmesi ile giderilebilmektedir (1). Rejyonel anestezide sedasyon için en uygun ajan ve en uygun sedasyon seviyesi her hasta için farklıdır. Bunların seçimi operasyon türüne, hastanın genel sağlık durumuna, cerrahın ve anesteziyologun deneyimine göre yapılmalıdır. İyi bir sedasyon ajanının yan etkileri az olmalı, operasyon sonrası erken ve kaliteli derlenme sağlamalı, inaktif metabolitleri az olmalı ve resedasyona yol açmamalıdır. Propofol geniş dağılım volümü, doku afinitesinin yüksek olması, klirensinin hızlı olması, erken ve kaliteli derlenme sağlaması nedeniyle özellikle gününbirlik hastalarda sedasyon için tercih edilir (2). Midazolam; anksiyolitik ve amnezik etkisi bulunan, kısa eliminasyon süresi ve inaktif metabolitleri olan, resedasyon olasılığı az olduğu için tercih edilen bir diğer sedatif ajandır (3).

Çalışmamızın amacı; ürolojik girişimlerde spinal anestezi uygulanan hastalara sedasyon oluşturmak amacıyla verilen propofol ve midazolamın sedasyon kalitesi, kardivasküler sistem ve solunum sistemi üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

Yöntemler

Etik Kurul onayından sonra elektif olarak ürolojik operasyon planlanan, ASA I-III, 20- 70 yaş arası 40 hasta bilgilendirilmiş onamları alınarak kapalı zarf tekniği ile randomize edilerek çalışmaya dahil edildi. Spinal anesteziye kontrendikasyonu olan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan, allerji öyküsü ve narkotik ilaç alışkanlığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Premedikasyon uygulanmayan hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra, EKG, non invaziv kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), solunum sayısı (SS) monitörize edildi. Bazal kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), SS, SpO₂ ve sedasyon skorları kaydedildi. 20 G kanül ile periferik damar yolu kanülasyonu yapılarak 500 ml izotonik solüsyonu ile hidrasyon yapıldı. Oturur pozisyonda orta hat üzerinden L₄-L₅ mesafesinden 25 G iğne ile girilerek 2 ml %0,5 hiperbarik bupivakain ile spinal anestezi yapıldı. Maske ile hastalara 2 L/dk O₂ uygulandı. Sensorial blok düzeyi pin-prick testi ile değerlendirildi. Blok T10 düzeyine ulaştıktan sonra;

Grup M; 0,05 mg/kg bolus midazolam dozunu takiben 0,05 mg/kg/sa infüzyona başlanarak gereğinde dozda titrasyon sağlandı.

Grup P; 1 mg/kg bolus propofol dozunu takiben 2,5 mg/kg/sa infüzyona başlanarak, gereğinde dozda titrasyon sağlandı.

Hastalar 5 puanlı sedasyon skalası ile değerlendirilip sedasyon düzeyinin 3 olması hedeflenerek gerektiğinde sedatif ajanın infüzyon dozu titre edildi (Tablo 1). Spinal anestezi ve sedasyon işlemi sırasında ortaya çıkan yan etkiler kaydedildi. OAB başlangıç değerinin %30'undan fazla düştüğünde 5 mg efedrin ve KAH <50 olduğunda ise 0,5 mg atropin yapıldı. Sedatif ajanların infüzyonu operasyon bitiminden 10 dk önce kesildi. Hastaların, spinal blok öncesi, sedasyon başlandıktan sonra 1., 5., 10., 15., 20., 30. dk, sedasyon kesildikten sonra 1., 5., 10. dk ve postoperatif 1., 5., 10. dk SAB, DAB, OAB, KAH, SS, SpO₂ ve sedasyon skorları kaydedildi. Modifiye Aldrete Skoru ile değerlendirilerek skor 9 ve üzerinde ise hastalar güvenli olarak servise gönderildi.

İstatistiksel Analiz

SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Ortalama, Standart sapma, t-Student Testi, Mann Whitney U Testi, Paired t Testi ve Ki-Kare Testi kullanıldı. Sonuçlar p<0,05 düzeyinde anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Kırk hasta istatistiksel değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi. Gruplar arasında hiçbir dönemde KAH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Grup M'de blok öncesi dönem haricinde diğer dönemlerde KAH değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). Grup P'de sedasyon başlandıktan sonra 1. dk ve sedasyon kesildikten sonra 5. ve 10. dk KAH değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05).

Grup P'de postoperatif 1. dk ve 5. dk SAB değerleri grup M'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). Gruplar arasında diğer dönemlerde SAB değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). Grup M'de blok öncesi dönem haricinde diğer dönemlerde SAB değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). Grup P'de blok öncesi dönem haricinde diğer dönemlerde SAB değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05).

Grup P'de sedasyon başlandıktan sonra 1. dk, postoperatif 1. ve 5. dk OAB değerleri grup M'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). Grup M'de tüm dönemlerde OAB değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). Grup

Tablo 1. Beş Puanlı Sedasyon Skalası

Skor	1 Sedasyon Düzeyi
1	Tamamen uyanık ve oryante
2	Uyanık, uykuya meyilli
3	Uyuyor, fakat sesli uyarılarla kolayca uyandırılabilir
4	Uyuyor, fiziksel uyarılarla uyandırılabilir
5	Uyuyor, sesli ve fiziksel uyarılarla uyandırılmıyor

Tablo 2. Olguların gruplara göre demografik verileri (ortalama ± SS, Sayı)

Skor	Grup M (n=20)	Grup P (n=20)
Yaş (yıl)	56,05±20,32	63,60±11,30
VKİ	26,10±3,63	26,10±2,75
Cinsiyet (E/K)	19/1	19/1
ASA (I/II/III)	6/6/8	4/10/6

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, E: Erkek, K: Kadın, ASA: American Society of Anesthesiologists, p>0,05

P'de blok öncesi dönem haricinde diğer dönemlerde OAB değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05).

Grup P'de sedasyon başladıktan sonra 15. ve 30. dk, sedasyon kesildikten sonra 1., 5. ve 10. dk SS grup M'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). Gruplar arasında diğer dönemlerde SS bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Grup M'de; sedasyon başladıktan sonra 1., 5., 10., 15., 20., 30. dk, sedasyon kesildikten sonra 1., 5. ve 10. dk ve postoperatif 1. dk SS değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). Grup P'de; sedasyon başladıktan sonra 1., 5., 10., 15., 20., 30. dk, sedasyon kesildikten sonra 5. dk SS değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05).

Grup M'nin sedasyon başladıktan sonra 5. dk ve postoperatif 5. dk SpO₂ değerleri grup P'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). Grup M'de; sedasyon başladıktan sonra 5., 15. ve 30 dk, sedasyon kesildikten sonra 1., 5. ve 10. dk, postoperatif 1., 5. ve 10. dk, SpO₂ değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). Grup P'de; sedasyon kesildikten sonra 1. ve 5. dk SpO₂ değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05).

Sedasyon skoru karşılaştırmasında ise her iki grupta da istenilen sedasyon düzeyine ulaşılmasında bir farklılık bulunmadı. Postoperatif dönemde bakılan sedasyon skorlarında da grup M'nin sedasyon skorunun yine anlamlı olmamakla birlikte diğer gruptan yüksek bulundu.

Yan etkiler açısından gruplar arasında bulantı, kusma, bradikardi, hipotansiyon ve aritmi sıklıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Solunum

yüzyelleşmesi grup P'de (n=6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05).

Tartışma

Çalışmamızda ürolojik girişimlerde spinal anestezi uygulanan hastalara sedasyon oluşturmak amacıyla verilen propofol ve midazolamın sedasyon kalitesi, kardivasküler sistem ve solunum sistemi üzerine etkileri karşılaştırıldı. Grup P'de postoperatif 1. dk ve 5. dk SAB değerleri grup M'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup P'de sedasyon başladıktan sonra 15. ve 30. dk, sedasyon kesildikten sonra 1., 5. ve 10. dk SS grup M'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup M'nin sedasyon başladıktan sonra 5. dk ve postoperatif 5. dk SpO₂ değerleri grup P'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Propofol ve midazolam kullanılarak yapılan bir çalışmada KAH'da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamızda KAH değerleri açısından bu çalışma ile uyumluluk göstermektedir.

Sedasyon uygulanan hastalarda hipotansiyon gelişmesi önemli problemler arasında yer alır. Sherry ve ark.'nın sedasyon amacıyla 0,24-0,76 mg/kg/sa propofol ve 0,012-0,018 mg/kg/sa midazolamı fentanil ile kombine olarak infüzyon uyguladıkları çalışmada iki grup arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen hipotansiyon riskinin propofol grubunda daha fazla olduğunu saptamışlardır (5). Öztürk ve ark. 1 mg/kg/sa propofol ve 0,05 mg/kg/sa midazolam sedasyonu sonrasında propofol infüzyonu uygulanan hastalarda SAB'da anlamlı derecede azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (6). 0,5-1 mg/kg iv propofol ve 0,05-0,1 mg/kg iv midazolam bolus dozu tekrarlanarak yapılan bir çalışmada iki grup arasında SAB karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (2). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında postoperatif dönem haricinde diğer dönemlerde SAB değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Yaddanapudi ve ark. 60 yaş üstü hastalarda spinal anestezi sonrası propofol grubunda 0,4 mg/kg bolus ve 3 mg/kg/sa infüzyon, midazolam grubunda 0,02 mg/kg bolus ve 0,06 mg/kg infüzyon uygulamışlardır. Propofol grubunda anlamlı derecede yüksek oranda hipotansiyon gelişmiştir (7). Hipotansiyonun bizim çalışmamızdan farklı olarak propofolde fazla olması yaş ortalamasının bizimkinden fazla olmasına ve propofölü infüzyon dozunun daha fazla olması olabilir.

Sedatif ajanların dikkat edilmesi gereken yan etkilerinden birisi de solunum depresyonudur. Solunum depresyonunu gösteren parametreler SpO₂ ve solunum sayısıdır. Yamakage ve ark. spinal anestezi altında 1 mg/kg/sa propofol ve 0,05 mg/kg/sa midazolam ile sedasyon uyguladıkları hastalardaki respiratuvar değişiklikleri ve

arter kan gazlarını incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda propofol infüzyonu sonrasında hastaların tidal volüm ve PaO₂ değerlerinin azaldığını belirtmişlerdir (8). Biz de çalışmamızda propofol grubunda hastaların ilaç sonrası solunum sayılarının artmasının tidal volüm ve PaO₂ değerlerinin azalması nedeniyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Ancak arter kan gazı almadığımız için bunu kesin olarak değerlendirememekteyiz. Monara ve ark. da benzer olarak yaptığı çalışmada 0,07 mg/kg/sa midazolam sedasyonunda 2 L/dk O₂ verilen hastalarda SpO₂'nin düşmediğini belirtmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda da tüm hastalara maske yolu ile 2 L/dk O₂ uygulanmış ve gruplar arasında SpO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonuç Monara'nın çalışmasıyla uyumluluk göstermekte olup sedasyon uygulanan tüm hastalarda O₂ uygulamasının ve monitörizasyonunun gerekliliğini vurgulamaktadır.

Midazolam ve propofol arzu edilen sedasyon seviyelerini sağlamak için infüzyona uygun, kolay titre edilebilir ajanlardır. Çalışmamızda arzu edilen sedasyon seviyesine her iki ajanda da kolaylıkla ulaşılmış ve gruplar arasında sedasyon skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çelikel tarafından yapılan çalışmada da midazolam uygulanan grupta propofol uygulanan gruba göre ilaç sonrası 1. dk sedasyon seviyesi daha düşük olmasına karşın ilerleyen dönemlerde bizim çalışmamıza benzer olarak istenilen sedasyon düzeyine ulaşıldığı belirtilmiştir (4).

Bagdadi yaptığı çalışmada 2 mg/kg bolus propofol uyguladığı grupta apne gözlerken, 0,07 mg/kg bolus midazolam uyguladığı grupta solunum depresyonu gelişmediğini belirtmektedir (10). İki mg/kg bolus propofol ve 0,1 mg/kg bolus midazolam uygulanan bir çalışmada hiçbir grupta apneye rastlanmamıştır. Sadece propofol indüksiyonunu izleyen 1-2 dk. içerisinde solunumda müdahale gerektirmeyen hafif yüzeyleşme gözledikleri belirtilmiştir (4). Nishiyama ve ark. 0,1 mg/kg bolus midazolam sedasyonu ile hastalarda respiratuvar yan etki gözlemediklerini belirtmişlerdir (11). Solunum yüzeyleşmesi çalışmamızda propofol grubunda (n=6) anlamlı düzeyde yüksek gözlenirken, midazolam grubunda hiçbir olguda rastlanmamıştır. Çalışmamızda propofol ile sedasyonda müdahale gerektirmeyen hafif yüzeyleşme

görünmesine rağmen, hayatı tehdit ede apne hiçbir grupta gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; spinal anestezi uygulanan hastalarda sedasyon amacıyla midazolam ve propofol kullanılması kardiyak ve respiratuvar değişikliklere yol açabileceğinden mutlaka monitörizasyon gereklidir. Hemodinamik ve solunumsal parametrelere etkisinin minimal olması ve hasta konforu açısından her iki ajanın da güvenle kullanılabilceğini vurgulamaktayız.

Kaynaklar

1. Patki A, Shelgaonkar VC. A Comparison of Equisedative Infusions of Propofol and Midazolam for Conscious Sedation During Spinal Anesthesia-A Prospective Randomized Study J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011;27:47-53.
2. Arıboğan A, Ünlügenç H, Reyhan E. Lokal Anestezi Sırasında "Bilinçli Sedasyon" Uygulaması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1999:537-44.
3. Tüfekçioğlu S, Bozkırlı F. Spinal Anestezi Esnasında Sedasyonun BIS ile Monitörizasyonu. Anestezi Dergisi 2004;12:277-83.
4. Çelikel N. Bupivakain ile Spinal Anestezi Uygulamasında Propofol ve Midazolam ile Sedasyon Sağlanması, İntratekal Fentanil İlavasının Sedasyon ve Analjezi Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. İstanbul: 1997.
5. Sherry KM, McNamara J, Brown JS, Drummand M. An Economic Evaluation of Propofol / Fentanyl Compared with Midazolam / Fentanyl on Recovery in the ICU Following Cardiac Surgery. Anaesthesia 1996;51:312-7.
6. Öztürk T, Caka A, Gülerce G. Sedation for Fiberoptic Bronchoscopy, Fewer adverse Cardiovascular Effects with Propofol than with Midazolam, Schmertssther 2004;39:597-602.
7. Yaddanapudi S, Batra YK, Balagopal A, Nagdeve NG. Sedation in patients above 60 years of age undergoing urological surgery under spinal anesthesia: Comparison of propofol and midazolam infusions. J Postgrad Med 2007;53:171-5.
8. Yamakage M, Kamada Y, Tariyabe M. Changes in Respiratory Pattern and arterial Blood Gased During Sedation with Propofol and Midazolam in Spinal Anaesthesia. Journal of Clinical Anesthesia 1999;11:375-9.
9. Manara AR, Smith DC, Nixon C. Sedation During Spinal Anaesthesia, A Case for the Routine Administration of Oxygen. British Journal of Anaesthesia 1989;63:343-5.
10. Bağdadi C. Spinal Anestezide Sedasyon Amacıyla Uygulanan Propofol ve Midazolamın Stres Parametreleri Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. İstanbul 1994:25-35.
11. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K. Sedation Guidelines for Midazolam Infusion During Combined Spinal and Epidural Anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia 2004;16:568-72.



Motosiklet Kazalarında Kas İskelet Sistemi Yaralanmaları

Musculoskeletal Injuries in Motorcycle Accidents

Nurullah Şener, Musa Korkmaz, Murat Yılmaz, Samet Ordu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Motosiklet kazası nedeniyle ortopedik müdahale geçiren hastalarda risk faktörlerini değerlendirmeyi, kazaların önlenmesine ve meydana gelebilecek yaralanmaların ciddiyetinin azaltılmasına katkı sağlamayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmada ortopedi ve travmatoloji acil polikliniğine 15 Temmuz 2008 ve 15 Ocak 2011 tarihleri arasında motosiklet kazası sonucu travma nedeniyle başvuran 49 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş ve cinsiyeti, kaza anında sürücünün kask takıp takmadığı, eğitim düzeyi, sürücü belgesinin olup olmadığı, kazanın tarihi ve oluş şekli, ek patolojiler, uygulanan tedaviler ve motor hacmi gibi veriler içeren standart bir form tüm hastalar için dolduruldu.

Bulgular: Olguların yaşları 16 ile 50 arasında değişmekte olup, ortalama $28,5 \pm 8,3$ yıldır. Ortalama takip süresi 25,3 aydır. Kaza esnasında olguların %40,8'inde (n=20) sürücü belgesi, %73,5'inde (n=36) kask, %3,6'sında (n=15) mont, %18,4'ünde (n=9) dizlik ve %20,4'ünde (n=10) ayakkabı bulunmaktaydı. Olguların %24,5'inin (n=12) yapmış oldukları kazada ek organ yaralanması bulunmaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların %26,5'inde tekli üst ekstremitte kırığı, %6,1'inde çoklu üst ekstremitte kırığı %55,1'inde tekli alt ekstremitte kırığı, %8,2'sinde çoklu alt ekstremitte kırığı, %4,1'inde hastada alt ve üst ekstremitte kırığı birlikte saptandı. Olguların %51,0'ına (n=25) konservatif tedavi, %49'una (n=24) ise cerrahi tedavi uygulandı.

Sonuç: Motosiklet kazaları bir bütün olarak ele alınmalıdır. Motosiklet sürücü eğitiminin iyileştirilmesi, yol şartlarının düzeltilmesi, koruyucu aparatların kullanımının yaygınlaştırılması ve denetiminin yapılması ile motosiklet kazalarının neden olduğu kayıpların önlenebileceğini düşünmekteyiz. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 24-9)

Anahtar Sözcükler: Motor hacmi, motosiklet, kırıklar, koruyucu aparat

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the risk factors for injuries in individuals who received orthopedics treatment because of motorcycle accidents and to help preventing motorcycle accidents and reducing the severity of injuries.

Methods: In this retrospective study, we included 49 patients who had musculoskeletal injuries due to the motorcycle accidents and were admitted to our orthopedics and traumatology clinic between July 2008 and January 2011. A standard questionnaire including information about age, gender, educational level of the patients and the time of accident; whether the patient had a protective gear and driving license or not, fracture site and pattern, type of treatments, and engine size was filled out by each subject.

Results: The average age of the subjects was 28.5 ± 8.3 years (range: 16-50). The mean follow-up period was 25.3 months. At the time of injury, 20 patients had a driving license (40.8%), 36 used helmet (73.5%), 15 wore cover (30.6%), 9 used knee pads (%18.4), and 10 subjects wore special shoes (20.4%). 24.5% of the subjects had an additional organ injury due to the accident. In this study, the frequency of single upper extremity fracture was 26.5%, multiple upper extremity fracture was 6.1%, single lower extremity fracture was 55.1%, multiple lower extremity fracture was 8.2%, and both upper and lower extremity fracture was 4.1%. 51% of cases had conservative treatment, while approximately half of the patients have undergone surgical intervention (49%).

Conclusion: Motorcycle accidents should be considered as a whole. We think that improvement of the motorcycle drivers' education, better road conditions, increasing the use of protective gear and strictly control of the drivers will reduce the risk of injuries associated with motorcycle accidents. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53:24-9)

Key Words: Engine size, fractures, motorcycle, motorcycle protective gear

Giriş

Motosiklet ile ilişkili ölüm ve yaralanmalar tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (1). İstatistiklere göre her yıl dünya çapında 1,2 milyon insanın trafik kazalarında hayatını kaybettiği bilinmektedir. Yine milyonlarca insan ise yaralanmakta ve bazılarında kalıcı hasar oluşmaktadır (2). 2010 Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK) verilerine göre Türkiye'deki tablo da farklı değildir. Hergün ortalama olarak 2886 trafik kazası meydana gelmekte, bu kazalar sonucu hergün 12 kişi ölmekte ve 552 kişi de yaralanmaktadır (3). Motosiklet sürücüleri, otomobil sürücüleri ile karşılaştırıldığında kaza yapma riskleri ve ölümcül yaralanmalara maruz kalma riskleri daha yüksek bulunmaktadır (4-6). Motosiklet ile yapılan yolculuklarda ciddi şekilde yaralanma riski otomobil yolları ile karşılaştırıldığında 10 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir (7).

Günümüzde sağlık harcamaları devletler üzerinde ciddi bir mali yük oluşturmaktadır. Motosiklet sürücülerinin karıştığı kazaların ciddi yaralanmalar oluşturması sonucu hastaların tedavi ve rehabilitasyon süreçleri düşünüldüğünde sağlık harcamaları ciddi olarak artmakta ve motor kazalarına olan ilgiyi arttırmaktadır.

Motosiklet kazalarının neden olduğu sakatlıkların topluma maliyeti yüksektir. Bunun sebebi de uygulanan tedavi ya da hastanede kalış süreleri değildir. Uygulanan rehabilitasyon, fiziksel ve davranışsal kötü sonuçlar, hastanın duyduğu acı ve zorluklar da maliyetin artmasına katkıda bulunur (8). Tüm bu olumsuz sonuçlar düşünüldüğünde motosiklet kazalarının önlenmesi önemli bir hedef olmaktadır.

Yaralanmadan korunmada en etkili yöntemin pasif stratejiler olduğu düşünülmür (9). Bu stratejilerle risk altındaki bireylerin korunmasında sürekliliğe ve aktif birlikteliğe gereksinim duyulmaz (10). Bu yüzden motosiklet sürücülerinde yaralanma riskinin azaltmak amacıyla; motosiklet koruyucu aparatların kullanımının yaygınlaştırılması, sürücünün eğitim düzeyinin yükseltilmesi, sürücü belgesi ile motosiklet kullanımının yaygınlaştırılması ve motosiklet kullanımına uygun yolların yapılması gerekmektedir. Tüm bu önlemler düşünüldüğünde motosiklet sürücüleri ciddi yaralanmalara karşı halen savunmasızdır ve günlük hayatımızda motosiklet kazaları her geçen gün karşımıza daha sık çıkmaktadır.

Bu çalışmada Ortopedi ve Travmatoloji acil polikliniğine Temmuz 2008 ve Ocak 2011 tarihleri arasında motosiklet kazası sonrasında başvuran 49 erkek hasta değerlendirildi. Çalışmamızda, hastaların risk faktörlerini ortaya koyarak kazaların önlenmesine ve meydana gelebilecek yaralanmaların ciddiyetinin azaltılmasına katkı sağlamak, yaralanma sonucu yaptığımız tedavileri sunmak amaçlandı.

Yöntemler

15 Temmuz 2008 ve 15 Ocak 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji acil polikliniğine motosiklet kazası sonucu travma nedeniyle başvuran 49 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Her olgu için özel olarak hazırlanmış bir form dolduruldu. Form içeriğinde; yaralının adı ve soyadı, yaş ve cinsiyeti, kaza anında sürücünün kask takıp takmadığı, eğitim düzeyi, sürücü belgesinin olup olmadığı, kazanın tarihi ve oluş şekli, kazazede de saptanan ek patolojiler, yaralılara uygulanan tedaviler ve motor hacmi gibi veriler mevcuttu.

İstatistiksel Analiz

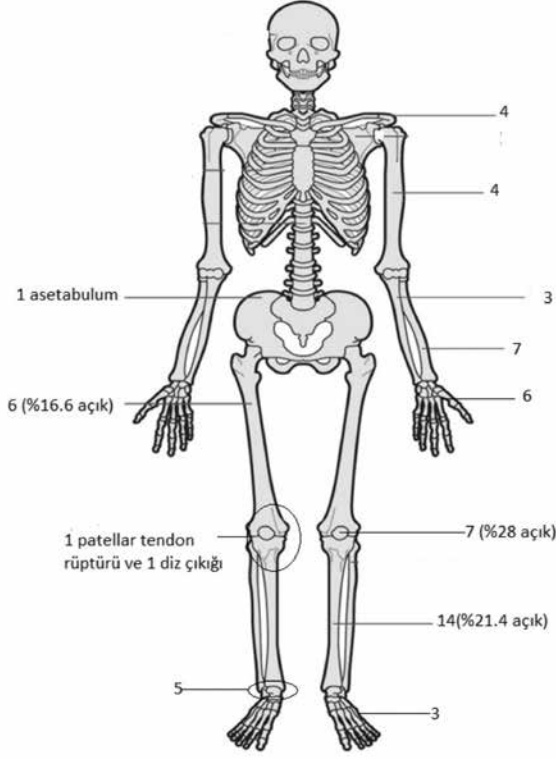
İstatistiksel analizler için Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 and Power Analysis and Sample Size (PASS) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi, Fisher's Exact test ve Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Bulgular

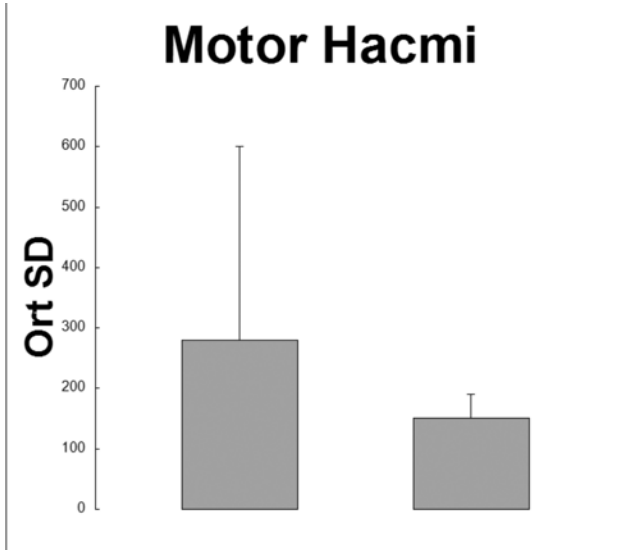
Çalışma 2008 Temmuz ile 2011 Ocak tarihleri arasında Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde motor yaralanması geçiren 49 erkek olgu ile yapıldı. Olguların yaşları 16 ile 50 arasında değişmekte olup, ortalama $28,5 \pm 8,3$ yıldır. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Motor hacimleri 50 cc ile 1500 cc arasında değişmekte olup, ortalama $212,3 \text{ cc} \pm 235,8 \text{ cc}$ ve medyanı 150 cc'dir. Olguların eğitim düzeyleri incelendiğinde; %53,1'i (n=26) ilkökul, %16,3'ü (n=8) ortaokul, %24,5'i (n=12) lise ve %6,1'i (n=3) üniversite mezunudur.

Kaza esnasında olguların %40,8'inde (n=20) sürücü belgesi, %73,5'inde (n=36) kask, %30,6'sında (n=15) mont, %18,4'ünde (n=9) dizlik ve %20,4'ünde (n=10) ayakkabı bulunmaktaydı. Olguların %24,5'inin (n=12) yapmış oldukları kazada ek organ yaralanması bulunmaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların %26,5'inde (n=13) tekli üst ekstremite kırığı, %6,1'inde (n=3) çoklu üst ekstremite kırığı %55,1'inde (n=27) tekli alt ekstremite kırığı, %8,2'sinde (n=4) çoklu alt ekstremite kırığı, %4,1'inde (n=2) alt ve üst ekstremite kırığı birlikte saptandı. Kırık lokalizasyonları Şekil 1'de gösterilmiştir. Olguların %51,0'ına (n=25) konservatif tedavi, %49,0'ına (n=24) ise cerrahi tedavi uygulandı (Şekil 1).



Şekil 1. Kırık yerlerinin iskelet sisteminde temsili, toplam 62 kırık (hasta başı 1,2 kırık)



Şekil 2. Uygulanan tedaviye göre motor hacimlerinin dağılımı

Tanılara göre kaza esnasında olgularda sürücü belgesi, kask, mont, dizlik, ayakkabı gibi koruyucu aparatların görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tanılara göre olgulara verilen tedaviler arasında ve tanılara göre motor hacimleri arasında

Tablo 1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	Min-Max.	Ort±SD
Yaş (yıl)	16-50	28,5±8,3
Motor Hacmi; (Medyan)	50-1500	212,3±235,8 (150)
	n	%
Eğitim Düzeyi	İlkokul	26 53,1
	Ortaokul	8 16,3
	Lise	12 24,5
	Üniversite	3 6,1
Koruyucu Sürücü Aparatları	Sürücü Belgesi	20 40,8
	Kask	36 73,5
	Mont	15 30,6
	Dizlik	9 18,4
	Ayakkabı	10 20,4
Tedavi	Konservatif	25 51,0
	Cerrahi	24 49,0

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tanılara göre değerlendirmeler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Uygulanan tedaviye göre motor hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; cerrahi yöntem uygulanan olguların motor hacimleri, konservatif tedavi uygulananlardan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p<0,05$). Uygulanan tedaviye göre motor hacimleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Eğitim düzeylerine göre olguların sürücü belgesi bulundurma, kask, mont, dizlik ve ayakkabı kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Lise ve üniversite mezunu olgularda; sürücü belgesi bulundurma, kask, mont, dizlik ve ayakkabı kullanımı ilkökul ve ortaokul mezunu olgulardan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı.

Tartışma

Motosiklet sürücüleri kazaya karışma riskleri en yüksek olan motorlu taşıt sürücüleridir. Bu kazaların; motosiklet ilişkili nedenleri, sürücü ve kullanılan yol gibi birçok sebebi vardır (4,6,10). Gelişmekte olan ülkelerde motosiklet yaralanmaları mevcut motosiklet kazalarından daha az sayıda bildirilmektedir. Tüm dünyada trafik kazalarına bağlı yaralanmalar morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve mortalitenin %90'dan fazlası gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır (11). Sürücüler sıklıkla güvenlik önlemlerini ihmal ederek diğer motorlu araçlarla yapılan kazalara göre kendilerini yaralanmalara daha açık hale getirirler (12). Bizim çalışmamızda da olguların %73,5'inde

(n=36) kask, %30,6'sında (n=15) mont, %18,4'ünde (n=9) dizlik ve %20,4'ünde (n=10) ayakkabı bulunmaktaydı. Gelişmekte olan ülkelerde kask kullanım oranının düşük olduğu bilinmektedir (13-16). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kask ya da diğer koruyucu aparatların kullanım oranı düşük bulunmuştur. Ancak bu durum; tanılar ve yapılan tedaviler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamaktadır. Bu sonucun ortaya çıkmış olmasında çalışmamızdaki toplam hasta sayısının az olması ya da hastaların yanlış bilgi vermiş olabileceği düşünülebilir.

Motosiklet kullanımının kolay olması ve ulaşımın ucuz bir aracı olmasından dolayı motosiklet sürücülerinin büyük çoğunluğu genç erişkinlerdir (17). Ayrıca trafik kazalarında genç yaştaki insanların kaza yapma risklerinin daha yüksek olduğu bilinen bir gerçektir (18). Bunun sebebi olarak genç nüfusun risk alma eğilimleri ve yeterli sürücü tecrübesinin olmaması gösterilebilir (17,19-21). Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması 28,5±8,3 olarak bulunmuş olup bu yaş dağılımı literatür ile uyumludur. Çalışmamız cinsiyet açısından değerlendirildiğinde hastaların tamamını erkekler oluşturmaktadır. Birçok çalışmada motosiklet kazalarında cinsiyet dağılımlarına bakıldığında erkek cinsiyetin belirgin üstünlüğü görülmektedir (18,22-24). Bu ise kadınların sosyoekonomik ve kültürel açıdan motosiklet kullanım sürelerinin daha az olması ve kadın cinsiyetin kullandığı motosiklet hacimlerinin daha küçük olması ile açıklanabilir.

Literatüre bakıldığında motosiklet motor hacim büyüklüğü; kaza riskini arttıran, kazazedenin morbidite ve mortalitesini artmasına neden olan önemli bir faktör olarak vurgulanmıştır (25,26). Son 10 yılda ölümcül kazalarda büyük hacimli motosikletlerin yüksek oranda görüldüğü ortaya çıkmış olup ortalama motor hacmi 1993'te 820 cm³ iken 2002'de 999 cm³'e yükselmiştir (27). Bizim çalışmamızda da hastalara uygulanan tedaviler irdelendiğinde motor hacimleri büyük olan olguların

daha fazla cerrahi müdahale ile tedavi edildiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Yılda 20 milyon ile 50 milyon insanın trafik kazalarında yaralandığı bilinmekte olup bu ciddi yaralanmaların birçoğu uzun kemik kırıklarını içermektedir (28). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında motosiklet yaralanmalarına bağlı tahmini hastaneye başvuru sayısı 30,505 olup bu yaralanmalarla ilişkili hastane yatışlarının tahmini masrafı 841 milyon Amerikan dolarıdır. Motosiklet yaralanması nedeni hastaneye yatışlar içerisinde ilk sırayı alt ekstremitte kırıkları (%29,4) almakta olup bunu üst ekstremitte kırıkları (%13,1) ve intrakraniyel yaralanmalar (%12,3) takip etmektedir (29). Benzer şekilde Kömürcü ve ark.'nın yaptığı çalışmada da alt ekstremitte kırıkları oranı %54,8, üst ekstremitte kırıkları %35,5 olarak tespit edilmiştir (23). Pedro ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise alt ekstremitte kırıkları %53,9, üst ekstremitte kırıkları %41,1 olarak tespit edilmiştir (30). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %55,1'inde (n=27) tekli alt ekstremitte kırığı %26,5'inde (n=13) tekli üst ekstremitte kırığı, %8,2'sinde (n=4) çoklu alt ekstremitte kırığı, %6,1'inde (n=3) çoklu üst ekstremitte kırığı, %4,1'inde (n=2) alt ve üst ekstremitte kırığı birlikte saptandı.

Güçlendirilmiş ayakkabı ve bacak koruması da içeren koruyucu giysiler özellikle yumuşak dokularda olmak üzere yaralanan uzuv oranını azaltmaktadır (31,32). Yatarak tedavi edilen hastalarda koruyucu aparat kullanılmama oranının %72-%75 arasında olduğu doğrulanmıştır (33). Bizim çalışmamızda hastaların %24,4'ü herhangi bir koruyucu aparat kullanmamasına rağmen, koruyucu aparat kullanmamanın kırık tipi ya da uygulanan tedavi şekli ile ilgili herhangi bir ilişkisine rastlamadık.

Farklı tip yaralanmalar ve diğer sağlık verileri ile ilgili çalışmalarda da gösterildiği gibi yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olmanın yaralanmalara karşı koruyucu faktör olduğu bildirilmiştir (34-36). Yüksek sosyoekonomik

Tablo 2. Tanılara göre değerlendirmeler

		Tanı		p
		Alt Ekstremitte (n=30) n (%)	Üst Ekstremitte (n=16) n (%)	
Koruyucu Sürücü Aparatları	Kask	22 (%73,3)	11 (%68,8)	b0,744
	Mont	9 (%30,0)	5 (%31,3)	b1,000
	Dizlik	6 (%20,0)	3 (%18,8)	b1,000
	Ayakkabı	7 (%23,3)	3 (%18,8)	b1,000
Tedavi	Cerrahi	16 (%53,3)	6 (%37,5)	a0,475
	Konservatif	14 (%46,7)	10 (%62,5)	
		Ort ± SD (Medyan)	Ort ± SD (Medyan)	
Motor Hacmi		162,50±51,17 (150)	320,31±392,66 (150)	d0,541

düzele sahip kişilerin, daha güvenli sürücü davranışına sahip olmalarının yanında kazaya karışma ya da yaralanma risklerinin düşük olmasının sebebi daha iyi sürücü eğitimine sahip olmaları ve motorlu taşıtlara olan yatkınlıkları gösterilebilir (8). Bizim çalışmamızda da lise ve üniversite mezunu olgularda sürücü belgesi bulundurma, kask, mont, dizlik ve ayakkabı kullanımı; ilkökul ve ortaokul mezunu olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.

Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olması ayrıca katılımcı sayısının kısıtlılığı bu çalışmanın zayıf yönleri olarak gösterilebilir.

Sonuç

Belirgin şekilde morbiditeye ve maddi kayıplara sebep olan motosiklet kazalarını önleyici tedbirler alınması gerekmektedir. Daha iyi bir sürücü eğitimi alınması için çalışmalar yapılmalı ve koruyucu aparat kullanımı özendirilmeli ve yasal bir düzenleme getirilmelidir. Motosiklet sürücülerinin kaza yapma risklerini en aza indirmek için trafik ekiplerince sıkı kontrol yapılmalıdır. Motosiklet kazaları bir bütün olarak ele alınmalı motosiklet sürücü eğitiminin iyileştirilmesi, yol şartlarının düzeltilmesi, koruyucu aparatların kullanımının yaygınlaştırılması ve bu konuda denetiminin yapılması ile motosiklet kazalarının neden olduğu kayıpların önlenebileceği inancındayız.

Kaynaklar

- Baker SP, O' Neill B, Ginsburg MJ, Li G. The Injury Fact Book. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1992.
- Peden M, Scurfield R, Sleet D. World Report on Road Traffic Injury Prevention. World Health Organization. Available from: http://www.cdr.who.int/violence_injury_prevention/publications/road_traffic/world_report/intro.pdf. Accessed June 13, 2012.
- Coğrafi Bilgi Sistemleri Kullanılarak Trafik Kazalarının Zamansal ve Mekansal Analizi. Emniyet Genel Müdürlüğü Trafik Hizmetleri Başkanlığı Web sitesi. Available from: <http://www.trafik.gov.tr/Sayfalar/TercumaBasimYaptirilenYayinlar.aspx>. Accessed 2012.
- Arizona Traffic 2012 Accident Summary, Arizona Department of Transportation, 1984; 23-7.
- Cookro DV. Motorcycle safety: An epidemiological view. *Ariz Med* 1979;36:605-7.
- Luna GK, Maier RV, Sowder L, Copass MK, Oreskovich MR. The influence of ethanol intoxication on outcome of injured motorcyclist. *J Trauma* 1984;24:695-700.
- Aare M, von Holst H. Injuries from motorcycle and moped crashes in Sweden from 1987 to 1999. *Inj Control Saf Promot* 2003;10:131-8.
- Zambon F, Hasselberg M. Factors affecting the severity of injuries among young motorcyclists a Swedish nationwide cohort study. *Traffic Inj Prev* 2006;7:143-9.
- Haddon W Jr. Advances in epidemiology of injuries as a basis for public policy. *Public Health Reports* 1980;95:411-21.
- Masten SV, Peck RC. Problem driver remediation A meta-analysis of the driver improvement literature. *Journal of Safety Research* 2004;35:403-25.
- Peden M, McGee K, Sharma G. The Injury Chart Book: A graphical overview of the global burden of injuries. Geneva: World Health Organization; 2002.
- Oluwadiya KS, Oginni IM, Olasinde AA. Motorcycle limb injuries in a developing country. *West Afr J Med* 2004;23:42-6.
- Odelowo EO. Pattern of trauma resulting from motorcycle accidents in Nigerians. *Afr J Med Med Sci* 1994;23:109-12.
- Adegbehingbe BO, Oluwadiya KS, Adegbehingbe OO. Motorcycle associated ocular injuries in Ile-Ife, Nigeria. *African Journal of Trauma* 2004;2:35-9.
- Umebese PF, Okukpo SU. Motorcycle accidents in a Nigerian university campus. *Nig J Clin Pract* 2001;4:33-6.
- Macleod JB, Digiacomio JC, Tinkoff G. An Evidence-Based Review Helmet Efficacy to Reduce Head Injury and Mortality in Motorcycle Crashes EAST Practice Management Guidelines. *The Journal of Trauma* 2010;69:1101-11.
- Reeder AI, Chalmers DJ, Langley JD. Rider training, reasons for riding, and the social context of riding among young on road motorcyclists in New Zealand. *Aust N Z J Public Health* 1996;20:369-74.
- Silva DW, Andrade SM, Soares DA, Soares DF, Mathias TA. Work proşle and tra c accidents among motorcycle couriers in two medium-sized cities in the State of Paraná, Brazil. *Cadernos de Saude Publica* 2008;24:2643-52.
- Andrade SM, Jorge MH. Characteristics of the victims of traffic accidents in a city of the southern region of Brazil *Revista de Saude Publica* 2000;34:149-56.
- Da Silva DW, De Andrade SM, Soares DF, Mathias TA, Matsuo T, de Souza RK. Factors associated with road accidents among Brazilian Motorcycle couriers. *Scientific World Journal* 2012;2012:605480. doi: 10.1100/2012/605480.
- Mullin B, Jackson R, Langley J, Norton R. Increasing age and experience: are both protective against motorcycle injury? A case-control study. *Inj Prev* 2000;6:32-5.
- Çetinus E, Ekerbiçer H. Antakya ili Kırıkhan ilçesindeki motosiklet kazalarının analizi. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi* 2000;6:216-21.
- Kömürçü E, Arık K, Gölge UH, Nusran G, Kurt T. Aksaray ilinde Meydana Gelen Motosiklet Kazalarına Bağlı Kas İskelet Sistemi Yaralanmaları. *Türkiye Acil Tıp Dergisi Tr J Emerg Med* 2013;13:19-24.
- Dischinger PC, Ryb GE, Ho SM, Braver ER. Injury Patterns and Severity Among hospitalized Motorcyclist A Comparison of Younger and Older Riders. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med* 2006;50:237-49.
- Wick M, Müller EJ, Ekkernkamp A, Muhr G. The motorcyclist Easy rider or easy victim An analysis of motorcycle accident in Germany. *Am J Emerg Med* 1998;16:320-3.
- Bradbury A, Robertson C. Pattern and severity of injury sustained by motorcyclists in road traffic accidents in Edinburg Scotland. *Health Bull (Edinb)* 1993;51:86-91.
- U.S. Department of Transportation National Highway Traffic Safety . Traffic safety facts 2003 data motorcycles, Administration 2003. Available from: [URL:http://www.nrd.nhtsa.dot.gov/pdf/nrd-30/NCSA/TSF2003/809764.pdf](http://www.nrd.nhtsa.dot.gov/pdf/nrd-30/NCSA/TSF2003/809764.pdf). Accessed 2003.
- Mathers CD, Lopez AD, Murray CJ. The burden of disease and mortality by condition data, methods, and results for 2001. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ, editors. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 45-93.

29. Coben JH, Steiner CA, Owens P. Motorcycle related hospitalizations in the United States in 2001. *Am J Prev Med* 2001;27:355-62.
30. Debieux P, Chertman C, Salomao N, Dobashi Zerd. Muscoletal Injuries in Motorcycle Accidents. *Acta Ortop Bras* 2010;18:353-6.
31. Craig GR, Sleet R, Wood SK. Lower limb injuries in motorcycle accidents. *Injury* 1983;15:163-6.
32. Haddon W Jr. Energy damage and the ten countermeasure strategies. *J.Trauma* 1973;13:321-31.
33. Richter M, Otte D, Jahanyar K, Blauth M. Upper extremity fractures in restrained front - seat occupants. *J Trauma* 2000;48:907-12.
34. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The global burden of injuries. *Am J Public Health* 2000;90:523-6.
35. Cubbin C, Smith GS. Socioeconomic inequalities in injury critical issues in design and analysis. *Annu Rev Public Health* 2002;23:349-75.
36. Laşamme L. Social inequality in injury risk. In: Hj.Brolins, editor. *Knowledge accumulated and strategies for the future*. Swedish National Institute of Public Health; 1998. p. 33.



Laparoskopik Parsiyel Nefrektominin 4 cm Üzerindeki Böbrek Tümörlerinde Etkinliği ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

Efficiency and Reliability of Laparoscopic Partial Nephrectomy for Renal Tumors Larger than 4 cm

Faruk Özgör, Murat Binbay, Abdülmuttalip Şimşek, Mehmet Fatih Akbulut, Onur Küçüktopçu, Ömer Sarılar, Özgü Aydoğdu, Zafer Gökhan Gürbüz, Ahmet Yalçın Berberoğlu, Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Laparoskopik parsiyel nefrektominin, 4 cm'nin üzerindeki böbrek tümörlerinde güvenilirliğinin ve etkinliğinin değerlendirilmesi.

Yöntemler: Kliniğimizde, Mayıs 2009 ve Haziran 2013 tarihleri arasında laparoskopik parsiyel nefrektomi uyguladığımız hastaların dosyalarını geriye dönük olarak gözden geçirdik. Hastalar tümör boyutuna göre iki gruba dağıtıldı. Tümör boyutu <4 cm ve >4 cm olanlar sırasıyla grup 1 (n=45) ve grup 2 (n=20) olarak ayrıldı. Demografik veriler, operatif ve operasyon sonrası parametreler iki grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca histopatolojik inceleme ve cerrahi sınır durumu değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 59,2±10,9 (dağılım: 26-81) yıl olarak saptandı. Ortalama tümör boyutu ve ortalama RENAL nefrometri skoru grup 2'de, grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Ortalama operasyon ve sıcak iskemik süresi iki grup arasında benzerdi fakat tahmini kanama miktarı ve kan tranfüzyonu ihtiyacı grup 2'de anlamlı olarak yüksekti. Açık cerrahiye geçiş grup 2'de iki hastada, grup 1'de ise bir hastada meydana geldi. Kontrol edilemeyen kanama nedeniyle grup 2'de bir hastaya radikal nefrektomi yapıldı. Gruplar arasında operasyon öncesi ve operasyon sonrası 3. ayda bakılan kreatinin değerleri arasında fark bulunmadı. Cerrahi sınır pozitifliği sırasıyla grup 1'de %0 iken, grup 2'de %5 olarak bulundu.

Sonuç: Laparoskopik parsiyel nefrektomi böbrek tümörleri için kabul edilebilir onkolojik sonuçları ile beraber etkin ve uygulanabilir bir yöntemdir. Bununla beraber >4'den büyük tümörlerde kan transfüzyon oranı ve pelvikaliksiyel sistem tamir ihtiyacı daha fazladır. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 30-5)

Anahtar Sözcükler: Böbrek tümörü, parsiyel nefrektomi, RCC

Abstract

Aim: To evaluate safety and efficiency of laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm.

Methods: We retrospectively evaluated the medical records of 65 patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy between May 2009 and June 2013 in our clinic. The patients were divided into two groups according to tumor size. Patients with a tumor <4 cm and >4 cm were included in group 1 (n=45) and group 2 (n=20), respectively. Demographic, perioperative and postoperative parameters were compared between the groups. Histopathological examination and surgical margin status were also evaluated.

Results: The mean age of the patients was 59.2±10.9 (range: 26-81) years. The mean tumor size and the mean RENAL nephrometry score were significantly higher in group 2 than in group 1. The mean operation time and warm ischemia time were similar between groups but estimated blood loss and transfusion requirement were significantly higher in group 2. Conversion to open surgery was seen two patients in group 2 and one patient in group 1. Only one patient underwent radical nephrectomy for uncontrolled bleeding in group 2. There was no difference in preoperative and 3-month postoperative serum creatinine levels between the groups. The incidence of positive surgical margin was 0% and 5% in group 1 and group 2, respectively.

Conclusion: Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors is an effective and feasible procedure with acceptable oncologic results. However, transfusion rate and requirement of pelviciceal system repair were more common in patients with tumor >4 cm. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53:30-5)

Key Words: Kidney tumor, partial nephrectomy, RCC

Giriş

Böbrek hücreli kanser (BHK) üriner sistem tümörleri içinde en öldürücü olanıdır ve son 30 yıl içinde insidansları artarak %2,3'ten %4,3'e çıkmıştır (1). Görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasıyla beraber böbrek içinde sınırlı, metastatik olmayan, rastlantısal olarak saptanan BHK'lı hasta sayısı artmaktadır (2,3). Ayrıca görüntüleme yöntemlerinde BHK tanısı konulan 4 cm'den küçük böbrek kitlelerinin, histopatolojik incelemelerde %25'e varan oranda benign karakterli olduğu saptanmıştır (4). Tüm bu bilgilerin ışığında böbrekte saptanan küçük boyutlu kitlelerde nefron koruyucu cerrahi önemli bir seçenek haline gelmiştir.

Laparoskopik enstrümanların gelişmesi ve cerrahi tecrübenin artması ile beraber böbrek tümörü için ilk laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) 1993 yılında Winfield ve ark. tarafından yapılmıştır (5). Lane ve ark. 2007 yılında yayınladıkları LPN olan 37 böbrek tümürlü hastanın 5 yıllık takiplerini içeren çalışmada BHK'ye bağlı ölüm bildirmemişlerdir (6). Yine Gill ve Aron literatürde 10 yıllık LPN deneyimini gözden geçirmişler ve LPN'nin açık cerrahiye göre daha az kan kaybı, daha çabuk iyileşme ve benzer onkolojik sonuçlara sahip olduğunu bulmuşlardır (7). Bu başarıların bir sonucu olarak LPN teknik olarak zor bir ameliyat olarak kabul edilmekle beraber böbrekte saptanan daha büyük boyutlu kitlelere uygulanmaya başlanmıştır (8,9).

Bu çalışmada LPN'nin >4 cm'den büyük BHK'lerde etkinliği ve güvenilirliğini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Kliniğimizde Mayıs 2009- Haziran 2013 tarihleri arasında yapılan LPN olgularının verileri geriye dönük olarak incelendi. Operasyonların tümü üç farklı cerrah tarafından uygulandı. Bu dönem içinde açık parsiyel nefrektomi olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Hastaların başvuru anındaki şikayetleri ve operasyon tarihindeki yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksleri, ek hastalıkları, Amerikan Anestezi Derneği skorlamaları kaydedildi. Böbrek kitlelerinin tamamı kontrastlı tüm batin tomografi yada kontrastlı tüm batin manyetik rezonans (kreatinin yüksek olduğu ya da kontrast madde allerjisinin olduğu durumlarda) yöntemleri ile değerlendirildi. Tümör boyutu hesaplanırken, görüntüleme yöntemlerin de tümörün en uzun çapı esas alındı. Ayrıca tüm hastaların RENAL nefrometri skorları hesaplandı. Tüm hastaların işlem öncesi aydınlatılmış onamları alındı.

Cerrahi Teknik

Operasyonların tümü transperitoneal yöntem ile 3 gerektiği durumlarda 4 trokar ile gerçekleştirildi. Tümörü tam olarak ortaya koymak için böbrek tamamen serbestleştirildi ve böbrek hilusu ortaya konduktan sonra

vasküler kontrol için damar askıları kullanıldı. Renal parankim tümör sınırından en az 0,5 cm uzak olacak şekilde elektrokoter ile işaretlendi. Vasküler yapıların klemplenmesinin ardından tümör soğuk makas ile kesildi. Pelvikaliksiyel sisteme girildiği durumlarda ilk olarak pelvikaliksiyel sistem onarımı yapıldı. Sonrasında renal parankim çift kat olarak emilebilir dikişler ile kapatıldı.

Hastaların tamamı, kitlenin en uzun boyutu 4 cm'den büyük (grup 2) ve 4 cm'den küçük (grup 1-kontrol grubu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Operasyon sırasında meydana gelen tahmini kanama, kan transfüzyon ihtiyacı, sıcak iskemi süresi, operasyon süresi, toplayıcı sistem tamir ihtiyacı gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca gruplar komplikasyonlar, radikal nefrektomi ve açık operasyona geçiş açısından karşılaştırıldı.

Her iki grup erken dönem komplikasyonlar, operasyonun erken dönem kreatinin düzeyine etkisi ve tümörün histopatolojik değerlendirmeleri açısından incelendi. Erken dönem komplikasyonlar hastanede kalış süresince meydana gelen komplikasyonlar olarak değerlendirildi. Operasyon sonrasında kanama; anjiyoembolizasyon ve tekrar operasyon ihtiyacı olarak kabul edildi. Ayrıca pelvikaliksiyel sistemden idrar kaçığı uzamış drenajın olduğu durumlarda, drenaj kreatinin gönderilerek kontrol edildi. Böbrek fonksiyonları operasyon sonrası 3. ayda bakılan kreatinin düzeyleri esas alınarak değerlendirildi. Tümörlerin patolojik incelemeleri ve cerrahi sınır pozitiflikleri not alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 yazılımı kullanıldı. Nicel değerlerin ortalamalarının karşılaştırmasında Kolmogorov-Smirnov homojenite testi yapıldı. Heterojen dağılım gösteren özelliklerin karşılaştırmalarında ise non parametrik test olan Mann Whitney U testi kullanıldı. Homojen dağılım gösteren özelliklerin ortalamalarının karşılaştırmasında Student T testi kullanıldı. Ortalama takip süresi, operasyon öncesi kreatinin değeri, hemoglobin düşüşü, operasyon sonrası üçüncü ay kreatinin değeri, operasyon sırasında hesaplanan kanama miktarı ve iskemi süresi değerlerinin gruplar arasında karşılaştırmalarında bu özellikler heterojen dağılım gösterdiğinden Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Toplam 65 hastanın tümör boyutu 4 cm'den küçük olan 45 tanesi grup 1, tümör boyutu 4 cm'den büyük olan 20 tanesi ise grup 2 olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Ortalama yaş toplamda 59,2+10,9 (dağılım: 26-81) yıl olup iki grup arasında benzerdi (p=304). Her iki grup başvuru anındaki şikayet, ortalama BMI, cinsiyet ve ASA skorları açısından anlamlı farklılık taşımıyordu. Yan ağrısı (%47,7) ve hematüri (%10,8) en sık rastlanılan şikayetler olarak tespit edilirken

hastaların önemli bir kısmı (%36,9) rutin kontrolleri ya da başka bir sebepten dolayı araştırılırken tanı aldı.

Grup 1'de iki hasta (%4,4), grup 2'de üç hasta (%15) olmak üzere toplamda beş hastanın (%7,7) soliter böbreği mevcuttu. Gruplar arasında tümörün tespit edildiği taraf ve böbrek lokalizasyonu arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,678$ ve $p=0,191$). En sık alt böbrek kutubundan kaynaklanan kitlelere (%50,8) LPN uygulandı. Ortalama böbrek tümörü boyutu ve RENAL nefrometri skoru grup

2'de $48,7\pm 12,4$ mm ve $7,5\pm 1,7$, grup 1'de ise $30,6\pm 6,9$ mm ve $5\pm 1,5$ olup, grup 2'de grup 1'e göre her iki değerde anlamlı olarak yüksek olarak hesaplandı ($p=0,001$). Hastaların demografik özellikleri ve böbrek kitlelerinin özellikleri Tablo 1'de özetlemiştir.

Her iki grup arasında operasyon süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,297$). Sıcak iskemik süresi grup 2'de ($21,6\pm 3,77$ dk.) grup 1'e ($18,27\pm 7,34$ dk.) göre uzun olarak hesaplanmasına rağmen fark istatistiksel olarak

Tablo 1. Hastaların operasyon öncesi demografik özellikleri

	Toplam	Grup 1 (<=4 cm)	Grup 2 (>4 cm)	p değeri
Hasta sayısı	65	45	20	-
Ortalama yaş (yıl)	59,2±10,9 (26-81)	60,1±10,5	57,1±11,7	0,304
Ortalama beden kitle indeksi (kg/m ²)	24,88±3 (20-35)	25,1±3	24,4±3	0,404
Cinsiyet				0,476
Erkek	38	25	13	
Kadın	27	20	7	
ASA skoru ≥3 olan hasta	5 (%7,70)	3 (%6,7)	2 (%10)	0,642
Tümör tarafı				0,678
Sağ	30	20	10	
Sol	35	25	10	
Tümör boyut (mm)	36,2±12,2	30,6±6,9	48,7±12,4	0,001
Tek böbrekli hasta	5 (%7,7)	2 (%4,4)	3 (%15)	0,14
Tümör yerleşimi				0,191
Alt	33 (%50,8)	26 (%57,8)	7 (%35)	
Orta	24 (%36,9)	15 (%33,3)	9 (%45)	
Üst	8 (%12,3)	4 (%8,9)	4 (%20)	
RENAL nefrometri skoru	5,82±1,93	5±1,5	7,5±1,7	0,001
Başvuru şikayeti				0,099
Ağrı	31 (%47,7)	24 (%53,3)	7 (%35)	
Halsizlik	1 (%1,5)	1 (%2,2)	0 (%0)	
Hematüri	7 (%10,8)	2 (%4,4)	5 (%25)	
Kilo kaybı	2 (%3,1)	2 (%4,4)	0 (%0)	
Kontrol amaçlı muayene	24 (%36,9)	16 (%35,6)	8 (%40)	

mm: milimetre, ASA: American society of anesthesiologists

anlamli değildi ($p=0,60$). Ortalama tahmini kan kaybı ve ortalama kan transfüzyonu oranları grup 2'de, grup 1'e göre anlamli olarak fazlaydı ($p=0,018$ ve $p=0,014$) (Tablo 2). Grup 2'de pelvikaliksiyel sistem tamiri yapılan hasta sayısı anlamli olarak daha fazla saptandı ($p=0,01$). Grup 2'de iki hastada kontrol edilemeyen kanama nedeniyle açık operasyona geçildi. Bir hastaya radikal nefrektomi yapılırken, diğer hasta açık cerrahi ile kanama kontrolü yapıldı. Grup 1'de ise bir hastada teknik zorluk nedeniyle açık operasyona geçildi.

Hastaların operasyon sonrası hastanede kalış süreleri incelendiğinde böbrek tümörü boyutu 4 cm'den büyük olan hastalarda hastane kalış süresinin anlamli olarak uzun olduğu görüldü ($p=001$). Operasyon sonrası dönem de hiçbir hasta da pelvikaliksiyel sistemden idrar kaçacağına rastlanmadı. Operasyon sonrası hemaglobin düşüşü grup 2'de daha fazla olmakla beraber, iki grup arasında anlamli farklılık yoktu ($p=0,261$). Hastaların 3 ay kontrol kreatinleri arasında anlamli fark saptanmadı ($p=0,261$).

Böbrek tümörlerinin histopatolojik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Her iki grupta da en sık renal hücreli

karsinoma rastlanırken, anjiomyolipom ve onkositom tanı alan diğer tümör alt tipleri olarak saptanmıştır. Gruplar arasında tümör alt tipleri arasında anlamli fark saptanmamıştır ($p=0,267$). Ortalama takip süresi grup 1'de $20,9\pm 9,4$ ay grup 2'de ise $20,5\pm 10,1$ ay olarak hesaplandı. Cerrahi sınır pozitifliği tümör boyutu 4 cm'den büyük olan grupta bir hasta da saptanmış olup hastaya ek girişim uygulanmamış olup 6 ay takibinde hasta da lokal nüks ya da metastaza dair bulguya rastlanmamıştır.

Tartışma

Böbrek tümörü tedavisinde radikal nefrektominin etkinliği kanıtlanmasına rağmen, hastaların uzun dönem takiplerde kronik böbrek yetmezliği ile karşı karşıya kalmaları ürologları nefron koruyucu cerrahiye yöneltmiştir. Patard ve ark. 729 hastalık serilerinde parsiyel nefrektomi uygulama oranı son 20 içerisinde %1,6'dan %19,6'a çıkmıştır. Dört santimetreden küçük böbrek tümörleri için ise bu oran aynı seride %46,9'a ulaşmıştır (10). Lau ve ark. ise 10 yıllık takipler sonucunda radikal nefrektomi uygulanan hastalarda kronik böbrek yetmezliği oranını %12,4, NKC uygulanan hastalarda ise %2,3 olarak

Tablo 2. Grup 1 ve grup 2 arasında operasyon sırasında ve sonrasında incelenen parametreler

	Toplam	Grup 1 (<=4 cm)	Grup 2 (>4 cm)	p değeri
Pre op kreatinin (mg/dl)	1,09±0,34	1,09±0,36	1,11±0,31	0,805
Pre op hemoglobin(mg/dl)	13,21±1,27	13,14±1,22	13,37±1,39	0,505
Hemoglobin düşüşü (mg/dl)	0,98±1,13	0,88±1	1,22±1,39	0,261
Postop 3. ay kreatinin(mg/dl)	1,05±0,31	1,06±0,34	1,03±0,24	0,776
Perop kanama miktarı (ml)	156,32±54,92	145,67±45,52	180,30±66,99	0,018
Transfüzyon gereksinimi	7 (%10,8)	2 (%4,4)	5 (%25)	0,014
Operasyon süresi (dk)	130±29,43	127,44±27,49	135,75±33,41	0,297
İskemi süresi (dk)	19,29±6,61	18,27±7,34	21,6±3,77	0,060
Perop komplikasyon	2 (%3)	0 (%0)	2 (%10)	0,098
Hemostatik ajan kullanımı	33 (%50,8)	21 (%44,6)	12 (%60)	0,316
Açık operasyona geçiş	3 (%4,6)	1 (%2,2)	2 (%10)	0,168
Toplayıcı sistem kapatılması	22 (%33,8)	9 (%20)	13 (%65)	<0,001
Hastanede kalış süresi (gün)	3,15±0,83	2,98±0,54	3,55±1,19	0,010
mg: miligram, dl: desilitre, dk: dakika				

Tablo 3. Hastaların patolojik sonuçları ve cerrahi tümör pozitifliği oranları

Patoloji				0,267
Anjiomyolipom	11 (%16,9)	9 (%20)	2 (%10)	
Onkositom	3 (%4,6)	3 (%6,7)	0 (%0)	
RCC	51 (%78,5)	33 (%73,3)	18 (%90)	
Cerrahi sınır pozitifliği	1 (%1,5)	0 (%0)	1 (%5)	0,131

bulmuşlardır (11). Teknik olarak zor ve tecrübe isteyen bir yöntem olmakla beraber LPN ile, açık cerrahi yöntemin prensiplerine bağlı kalarak daha az morbidite ve benzer onkolojik sonuçlar elde edilmiştir.

Uzamış iskemi süresi, LPN sonrasında azalmış böbrek fonksiyonları ve artmış komplikasyonlarla ilişkilidir. Porpiglia ve ark. iskemi süresinin 30 dakikayı geçtiği 18 hastayı inceledikleri çalışmada, bir senelik takip sonucunda bu hasta grubunda renal fonksiyonların kısmi olarak düzeleceği ve renal disfonksiyon gelişme riskinin arttığını saptamışlardır (12). Thompson ve ark. ise tek böbrekli 362 hastanın açık ve LPN datalarını incelemişler, 25 dakikalık iskemi süresinin böbrek fonksiyonlarını korumak için üst sınır olarak bildirmişlerdir (13). Bizim serimizde ise iskemi süresi grup 1'de $18,27 \pm 7,34$ dk., grup 2'de $21,6 \pm 3,77$ dk. olmak üzere toplamda $19,29 \pm 6,61$ dk. olarak hesaplandı. Tümör tabanının ve parankimin dikilmesi LPN iskemi süresini en çok uzatan faktördür. Biz Rubinstein ve ark. tanımladığı teknik ile Hem-o-Lok klipleri renal parankimden geçtiğimiz dikişlerin sonuna koyarak iskemi süresini azaltmaya çalıştık (14). Hastaların 3. ay kontrol kreatinin değerlerinde preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında artış görülmemesinin en önemli sebebi olarak kısa iskemi süresini görmekteyiz.

Kanamaya bağlı komplikasyonlar LPN sonrasında en sık karşılaşılan komplikasyonlardır ve farklı serilerde %0 ila %20 arasında oranlar verilmiştir (6,7,11,12). Yazarların kanamaya bağlı komplikasyonları değerlendirirken değişik parametreleri göz önüne almalarında bu oranlar arasında farklılıklar oluşmasında etkindir. Richstone ve ark. en az bir ünite kan transfüzyonunu gerektiren kanamayı kanamaya bağlı komplikasyon olarak değerlendiren, Wheat ve ark. ani hemaglobin düşüşüne yol açan kanamayı komplikasyon olarak kabul etmişlerdir (15,16). Biz çalışmamızda ise organ kaybına neden olan ya da açık operasyona geçilmesine yol açan kanamayı komplikasyon olarak kabul ettik. Kan transfüzyonu grup 1'de 2 hastaya (%4,4), grup 2'de 5 hastaya (%25) yapılmasına rağmen kanama nedeniyle sadece grup 2'de bir hastaya laparoskopik radikal nefrektomi yapılmış, bir hastada ise açık operasyona geçilmiştir.

Pelvikaliksiyel sistem yaralanmaları LPN sonrasında sık karşılaşılan diğer bir komplikasyondur. Parsiyel nefrektomi sonrasında üriner fistül gelişimi %2-10 arasında değişmekle beraber serimizdeki hiçbir hasta da uzamış üriner kaçağa rastlanmamıştır (17,18). Grup 2'de pelvikaliksiyel sistem tamiri gereken hasta sayısı daha fazla olmakla beraber, pelvikaliksiyel sistem onarımı yapılan hastalara D-J stent yerleştirilmesinin üriner kaçağı engellediğini düşünmekteyiz.

Parsiyel nefrektomi sonrasında tümör nüksünün önlenmesindeki en önemli basamak kitlenin cerrahi sınırları negatif olacak şekilde çıkarılmasıdır. Operasyon sonrasında pozitif cerrahi sınır oranı %1,8-2,4 arasında değişmektedir.

Birçok yazar güvenli cerrahi sınırın tümör kapsülünün en az 0,5-1,0 cm uzağı olduğunu belirtmişlerdir (9,14,15). Duvdevani ve ark. 301 hastalık çalışmalarında cerrahın çıplak gözle tümörün tamamının çıkarıldığına inanması durumunda tümör tabanından patolojik örnekleme almanın gerekli olmadığını tespit etmişlerdir (19). Tüm bunların yanında LPN sonrasında cerrahi sınır pozitifliğinin ek tedavi ihtiyacına etkisi tartışmalıdır. Permpongkosol ve grubu LPN sonrasında cerrahi sınır pozitif olan hastalarla, cerrahi sınır negatif olan hastaların ortalama 32 aylık takiplerinde benzer onkolojik sonuçlara sahip olduklarını bulmuşlardır (20). Çalışmamızda tümör boyutu 4 cm'den büyük olan hasta grubunda sadece bir hastada operasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliğine rastlanmış olup, hastanın 6. ay takiplerinde tümör nüksüne rastlanmamıştır.

İlk deneyimlerimizi sunduğumuz çalışmamızın önemli eksik noktaları mevcuttur. Retrospektif dizaynı ve sınırlı sayıda hasta içermesi çalışmanın en büyük eksiklerindedir. Diğer taraftan operasyonların standart teknikle yapılmasına karşın farklı cerrahlar tarafından yapılması cerrahın deneyime bağlı olarak incelenen parametreleri etkileyebilir.

Sonuç

Çalışmamız LPN'nin 4 cm'den büyük renal kitlelerde de başarıyla uygulanabileceğini göstermiştir. Buna karşın artan tümör boyutu ile beraber komplikasyon oranlarında artmaktadır. Bununla beraber hasta sayısı fazla, prospektif, randomize çalışmalarla sonuçlarımızın desteklenmesi gerekmektedir.

Yazımızda çıkar çatışması yoktur ve hiçbir kurum yada satıştan maddi destek alınmamıştır.

Çalışmamızın retrospektif yapısından dolayı etik kurul onayına gerek duyulmamıştır.

Kaynaklar

1. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178:41-6.
2. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence, and TNM staging. *J Urol* 1999;162:1930-3.
3. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumours based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;171:2181-5.
4. Kim SH, Lee SE, Hong SK, et al. Incidence and risk factors of chronic kidney disease in korean patients with t1a renal cell carcinoma before and after radical or partial nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:1243-8.
5. Winfield HN, Donovan JF, Godet AS, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for benign disease. *J Endourol* 1993;7:521-6.
6. Lane BR, Gill IS. 5-year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2007;177:70-4.
7. Aron M, Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours part 1: laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2007;51:337-46.

8. Lifshitz DA, Shikanov SA, Deklaj T, Katz MH, Zorn KC, Shalhav AL. Laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm: a comparative study. *J Endourol* 2010;24:49-55.
9. Volpe A, Amparore D, Mottrie A. Treatment outcomes of partial nephrectomy for T1b tumours. *Curr Opin Urol* 2013;23:403-10.
10. Patard JJ, Tazi H, Bensalah K, et al. The changing evolution of renal tumours: a single centre experience over a two-decade period. *Eur Urol* 2004;45:490-4.
11. Lau KW, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1236-42.
12. Porpiglia F, Renard J, Billia M, Morra I, Terrone C, Scarpa RM. Biological glues and collagen fleece for haemostasis during laparoscopic partial nephrectomy: technique and results of prospective study. *J Endourol* 2007;21:423-8.
13. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010;58:340-5.
14. Rubinstein M, Colombo JR Jr, Finelli A, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy for cancer: techniques and outcomes. *Int Braz J Urol* 2005;31:100-4.
15. Richstone L, Montag S, Ost MC, et al. Predictors of hemorrhage after laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2011;77:88-91.
16. Wheat JC, Roberts WW, Hollenbeck BK, Wolf Jr JS, Weizer AZ. Complications of laparoscopic partial nephrectomy. *Urol Oncol* 2013;31:57-62.
17. Meeks JJ, Smith ND, Lesani OA, Nadler RB. Percutaneous endoscopic management of persistent urine leak after partial nephrectomy. *J Endourol* 2008;22:485-8.
18. French DB, Marcovich R. Fibrin sealant for retrograde ureteroscopic closure of urine leak after partial nephrectomy. *Urology* 2006;67:1085.
19. Duvdevani M, Alexander K, Mor Y, et al. Is frozen section analysis in nephron sparing surgery necessary? A clinicopathological study of 301 cases. *J Urol* 2005;173:385-7.
20. Permpongkosol S, Colombo JR, Gill IS, Kavoussi LR. Positive surgical parenchymal margin after laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes. *J Urol* 2006;176:2401-4.a



Levator Kas Fonksiyonu Zayıf Gözlerde Frontal Askı Cerrahisi Sonuçlarımız

Results of Frontalis Suspension Surgery in Eyes with Poor Levator Muscle Function

Onur Yaya, Nedime Demir Deveci*, Ayşe Feyza Önder*

Suşehir Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Sivas, Türkiye

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Otolog fasya lata veya silikon çubuk ile yapılan frontal askı cerrahisinin sonuçlarını değerlendirmek.

Yöntemler: Göz kapağında düşüklük yakınması ile başvuran, levator kas fonksiyonunun 5 mm ve daha düşük kaydedildiği olgularda, uygulanan frontal askı cerrahisinin sonuçları ve komplikasyonları retrospektif olarak değerlendirildi. Tek taraflı opere edilen olgularda, kapak aralığında opere edilen taraf ile diğer taraf arasındaki farkın 1 mm'den az olması başarılı, 1-2 mm arasında olması tatminkar, 2 mm'den fazla olması başarısız sonuç olarak değerlendirildi. İki taraflı olgularda üst kapağın, korneayı 3 mm'den daha az örtmesi başarılı, optik aksı kapatmayacak şekilde 3 mm'den fazla örtmesi tatminkar, optik aksı örtmesi ise başarısızlık olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 14 hastanın 17 gözü alındı. Frontal askı cerrahisi materyeli olarak sekiz göze otojen fasya lata, dokuz göze silikon çubuk kullanıldı. Cerrahi girişimler sonrasında yapılan değerlendirmede cerrahi sonuç dokuz gözde başarılı, dört gözde tatminkar, dört gözde ise yetersiz olarak kaydedildi. Postoperatif yetersiz düzeltmenin olduğu dört gözde, ilk 10 gün içinde revizyon yapıldı. Beş gözde punktat keratopati, bir gözde lagoftalmi, bir gözde kapak temporalinde hafif düşüklük, bir gözde üst göz kapağında belirgin ödem komplikasyon olarak kaydedildi, otojen fasya lata uygulanan bir olguda bacaktaki yara yerinde anlamlı ağrı ve diğer bir olguda ise bacakta resütürasyona gerek duyulan yara yeri ayrışması görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda revizyon ve nüks cerrahileri sonunda 17 olgumuzun 13'ünde (%76,47) başarılı, 4'ünde (%23,53) tatminkar sonuca ulaşılmıştır. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 36-40)

Anahtar Sözcükler: Otojen fasya lata, silikon çubuk, frontal askılama, ptozis cerrahisi

Abstract

Aim: To evaluate the results of frontal suspension surgery with autologous fascia lata or silicon rod.

Methods: We retrospectively evaluated the results and the complications of frontalis suspension surgery performed in patients with levator muscle function ≤ 5 mm, who presented with the complaint of ptosis. In patients operated unilaterally, the success of the surgery was graded according the difference between eyelid heights: a difference of <1 mm was considered successful, 1-2 mm - satisfactory, and a difference of >2 mm was accepted as unsuccessful. In those who were operated bilaterally, the success of the surgery was graded according the upper eyelid level: an eyelid level 0-3 mm below the limbus was recorded as successful, >3 mm below the limbus with an open optic axis - satisfactory, and occluded axis was considered unsuccessful.

Results: Seventeen eyes of 14 patients enrolled in the study. Silicon rod was used in 9 eyes and autogenous fascia lata was used in 8 eyes. Surgical outcome was recorded as successful in 9 eyes, as satisfactory in 4 eyes and as unsuccessful in 4 eyes. In eyes with unsuccessful outcome, revision surgery was performed within 10 days after surgery. Punctate keratopathy (5 eyes), lagophthalmos (1 eye), mild undercorrection in the temporal side of the eyelid (1 eye) and severe upper eyelid edema (1 eye) were recorded as complications. One patient who was operated with autologous fascia lata complained of leg pain in donor site and, in one patient, incision dehiscence needed to be repaired.

Conclusion: Surgical success after primary and revision surgeries were rated as successful in 13 of 17 eyes (76.47%) and as satisfactory in 4 of 17 eyes (23.53%). (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53:36-40)

Key Words: Autogenous fascia lata, silicon rod, frontal suspension, ptosis surgery

Giriş

Üst göz kapağının düşüklüğüne ve kapak aralığının daralmasına blefaroptozis (ptozis) denir. Ptozis, oluşturduğu kozmetik sorunlar ve çocuklarda ambliyopi riski nedeniyle tedavisi gereken önemli bir klinik durum olup, tedavi çoğunlukla cerrahi ile sağlanır. Levator kas işlevi iyi olan olgularda levator kas ilerletme veya rezeksiyonu tedavi için yeterli olurken, levator kas işlevi yetersiz olgularda frontal askılama tekniği kullanılmaktadır. Frontal kasa askı cerrahisinde askı materyeli olarak fasya lata kullanılabileceği ilk defa 1909 yılında Payr tarafından bildirilmiştir (1). Fasya lata ile askı cerrahisinin detaylarını Wright 1922 yılında açıklamış, daha sonraları teknik Crawford tarafından modifiye edilmiştir (2-4). 1966 yılında ise Tillett ve Tillett tarafından silikon çubuğun askı materyeli olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (5).

Biz çalışmamızda levator kas fonksiyonunun 5 mm ve daha düşük kaydedildiği olgularda, otojen fasya lata ve silikon çubuk kullanılarak uygulanan frontal askılama cerrahisinin sonuçlarını ve cerrahi sonrası komplikasyonlarını değerlendirdik.

Yöntemler

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'ne Şubat 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında, göz kapağında düşüklük yakınması ile başvuran, 14 hastanın 17 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların detaylı hikayeleri alındıktan sonra rutin göz muayeneleri yapıldı. Bunun yanında göz hareketleri, Bell fenomeni, Marcus-Gunn çene bulgusu, Miyastenia Gravis ve Horner sendromu varlığı araştırıldı. Tüm olgularda Schirmer 1 testi yapıldı. Ptozis miktarı, levator kas fonksiyonu (LF) ve deri kıvrımı yüksekliği ölçüldü. LF 8 mm ve üzerinde iyi, 5-7 mm orta, 4 mm ve altı zayıf olarak değerlendirildi (6). Ptozis derecesi üst göz kapağının limbosa göre seviyesi ve üst göz kapağı kenarı ile pupiller ışık refleksi arası (Margin Reflex Distance=MRD) ölçülerek değerlendirildi. Ptozis; 2 mm'ye kadar hafif, 3 mm'ye kadar orta, 4 mm ve üzeri ağır olarak değerlendirildi (7). Tüm hastalara, uygulanacak cerrahi yöntem ve askı materyelleri hakkında bilgi verildi; "Aydınlatılmış Onam Formu" düzenlendi.

LF 4-5 mm ve daha düşük olgular ile, maksimum levator kas cerrahisine yanıt vermeyen, ileri derece kas dejenerasyonu bulunan olgular çalışma kapsamına alınmıştır.

Askılama materyeli olarak, Bell fenomeninin zayıf olduğu olgular ile, otojen fasya lata alımını kabul etmeyen olgularda silikon çubuk kullanıldı, diğer tüm olgularda otojen fasya lata tercih edildi.

Frontal askı cerrahisi yapılan hastalarda tek taraflı opere edilen kapağın sağlam göz kapağı ile farkının 1 mm'den az olması başarılı, 1-2 mm arasında olması tatminkar, 2

mm'den fazla olması başarısız olarak değerlendirildi. İki taraflı olgularda ise, göz kapağının korneayı üstte 3 mm'den daha az örtmesi başarılı, optik aksı kapatmayacak şekilde 3 mm'den daha fazla örtmesi tatminkar, optik aksı örtmesi ise başarısızlık olarak kabul edildi (8). Frontal askı cerrahileri sonrasında erken dönemde mevcut 3 mm ve üzerindeki rezidü ptozis ilk 10 günde revize edilerek düzeltildi.

Uygulanan Cerrahi Teknik

Cerrahi teknik olarak, silikon çubuk (FCI® S 3.1000 sonda ptozis) ile askılamada Fox-Pentagon tekniği, fasya lata ile askılamada ise Crawford tekniği uygulandı (4,9). Otojen fasya lata alımı genel anestezi altında veya sedasyon eşliğinde femoral blok anestezi eşliğinde yapıldı. Ameliyat sonrası dönemde, topikal antibiyotikli pomad (Okacin® 4*1) ve suni göz yaşı tedavisi (Eyestil® 4*1) uygulandı. Fasya lata alınan olgularda bacak bandajı 24 saat sonra açıldı. Her iki teknikte de kapak cildi sütürleri 7. günde alındı. Fasya lata alınan olgularda ise bacak cildi sütürleri 10. günde alındı.

Bulgular

Çalışmaya frontal askı cerrahisi yapılan 14 hastanın 17 gözü alındı. Hastaların 8'i (%57,14) erkek, 6'sı (%42,86) kadındı. Yaşları 4 ile 70 arasında değişmekte olup, ortalaması 30,35±22,18 idi. Hastaların takip süresi 6 ay ile 28 ay arasında olup, ortalama 10,57±6,40 ay idi.

Frontal askı cerrahileri 11 olguda (%78,58) tek taraflı, 3 olguda (%21,42) bilateral olarak uygulandı. Ptozis etyolojisinde, 9 hastada konjenital ptozis (%64,28), 2'sinde kronik progressif eksternal oftalmopleji (%14,28), 1 hastada konjenital 3. sinir felci (%7,14), 1'inde Miyastenia gravis (%7,14) ve 1 hastada da 3. sinir aberran rejenerasyonu (%7,14) kaydedildi.

LF 8 gözde 5 mm, 3 gözde 4 mm, 2 gözde 3 mm, 3 gözde 2 mm ve altında idi. Aberran 3. sinir rejenerasyonu tanımlı olguda (%5,88) aşağıya bakışta üst kapak retraksiyonu bulunduğu için levator kas fonksiyonu ölçülemedi. Ptozis derecesi 5 gözde orta (%29,41), 12 gözde ağır (%70,59) olarak kaydedildi.

Uygulanan anestezi yöntemi, 7 olguda (%50) genel anestezi, 3 olguda (%21,42) sedasyon eşliğinde femoral blok anestezi, 4 olguda (%28,57) ise lokal anestezi idi.

Frontal askı cerrahisi materyeli olarak sekiz gözde otojen fasya lata (%47,05), dokuz gözde silikon çubuk (%52,95) kullanıldı. Silikon çubuk uygulanan üç olgu (%21,42) ve fasya lata uygulanan üç olgu (%21,42) daha önce ptozis cerrahisi geçirdikleri için nüks olgu kabul edildi, ancak olguların önceki cerrahi notları ve muayene bulgularına ulaşamadı. Frontal askı cerrahileri komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde, ameliyat sonrası beş gözde hafif/orta derecede punktat keratopati (%29,41), bir

gözde lagoftalmi (%5,88), bir gözde kapak temporalinde hafif düşüklük (%5,88), bir gözde üst göz kapağında yoğun ödem (%5,88) görüldü. Silikon çubuk ile bilateral frontal askı cerrahisi yapılan kronik progressif eksternal oftalmoplejili (KPEO) bir olgunun her iki gözünde ameliyat sonrası dönemde yoğun medikal tedaviye rağmen punktat keratopati gelişmesi üzerine, bilateral terapötik kontakt lens uygulandı. Otojen fasya lata uygulanan ve postoperatif dönemde 1 mm lagoftalmi izlenen olguda ise Bell fenomeni mevcut olması ve korneanın açıkta kalmaması nedeniyle suni göz yaşı dışında tedaviye gerek duyulmadı. Korneal ülser gelişimi hiçbir olguda gözlenmedi. Otojen fasya lata ile askı cerrahisi yapılan bir olguda (%14,28) anlamlı bacak ağrısı ve bir olguda (%14,28) ise bacakta yara yerinde resütürasyona gerek duyulan doku ayrışması gelişti.

Cerrahi sonrasında sonuçlarımız değerlendirildiğinde, dokuz gözde (% 52,94) başarılı, dört gözde (%23,52) tatminkar, dört gözde (%23,52) ise yetersiz düzeltme saptandı. Yetersiz düzeltme kabul edilen dört olgunun tümünde otojen fasya lata uygulanmış olup, ameliyat olguların üçü genel anestezi altında, birinde ise sedasyon eşliğinde femoral blok anestezisi altında uygulanmıştı. Postoperatif 3 mm üzeri ptozis, yani yetersiz düzeltme olduğu kabul edilen 4 gözde ilk 10 gün içinde revizyon yapılarak kapak yüksekliği ayarlandı.

Olguların uzun dönem takipleri değerlendirildiğinde; ikisi silikon çubuk, birinde ise otojen fasya lata ile frontal askı uygulanan toplam 3 gözde (%17,64) 10.-12. aylarda gelişen nüks ptozis nedeniyle reoperasyon yapılmış olup, bu olgularda reoperasyon cerrahileri sonrasında başarılı sonuçlar alınmıştır.

Çalışmamıza katılan olguların son kontrollerinde cerrahi sonuç 13 gözde (%76,47) başarılı, 4 gözde ise (%23,53) tatminkar olarak değerlendirilmiştir.

Tartışma

Ptozis cerrahisinde, frontal askılamada birçok materyel kullanılmış, ancak ideal bir askı materyelinde görüş birliği sağlanamamıştır (10,11). Otojen fasya lata, son yıllarda giderek artan sıklıkta askı materyeli olarak tercih edilmektedir (12). Otojen fasya lata, karşılaştırmalı çalışmalarda diğer materyellere göre daha düşük ptozis nüksü ve komplikasyon oranlarına sahip olduğundan askı materyeli olarak sıklıkla tercih edilmektedir (12,13). Ancak, otojen fasya lata ile askı cerrahisinin ana zorlukları, genel anestezi altında ikinci bir cerrahi bölgede çalışmayı gerektirmesi, bacak bölgesinin birçok oftalmolog tarafından iyi bilinmemesi ve ameliyat sonrası yaklaşık 10 gün istirahat edilmesi gerekliliğidir. Otojen fasya lata alımı, bacakta minimal morbiditeye yol açmaktadır. Wheatcroft ve ark. (14) 21 hastada yaptıkları çalışmada 4 hastada (%19) anlamlı yara yeri ağrısı, 3 hastada (%14)

yara yeri iyileşme problemleri, 8 hastada da (%38) yara yerinde skarlaşma ile karşılaşmışlardır. Kashkouli ve ark. 22 hastada uyguladıkları küçük insizyon tekniğinde, fasya lata alınan bölgede ameliyat sırasında hiçbir komplikasyon ile karşılaşmadıklarını, ameliyat sonrası 2 hastada (%9,09) sistemik tedavi gerektiren hafif yara yeri infeksiyonu bulunduğunu ve hastaların tümünde (%100) yara yerinde ağrının 4 güne kadar sürdüğünü bildirmektedirler (15). Bizim çalışmamızda fasya lata alınan 8 olgunun birinde (%14,28) yara yerinde resütürasyona gerek duyulan doku ayrışması, birinde (%14,28) bacakta 5 gün devam eden ağrı ile karşılaşmıştır ve cerrahi yapılan tüm olgularda uzun dönemde yara yerinde minimal skarlaşma dışında morbidite izlenmemiş, hastaların hiçbirisi skar dokusu ile ilgili rahatsızlık belirtmemişlerdir.

Otojen olmayan materyallerin cerrahi sonrası başarı oranlarının düşüklüğü, özellikle izlem süresi uzadıkça başarı oranındaki azalmalar ve gelişen komplikasyonlar dikkate alındığında, frontal askılamada otojen materyallerin öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir (16,17). Otojen fasya lata ile askı cerrahisi sonrası ptozis nüks (yineleme) oranları yayınlar arasında farklılık göstermektedir. Otojen fasya lata uygulanan olgularda ptozis yineleme oranını, Wasserman ve ark. 24 gözden %4,2'sinde, Yüksel ve ark. 46 gözden %8,7'sinde, Guy ve ark. ise 79 gözden %22'sinde olarak bildirilmektedir (10,11,13). Çalışmamızda sekiz gözde otojen fasya lata ile askı cerrahisi yapılmış olup izlem süresi içinde bir gözde (%12,5) ptozis yinelemiştir. Bu oran, olgu sayımız az olmakla birlikte, literatür ile uyumlu olarak gözükmektedir.

Otojen fasya lata ile askı cerrahisinin erken dönem komplikasyonları uygun hasta seçimi ve cerrahi teknik ile minimaldir. Yüksel ve ark.'nın çalışmasında bir gözde (%2,16) erken dönemde açıkta kalma keratopatisi, sekonder iritis ve ön üveit gelişmiş olup medikal tedavi ile tablo gerilemiştir (13). Yoon ve ark.'nın 239 otojen fasya lata cerrahi sonuçlarını değerlendirdikleri serilerinde 13 hastada (%5,4) açıkta kalma keratopatisine, iki hastada (%0,9) alında skarlaşmaya rastlamışlardır (18). Bizim çalışmamızda otojen fasya lata ile askı cerrahisi yapılan sekiz gözün birinde (%12,5) kapak temporalinde revizyon gerektirmeyen minimal düşüklük, bir gözde (%12,5) lagoftalmi, bir gözde ise (%12,5) açıkta kalma keratopatisi gelişmiş olup medikal tedaviye yanıt alınmıştır. Olgularımızın hiçbirinde granülom formasyonuna veya ptozide aşırı düzeltmeye rastlanmamıştır.

Otojen fasya lata ile askı cerrahisi sonrasında çeşitli revizyon oranları belirtilmektedir. Yüksel ve ark.'nın serisinde dört gözde (%8,69) yetersiz düzeltme ameliyat sonrası ilk hafta içinde revize edilmiştir (13). Bilgin ve ark.'nın yaptığı çalışmada 3 mm ve üzerinde rezidü ptozise rastlanmamıştır (19). Bagheri ve ark.'nın otojen fasya lata

cerrahi tekniklerini karşılaştırdığı çalışmada dört gözde (%26,6) mevcut olan az düzeltmenin (1 mm altında) ikinci cerrahi gerektirmediğini belirtmektedirler (20). Bizim çalışmamızda sekiz gözde otojen fasya lata ile askı cerrahisi yapılmış olup, dört gözde (%50) az düzeltme nedeniyle erken dönemde revizyon ihtiyacı doğmuştur. Çalışmamızda erken dönem revizyon oranımız literatüre göre yüksektir. Bu yüksek oranı, olgu sayısının azlığının yanı sıra, genel anestezi altında kapak yüksekliğinin ayarlanmasının zor olmasına bağlamaktayız; zira genel anestezi altında opere edilen dört olgunun üçünde revizyon gerekirken, sedasyon eşliğinde femoral blok anestezisi altında opere edilen dört olgudan ise birinde revizyon gerekmiştir. Sedasyon eşliğinde femoral blok anestezisinin genel anesteziye iyi bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz.

Askı cerrahisinde sentetik materyeller içinde en sık tercih edilen silikon çubuktur. Silikon çubuk kullanımı ile ilgili literatürde sınırlı veri bulunmakta olup, bu yayınlarda ptozis rekürrens oranı %7 ile %44 arasında değişmektedir (11,21). Bu değişkenliğin nedeni farklı izlem süreleri, farklı askı tekniği kullanılması ve hastalar arasındaki tanı çeşitliliği olarak gösterilmektedir. Lamont ve ark.'nın 16 yetişkin hastada (30 göz) yaptıkları çalışmada takiplerde 7 hastada (%23,3) silikon çubuk ayarlanması gerekmiştir (22). Carter ve ark. 61 kapakta silikon çubuk ile askı uyguladıkları serilerinde %7 ptoziste yinleme oranı belirtmektedir (21). Bizim çalışmamızda dokuz göze silikon askı cerrahisi uygulanmış olup, iki gözde (%22,2) silikon çubuk kopması nedeniyle rekürrens gelişmiştir. Cerrahi başarılarımız literatürle uyumludur, ancak literatürle karşılaştırıldığında olgu sayımızın sınırlı olduğunu ve takip süremizin kısa olduğunu belirtmekte fayda görmekteyiz.

Silikon çubuk ile askı cerrahisi sonrası silikonun atılması, enfeksiyon, granülom oluşumu ve açıkta kalma keratopatisi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Lee ve ark.'nın silikon çubuk ile askı yapılan olgularda komplikasyonları değerlendirildiğinde; %8,3 kapak temporalinde düşüklük, %3,3 kapak kıvrım asimetrisi, %3,3 entropiyon, %3,3 kırık ptozisine rastlanmış olup açıkta kalma keratopatisine rastlanmamıştır (23). Lamont ve ark.'nın 10 çocukta (12 göz) silikon askı kullandıkları serilerinde hiçbir olguda granülom ve enfeksiyona rastlanmamış olup, bir kapakta (%8,33) keratopatinin eşlik etmediği lagofthalmusa rastlanmıştır (22). Yine Lamont ve ark.'nın 16 yetişkin hastayı (30 göz) içeren çalışmada altı lagofthalmus (%20) olgusuna rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda silikon çubuk ile askı cerrahilerimizin komplikasyonları değerlendirildiğinde üç hastanın dört gözünde (%44,4) açıkta kalma keratopatisi, bir gözde (%11,1) cerrahi sonrası üst kapakta belirgin ödeme rastlanmıştır. Açıkta kalma keratopatisi gelişen üç hastanın ikisi KPEO, biri ise konjenital 3. sinir felci olgusudur. KPEO'lu iki hastada Bell fenomeni zayıf

olarak mevcutken, 3. sinir felci tanılı diğer hastada Bell fenomeni saptanmamıştır. KPEO'lu bir olgunun her iki gözüne, suni gözyaşı tedavisi yeterli olmadığından, bir hafta süreyle terapötik kontakt lens uygulanmış; diğer iki olguda sık uygulanan suni gözyaşı tedavisi yeterli olmuştur. Korneal ülser gelişimi hastaların hiçbirinde gözlenmemiştir. Bell fenomeni bulunmayan veya zayıf olan bu olgulara, cerrahide hedefin sadece optik aksın açılması olduğu, açıkta kalma keratopatisi riskinin yüksek olduğu cerrahi öncesinde anlatılmıştır.

Çalışmamızda frontal askı materyeli olarak sekiz gözde otojen fasya lata (%47), dokuz gözde (%53) silikon askı uygulanmıştır. Endikasyonlarının farklılığı, uygulanan hastalar arası farklar ve uygulama tekniği arasındaki farklılıklar nedeniyle iki materyelin karşılaştırılması güçleşmektedir. Literatürde karşılaştırmalı çok az sayıda çalışma mevcuttur. Yüksel ve ark.'nın 73 gözü içeren serisinde otojen fasya lata ile %91,3, silikon çubuk ile %62,9 olarak saptanan başarı oranı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, erken dönem komplikasyonları karşılaştırıldığında otojen fasya lata kullanılan 46 gözün altısında (%13), silikon çubuk kullanılan 27 gözün dördünde (%14,8) revizyon gerekli olduğu saptanmıştır (13). Erken dönem komplikasyon oranları arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Jeong ve ark.'nın tavşanlarda yaptığı histolojik çalışmalarda otojen fasya lata, silikon çubuk ile karşılaştırılmış, fasya latanın dokularda daha düşük oranda inflamasyona yol açtığı, fibroblastik reaksiyonun erken başlaması nedeniyle çevre dokularla daha iyi bütünleştiği ve en uygun seçim olduğu bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda otojen fasya lata ile askı cerrahisi yapılan sekiz olgudan birinde (%12,5), silikon çubuk ile askı cerrahisi yapılan dokuz olgudan ikisinde (%22,2) uzun dönemde ptozis rekürrensi ile karşılaşılmıştır. Otojen fasya lata ile askı cerrahisi yapılan bir gözde (%12,5), silikon çubuk ile askı cerrahisi yapılan dört gözde (%44) punktat keratopati gelişmiştir. Çalışmamızdaki hasta sayısı literatüre göre oldukça sınırlı olup başarı ve komplikasyon oranlarımızın literatürle uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Payr E. Plastik mittelfreier Faszientransplantation bei ptozis. Dtsch Med Wochenschr 1909;35:882.
2. Cole MD, O'Connor GM, Raafai F, Willshaw HE. New synthetic material for the brow suspension. Br J Ophthalmol 1989;73:35-8.
3. Wright WW. The use of living sutures in the treatment of ptozis. Arch Ophthalmol 1922;51:99-102.
4. Crawford JS. Repair of ptozis using frontalis muscle and fascia lata. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.1956; 60: 672-8.
5. Tillett CW, Tillett GM. Slicone sling in the correction of ptozis. Am J Ophthalmol. 1966;62:521-3.
6. Beyer CK, Albert DM. The use and fate of fascia lata and sclera in ophthalmic plastic and reconstructive surgery. Ophthalmology 1988;88:868-86.

7. Callahan M, Beard C. Beard's Ptosis. 4th ed. Birmingham, AL: Aesculapius Publishing Company 1990:79-86.
8. Ünal M, Bozan E, Konuk O, Hasanreisoglu B. Frontal Askılama Materyelinin Seçimi On Yıllık Deneyimlerimiz. T Oft Gaz 2005;35:271-9.
9. Fox SA. Congenital ptosis: frontal sling. J Pediatr Ophthalmol 1966;3:25-8.
10. Wasserman BN, Sprunger MD, Helveston EM. Comparison of materials used in frontalis suspension. Arch Ophthalmol 2001;119:687-91.
11. Guy J, Simon B, Aisha A, et al. Frontalis Suspension for Upper Eyelid Ptosis: Evaluation of Different Surgical Designs and Suture Material. Am J Ophthalmol 2005;140:877-85.
12. Yasuhiro T, Leibovitch I, Kakizaki H. Frontalis Suspension Surgery in Upper Eyelid Blepharoptosis. Open Ophthalmol J 2010;4:91-7.
13. Yüksel D, Hekimoglu E, Oflu Y, Duman S. Otojen Fasya Lata ve Silikon Çubuk ile Frontal Askılama Cerrahisinin Etkinliği ve Sonuçlarımızın Karşılaştırılması. T Oft Gaz 2008;38:14-21.
14. Wheatcroft SM, Vardy SJ, Tyers AG. Complications of fascia lata harvesting for ptosis surgery. Br J Ophthalmol 1997;81:581-3.
15. Kashkouli MB. A Novel Technique for Small-Incision Fascia Lata Harvesting without a Fasciotome for the Frontalis Suspension Procedure Orbit 2007;26:203-6.
16. Jeong S, Ma YR, Park YG. Histopathological Study of Frontalis Suspension Materials. Jpn J Ophthalmol 2000;44:171-4.
17. Kemp EG, James CR, Collin JR. Brow suspension in the management of ptosis: an analysis of over 100 cases. Trans Am Ophthalmol Soc 1986;105:84-7.
18. Yoon JS, Lee SY. Long-term Functional and Cosmetic Outcomes after Frontalis Suspension Using Autogenous Fascia Lata for Pediatric Congenital Ptosis. Ophthalmology 2009;116:1405-14.
19. Bilgin LK, Yeniad B. The Long-Term Results of Frontalis Suspension Using Autogenous Fascia Lata in Children with Congenital Ptosis under 3 Years Old. Plast Surg Int 2010;2010:609462. doi:10.1155/2010/609462.
20. Bagheri A, Aletaha M, Saloor H, Yazdani A. Randomized Clinical Trial of Two Methods of Fascia Lata Suspension in Congenital Ptosis. Ophthalmol Plast Reconstr Surg 2007;23:217-21.
21. Carter S, Meecham WJ, Seiff SR. Silicone frontalis slings for the correction of blepharoptosis: indications and efficacy. Ophthalmol 1996;103:623-30.
22. Lamont M, Tyers AG. Silicone Sling Allows Adjustable Ptosis Correction in Children and in Adults at Risk of Corneal Exposure. Orbit 2010;29:102-5.
23. Lee MJ, Youn JO, Choung HK, Kim NJ, Sung MS, Khwarg SI. Frontalis Sling Operation Using Silicone Rod Compared with Preserved Fascia Lata for Congenital Ptosis. Ophthalmology 2009;116:123-9.



Ketalar Propofol Karışımının Sedasyon ve Analjezide Kullanımı

Use of a Ketamine-Propofol Combination During Sedation and Analgesia

Gökçen Başaranoğlu, Asım Esen, Mefkur Bakan, Ufuk Topuz, Kadir İdin, Tarık Umutoğlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı sedasyon ve analjezi amacıyla 1/1 oranında hazırladığımız ketamin-propofol karışımını sedatif ve analjezik etkinlik, hasta konforu ve peroperatif komplikasyonlar açısından değerlendirmektir.

Yöntemler: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'nde 2009-2010 yılları arasında sedasyon ve analjezi amacıyla ketamin-propofol karışımı verilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Elli bir erişkin hasta 0,75 mg/kg ketamin-propofol sedasyonu almıştı. Otuz dokuz hasta ASA 1-2 olup, 12 hasta ASA 3 ve 4 idi. Peroperatif hiçbir hasta da apne, desatürasyon, hipotansiyon ve kusma görülmemişti. Ajitasyon gelişen iki hastaya midazolam uygulanmıştı. Hastaların tümü cerrahi işlem sonrası, modifiye Aldrete skoru >8 olarak değerlendirilmesi üzerine servise transfer edildi. Cerrah ve hasta memnuniyeti iki hasta dışında yüksekti.

Sonuç: Sedasyon ve analjezi amacı ile ketamin-propofol kullanımı pratik bir yöntem olup, solunumsal ve hemodinamik parametreleri olumsuz yönde etkileme de ketamine bağlı halüsinasyon görülebilir. Bu karışımda 1/1 olan ketamin/propofol dozunda hipnotik etkinin yetersiz kalabileceği düşüncesiyle bu oranın 1/2 ya da 1/3 olarak kullanılmasının daha uygun olabileceği kanısındayız. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 41-6)

Anahtar Sözcükler: Ketamin, propofol, ketofol, sedasyon, analjezi

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate 1:1 mixture of ketamine and propofol for sedative/analgesic efficacy, patient comfort and postoperative complications.

Methods: The anesthesia and nursing records of patients who received ketamine-propofol mixture in Bezmialem Vakıf University Hospital between 2009 and 2010 were retrospectively documented.

Results: Of the 51 adult patients who received ketamine-propofol sedation, 39 patients had ASA 1-2 score while 12 patients had ASA 3-4 score. No patient had apnea, desaturation, hypotension or vomiting. Two patients who had postoperative agitation received midazolam. All patients were transferred to the surgical ward when Aldrete scores were >8. Surgeon and patient satisfaction were high except in 2 patients.

Conclusion: Ketamine and propofol mixture for the purpose of sedation and analgesia is a practical method with minimal negative effects on respiration and hemodynamic variables, however, hallucination associated with ketamine may be observed. We conclude that due to the lack of hypnotic activity, 1/2 or 1/3 instead of 1/1 ketamine and propofol mixture would be more appropriate. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53:41-6)

Key Words: Ketamine, propofol, ketofol, sedation, analgesia

Giriş

Ketofol; ketamin ve propofolün değişik oranlarda kombinasyonu ile elde edilen bir karışım olup, yaklaşık 7 yıldır anestezi pratiğinde, pediatrik hastalardan geriatrik hasta popülasyonuna kadar her yaş grubunda kullanılan bir ilaçtır. İlk yayınlarda acil servislerde başarı ile kullanımının bildirilmesinden sonra, elektrokonvülsif tedavi, bronkoskopi ve endoskopi gibi bazı işlemlerde, diş hekimliğinin bazı girişimsel uygulamalarında ve rejyonel anesteziye destek vermek amacıyla sedatif ve analjezik olarak kullanılır olmuştur (1-6). Karışımı cazip kılan, propofolün kısa etki süresi nedeniyle hızlı derlenmeye imkan tanınması ve bulantı-kusma yapmaması gibi özellikleri ile ketaminin nispeten uzun etki süresi, analjezik etkinliğinin olması ve hemodinamik stimulan olması gibi birbirlerini tamamlayıcı etkilerin biraraya gelmiş olmasıdır. Bu sayede, tek başına kullanıldıklarında verilecek dozdan daha düşük dozda kullanmak ve doz artışı ile ortaya çıkabilecek yan etkilerden kaçınmak mümkün olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, zaten anestezi pratiğinden çok iyi tanıdığımız bu iki ilacı 1/1 oranında aynı enjektörde karıştırarak ketofol olarak kullandığımızda, hastalarda görülen yan etki profili, komplikasyon, hasta ve cerrah memnuniyetinin ne olduğunu araştırmaktır.

Yöntemler

Çalışmamız hastanemiz anestezi bölümünde 2009-2010 yılları arasında çeşitli sebeplerle anestezi verilmiş, ketamin-propofol (ketofol) karışımından 1/1 oranında almış, dosyaları düzgün tutulmuş olan hastaların anestezi kartları incelenerek yapılmıştır. Ketofol solüsyonu 100 mg ketamine; 2 cc (Ketalar 50 mg/mL; Pfizer, Zentiva, Lüleburgaz, Türkiye), 100 mg propofol; 5 cc (%2 propofol; Fresenius Kabi GmbH, Austria) ve 3 cc serum fizyolojikle tamamlanarak hazırlanmıştır. Karışımında 10 mg/mL ketamin, 10 mg/mL propofol bulunmaktaydı. Kayıtları düzgün tutulmamış, entübasyon veya laringeal maske takılmış, 18 yaş altı hastalar inceleme dışı bırakılmıştır. Lokal anestezi, spinal anestezi ve/veya epidural anestezi uygulanan hastalardan ketofol kullanılan, sedasyon skalası, taburcu kriterleri ve hemodinamik verileri tam olarak girilmiş 18 yaş üstü hastalar çalışmaya alınmıştır.

Premedikasyon uygulanmamış hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra; Elektrokardiyogram (EKG), non invazif kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu (SaO₂), end-tidal karbondioksit (etCO₂) ve solunum sayısı (SS) (oksijen maskesi altına bir etCO₂ ölçüm hattı konularak) monitorize edilmiştir. Kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SaO₂) ve sedasyon skorları kaydedilmiştir. Hastalara uygun kristalloid solüsyonu başladıktan sonra 1/1 oranında karışım, 0,75 mg/kg dozunda titre edilerek verilmiştir.

Operasyon bitiminde hastaların taburcu skorları ile operasyon sonrasında hasta ve cerrah memnuniyeti 0-10 puanlık çizelge ile sorgulanmıştır. Hasta ve cerraha işlem öncesi skorlama sistemi öğretilmiştir. Sıfır puan; hiç memnun değil ile 10 puan; çok memnun olacak şekilde skorlama yapımları istenmiştir.

Bulgular

Çalışmamızdaki 51 hastaya (36 erkek, 15 kadın) ait demografik veriler, operasyon türleri ve cerrah-hasta memnuniyeti tabloda verilmiştir (Tablo 1). Hastalarımızın yaş ortalaması 52±18 yıl, boy ortalaması 170±9 cm, ağırlık ortalaması: 74±13 kg idi. Otuz dokuz hasta ASA 1-2, 12 hasta ASA 3-4 idi. Ortalama operasyon süresi 53±45 dk idi.

Peroperatif hiçbir hastada apne, desatürasyon, hipotansiyon, kusma görülmemiştir ancak ajitasyon gelişen 2 hastaya midazolam uygulanmıştır. Hastaların tümü, cerrahi sonrasında derlenme ünitesine alınmış, modifiye Alderete skoru >8 olarak değerlendirildikten sonra servise transfer edilmelerine izin verilmiştir. Cerrah ve hasta memnuniyeti 2 hasta dışında yüksekti. Memnuniyet skorlaması hastalar için 9,3±2,0 cerrahi için 9,25±2,4 idi. Ortalama ketofol dozu da 7,01±3,65 idi.

Girişim boyunca maske ile 4 lt/dk O₂ verilen hastaların hiçbirinde apne ve O₂ satürasyonu düşüklüğü gözlenmemişti. Hastalarımız girişim süresince ve sonrasında ağrı duymamışlardı. Çalışmamız boyunca sedasyon yapılan olgularda girişim konforu yüksek bulunmuştur.

Tartışma

Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu kardiyovasküler cerrahinin varis operasyonları ile aortabifemoral bypass ve aksillo bifemoral bypass yapılmış hastalardan seçilmiştir. Bypass yapılan hastalar, genellikle yaşlı ve ek hastalığı olan hastalardır. Varis operasyonuna giren hastaların da venöz yetmezlikleri bulunmaktadır. Bu grup hastalarda lokal anesteziye ilaveten sedasyon ve analjezi yapma amacıyla kullanılan ketofol, hastaların ve cerrahların tamamına yakınında yeterli memnuniyet oluşturmuştur. Varis hastalarında da spinal yada epidural anesteziye ilave olarak ya da lokal anesteziyi desteklemek amacı ile ketofol kullanılmıştır. Uyanma fenomeni dediğimiz olay varis hastalarının ikisinde olmuştur. Bu grup hastalarda, dolaşım bozukluklarına depresyonun eşlik etmesi bu fenomenin fazla görülmesine neden olmuş olabilir (7,8).

Ketamin ve propofolün ketofol adıyla anestezi pratiğinde sedasyon amacı ile kullanımı nispeten yeni olmasına rağmen her iki ilacın tek başına kullanımında ortaya çıkan istenmeyen etkilerin ortadan kalkıyor oluşu bu kombinasyonu popüler hale getirmiştir. Ketamin ve

Tablo 1. Hastaların ek hastalıkları ile ameliyat tipi, süresi, hasta ve cerrah memnuniyeti

Ameliyat Tipi	ASA	Operasyon Süresi (dk)	Hasta Memnuniyeti	Cerrah Memnuniyeti		Ek Hastalık
Bacak amputasyonu	3	90	10	10	Psoas kompartman bloğu	DM
Anal fissür	1	15	10	10		
Varis operasyonu	1	39	10	10		
Nazal fraktür fiksasyonu	2	10	10	10		Epilepsi
Femoro popliteal bypass	3	30	10	10	EA	İKH
Yara debritleme	2	30	9	10		DM
Kalça redüksiyonu	1	17	10	10		
Apse drenajı	1	25	8	10		
Perianal abse drenajı	1	20	10	10		
İliak oklüzyon	3	30	10	10	LAA	İKH+DM+KKY
Yanık yıkaması	1	60	10	10		
Femoro popliteal bypass	3	25	10	10	LAA	
Femoro popliteal bypass	3	15	8	10	LAA	DM
Amputasyon(dizaltı)	3	60	10	10	Popliteal blok	KBY+İKH+DM
Varis operasyonu	1	41	7	8	SA	
Femoro popliteal bypass greft çıkarılması	2	60	10	10	SA	
Femoro popliteal bypass	3	180	10	10	LA	DM+İKH+HT+KY
Varis operasyonu	1	30	10	10		
Aortabifemoral bypass	2	162	10	10	LAA	
Varis operasyonu	1	45	10	10	SA	
Varis operasyonu	1	80	9	10	SA	
Varis operasyonu	1	40	10	10	SA	
Varis operasyonu	1	20	10	10	SA	
Aksillo femoral bypass	4	150	10	10	LAA	Geçirilmiş MI
Varis operasyonu	2	30	10	10	EA	DM+HT
Embolektomi	2	45	10	10	LAA	İKH+DM+HT
Aksillo femoral bypass	2	162	10	10	LA	
Varis operasyonu	1	20	10	10	EA	

Tablo 1. Devamı

Ameliyat Tipi	ASA	Operasyon Süresi (dk)	Hasta Memnuniyeti	Cerrah Memnuniyeti		Ek Hastalık
Varis operasyonu	1	35	10	10	EA	
Varis operasyonu	1	75	10	10	EA	
Aortabifemoral bypass	3	40	10	10	LAA	DM+İKH
Aortabifemoral bypass	2	210	10	2	SA	DM
Amputasyon	3	57	10	10	SA	Geçirilmiş MI
Varis operasyonu	1	40	10	10	EA	
Varis operasyonu	1	30	10	10	EA	
Varis operasyonu	1	51	10	10	SA	
Aortabifemoral bypass greft revizyonu	1	60	10	10	LAA	
Varis operasyonu	1	45	0	0	SA	
Yüz flebi çevrilmesi	2	60	8	10	LAA	
Septoplasti	1	15	10	10	LAA	
Kolesistektomi (Epidural anestezi)	2	45	9	8	KSE	Bronşial astım
Embolektomi	2	30	10	10	LAA	Psöriasis
Femoro popliteal bypass	2	45	10	10	EA	DM
Üreter darlığı	4	10	10	4	LAA	İKH+KY
Periferik vasküler hastalık	3	30	10	10	LAA	KY
Varis operasyonu	1	60	10	10	SA	
Prostatektomi	1	75	10	10	SA	
Septoplasti	1	90	8	10	LAA	
Femoral endarderektomi	2	48	10	10	LAA	Psöriasis
Greft revizyonu	2	25	10	10		HT+DM
Üretra darlığı	1	20	8	10		

LAA: lokal anestezi, SA: spinal anestezi, EA: epidural anestezi, KSE: kombine spinal epidural anestezi, HT: hipertansiyon, DM: diabetes mellitus, KKY: konjestif kalp yetmezliği, İKH: iskemik kalp hastalığı, MI: myokard infarktüsü

propofolün aynı enjektörde kullanımının daha etkin ve güvenilir oluşu, bu ilaçların herbirinin tek başına yapacağı yan etkileri sınırlandırması ve daha düşük dozda ilaç

kullanımına izin vermesi ile mümkün olmuştur. Uyanma süresinin kısa oluşu, solunumu baskılamaması, etkin analjezi sağlaması ilacı sadece ASA 1 grubu hastalarda değil

yaşlı ve ek hastalığı olan hastalarda da kullanma olanağı sağlamıştır. Ketofol'un sıralanan pozitif özelliklerine karşın istenmeyen yan etkileri de görülebilir. Bu durum yakın takip ve monitorizasyon ile önlenabilir. Örneğin ketamin dozunun fazla tutulması ile uyanma fenomeni denilen ajitasyonlarla seyreden durum ile karşılaşılabilir. Hastalarımızın sadece ikisinde uyanma fenomeni görülmüştür.

Çalışmamızda ketamin ve propofolün 1/1 oranında karışımının ASA 1-2 hastalara uygulanması ile minimal yan etki, maksimum düzeyde hasta ve cerrah konforu sağlanmıştır. Hastalarımızın 12'si ASA 3 ve 4 olup bu grup hastalarda da ketofol başarı ile kullanılmıştır. Yoğun bakım ihtiyacı olmadan hastalar servise verilebilmiştir.

Cerrahi işlemlerde sedasyon için seçilen ajan aynı zamanda hızlı etki başlangıcına sahip olmalı, tüm yaş gruplarında kullanılabilir, ucuz olmalı ve uygulanması kolay olmalıdır. Günümüzde bütün bunları tek başına sağlayabilecek bir ilaç var olmamakla birlikte ketofol bu ihtiyacı karşılamak üzere kullanılmaktadır. Kullanılan ketamin-propofol oranı değişmekle beraber çalışmamızda 1/1 oranı tercih edilmiştir.

Propofol nonopioid, nonbarbitürat hipnotik bir ajandır. Etkisi hızlı başlangıçlı olup, kısa sürelidir. Ayrıca antiemetik özelliği de olan bir ilaçtır. Doz ilişkili olarak bradikardi, hipotansiyon ve solunum depresyonu yapabilen bu ajanın amnezik özelliğide vardır ancak analjezik özelliği yoktur. Birlikte kullanılan ketamin fensiklidin derivesi olup analjezik ve amnezik özellikleri vardır. Solunum depresyonu ve kardiyovasküler depresan etkileri neredeyse yok olmasına rağmen, uyanma fenomeninden dolayı kullanımı sınırlıdır.

Ketamin analjezik özelliğe sahip bir ilaç olup genel anestezi veya sedasyonda propofolün yanında benzodiyazepin ve opioid gibi başka ilaçlarla birlikte de kullanılabilir. Propofol, solunum fonksiyonları üzerine olan etkileri açısından güvenlik aralığı dar bir ilaçtır. Ketaminle kombine edildiğinde daha düşük dozda kullanılması mümkün olmakta ve bu sayede solunum depresan etkilerinin ortaya çıktığı dozlardan uzakta kalılabilmektedir. Benzer şekilde; ketaminin sempatomimetik etkileri propofolün hemodinamik depresyon yapıcı etkilerini karşılayabilmektedir. Ayrıca, analjezik etkinliği sayesinde, ek analjezik gereksinimini azaltarak, analjezik amacıyla kullanılacak opioidlerin yan etkilerinden de kaçınılmasını sağlayabilir.

Ketamin ve propofolün aynı enjektörde ketofol olarak prosedürel sedasyon amacı ile başarılı bir şekilde kullanımı ile ilgili olarak literatürde yapılmış çalışmaları incelediğimizde sonuçlar, dozlar ve yan etkiler oldukça farklıdır. Özellikle pediatrik yaş gruplarında karışımdaki ketamin ve propofol oranları 30 dakikalık girişimler için 1:5, 90 dakikalık girişimler için 1:6,7 olarak bulunmuştur (9).

Diagnostik ve teröpatik invaziv girişimsel radyolojik prosedürler ağırlıdır ve anksiyeteyi provoke edebilirler. Propofol ve ketamin kombinasyonu ek opioid analjezik ihtiyacını minimuma indirebilir ve her ilacın tek başına uygulanmasından doğacak toksisiteyi azaltarak daha iyi sedasyon sağlama potansiyeline sahip olabilirler. Bir çalışmada sedasyon altında girişimsel radyolojik işlem uygulanacak ASA 1-3 fiziksel duruma sahip 72 hasta randomize edilerek iki gruba ayrılmış; grup 1'e propofol 0,5 mg/kg + ketamin 0,5 mg/kg verilmiş, grup 2'ye ise 0,5 mg/kg propofol ve ketamin 0,25 mg/kg 4 olarak verilmiştir. İki grup arasında demografik karakteristikler ve girişimsel radyolojik prosedürün süresi, hemodinamik veriler, O₂ satürasyonu veya yan etkiler yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla beraber ortalama propofol dozu grup 2'de grup 1'den daha yüksek olup, grup 2'de aşırı sedatize edilmiş hasta sayısı grup 1'den daha fazla bulunmuştur. Sedasyon skoru 4'den yüksek olan hasta sayısı grup 2'de daha fazla idi. Grup 1'deki hastaların %44'ünde grup 2'deki hastaların da %58'inde ek propofol dozuna ihtiyaç duyulmuştur. Ortalama derlenme zamanı grup 1'de 12,1±1 dk iken grup 2'de 13,8±0,8 dk bulunmuştur (10).

Rejyonel anestezi yapılacak, yaşlı ve ek hastalığı olan yüksek riskli hastalarda ketofolün sedasyon amacıyla kullanımının güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir (2). Bizim kardiyovasküler cerrahi operasyonuna girecek hastalarımız da yaşlı ve ek hastalığı olan hastalardı. Bu hastalarda lokal anesteziye ilaveten ketofol sedasyonu verildi. Varis operasyonuna giren hastalarımız genç hastalar olmakla birlikte rejyonel anestezi altında sedasyon, hastaların ikisinde görülen uyanma fenomeni haricinde güvenle uygulanmıştır.

Diğer bir çalışma monitorize anestezi bakımında ketamininin analjezik adjuvan ajan olarak propofol sedasyonuna etkisini ortaya koymak için gününbirlik meme biyopsisi yapılan 100 bayan hastada analjezi, sedasyon ve ayılma sürecine olan etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ketaminin doza bağlı olarak ek opioid ihtiyacını azalttığı sonucu elde edilmiştir. Fakat ketamin düzeyinin en yüksek olduğu grupta postoperatif bulantı-kusma, psikometik yan etkiler ve taburculuk zamanında uzama olduğu saptanmıştır. Propofol sedasyonu sırasında ketaminin adjuvan dozu önemli derecede analjezi sağlamış ve ilave opioid ihtiyacını azaltmıştır. Çalışma sonucunda propofol (9,4 mg/mL) / ketamin (0,94-1,88 mg/mL) kombinasyonu monitorize anestezi bakımında etkili sedasyon + analjezi sağladığı ortaya konmuştur (11).

Acil servislere ketamin-propofol kombinasyonu uygulanarak yapılan cerrahi girişimlerle bu kombinasyonun bolus dozlarda daha güvenli ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır (12).

Sonuç olarak kısa süreli girişimlerde sedasyon ve analjezi amacı ile ketofolün kullanımı pratik bir yöntem olup solunum ve hemodinamik değerleri etkilemese de ketamine bağlı halüsinasyon görülebilir. Bu karışımda 1/1 olan ketamin/propofol oranında hipnotik dozunun yetersiz kalabileceği düşüncesiyle bu oranın 1/2 ya da 1/3 olarak kullanılmasının daha uygun olabileceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of ketofol (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007;49:23-30.
2. Rapeport DA, Martyr JW, Wang LP. The use of "ketofol" (ketamine-propofol admixture) infusion in conjunction with regional anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:121-3.
3. Weatherall A, Venclovas R. Experience with a propofol-ketamine mixture for sedation during pediatric orthopedic surgery. *Paediatr Anaesth* 2010;20:1009-16.
4. Erdogan Kayhan G, Yuçel A, Colak YZ, et al. Ketofol (mixture of ketamine and propofol) administration in electroconvulsive therapy. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:305-10.
5. Erdogan MA, Begec Z, Aydoğan MS, et al. Comparison of effects of propofol and ketamine-propofol mixture (ketofol) on laryngeal mask airway insertion conditions and hemodynamics in elderly patients: a randomized, prospective, double-blind trial. *J Anesth* 2013;27:12-7.
6. Mittal N, Goyal A, Gauba K, Kapur A, Jain K. A double blind randomized trial of ketofol versus propofol for endodontic treatment of anxious pediatric patients. *J Clin Pediatr Dent* 2013;37:415-20.
7. Jones J, Barr W, Robinson J, Carlisle C. Depression in patients with chronic venous ulceration. *Br J Nurs* 2006;15:17-23.
8. Souza Nogueira G, Rodrigues Zanin C, Miyazaki MC, Pereira de Godoy JM. Venous leg ulcers and emotional consequences. *Int J Low Extrem Wounds* 2009;8:194-6.
9. Coulter FL, Hannam JA, Anderson BJ. Ketofol simulations for dosing in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2014;24:806-12.
10. Erden IA, Pamuk AG, Akinci SB, Koseoglu A, Aypar U. Comparison of two ketamine-propofol dosing regimens for sedation during interventional radiology procedures. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:260-5.
11. Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich AD. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2000;90:858-62.
12. Arora S. Combining ketamine and propofol ("ketofol") for emergency department procedural sedation and analgesia: a review. *West J Emerg Med* 2008;9:20-3.



Menisküs Tamirinde Tamamen İçeriden Dikiş Tekniğinin Orta Dönem Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Midterm Clinical Results of All inside Suture Technique in Meniscus Repair

Murat Gül, Engin Çetinkaya, Yavuz Arkan, Sami Sökücü, Umut Yavuz, Yavuz Selim Kabukçuoğlu
Baltalimanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı tamamen içeriden dikiş tekniği ile menisküs tamiri yapılan hastaların ortalama beş yıllık fonksiyonel sonuçları değerlendirmektir.

Yöntemler: Tamamen içeriden (all inside) tekniği kullanılarak menisküs tamiri yapılan 32 hasta (29 erkek, 3 kadın; 19 sağ diz, 13 sol diz; 12 lateral, 20 medial menisküs) çalışmaya dahil edildi. Tanıda klinik muayene ve manyetik rezonans görüntüleme esas alındı. Ortalama yaş 28 (23-41) yılı. Olgular ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde modifiye Marshall fonksiyonel diz skoru kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama takip süresi 58 ay (dağılım 49-81) idi. Son kontrollerde Marshall diz skoru 23 hastada çok iyi, sekiz hastada iyi, bir hastada orta olarak bulundu. Tamir uygulanan 12 hastada menisküs yırtığı birlikte ön çapraz bağ (ÖÇB) yırtığı mevcuttu ve aynı seansta ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu uygulandı. Hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası fonksiyonel sonuçlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada menisküs tamiri için tamamen içeriden menisküs dikiş tekniği kullanılmasının hem kolay uygulanabilir hem de fonksiyonel iyileşme üzerine anlamlı artış sağlayan bir tamir yöntemi olduğu gösterildi. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 47-51*)

Anahtar Sözcükler: Menisküs, tamamen içeriden, menisküs tamiri

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the functional outcomes of arthroscopic all-inside meniscal repair at an average 5-year follow-up.

Methods: Thirty-two patients (29 males 3 females; 19 right knees, 13 left knees), who underwent arthroscopic all-inside meniscal repair, were included in the study. Clinical examination and magnetic resonance imaging were the main diagnostic tools. The mean age of the patients was 28 years (23-41 years). ACL reconstruction was performed in the same session in 12 patients with meniscal injury associated with ACL tear. Preoperative and postoperative functional knee scores of the patients were assessed by modified Marshall functional knee scores in their last follow-up.

Results: The mean follow-up period was 58 months (range 49-81). Marshall knee scores in the last follow-up were found to be excellent in 23 patients, good - in 8 patients, and moderate in 1 patient. ACL reconstruction was performed in the same session in 12 patients with meniscal injury associated with ACL tear. A statistically significant functional improvement was detected in patients with meniscal repair after 5 years.

Conclusion: This study showed that all-inside meniscal repair technique is an easy and reliable method for the treatment of meniscus tears. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:47-51*)

Key Words: Meniscus, all inside, meniscal repair

Giriş

Menisküslerin yük taşıma ve dağıtma, şok emilimi, sinovyal sıvı salınımı ve lubrikasyonu, eklem yüzlerinin birbiri ile olan uyumunu arttırma ve ön çapraz bağı (ÖÇB) yetersiz olduğu durumlarda dizin ön arka stabilitesine katkıda bulunma gibi önemli görevleri vardır (1-4).

Menisküs tamiri ilk defa Annendale tarafından 1883 yılında yapılmıştır. Daha sonra artroskopinin gelişmesi ile menisküs tamiri yaygınlaşmıştır (1,2). Fairbank'in total menisektomi yapılmış dizlerdeki ileri evre artroz sonuçları yayınlamasından sonra, Seedhom ve ark. biyomekanik çalışmalarında menisküslerin çıkarılmasının eklem kırıkdağına olan olumsuz etkilerini göstermişlerdir (3,5). Bu nedenle günümüzde tamir imkanı olduğunda menisküslerin korunması yaklaşımı kabul görmektedir (6,7).

Çalışmamızda, tamamen içeriden dikiş tekniği ile artroskopik menisküs tamiri yapılan hastaların ortalama beş yıllık fonksiyonel sonuçları değerlendirildi.

Yöntemler

2007-2009 yılları arasında tamamen içeriden (all-inside) tekniği kullanılarak artroskopik menisküs tamiri yapılan ve son kontrolü yapılabilen 32 hasta (29 erkek, 3 kadın; 19 sağ diz, 13 sol diz) çalışmaya alındı. Ortalama yaş 28 (dağılım: 23-41) yılı. Tanıda klinik muayene ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanıldı. Periferik vasküler (kırmızı-kırmızı, zone 1) bölgedeki 1 cm'den büyük, instabil, dejeneratif olmayan, longitudinal-vertikal yırtık özelliği olan, yırtığın izole arka boynuzda olduğu ya da arka boynuzdan gövdeye devam eden menisküs yırtıklarına artroskopik tamir uygulandı (Şekil 1-4). Menisküsün bir kısmına parsiyel rezeksiyon bir kısmına tamir yapılan olgular, tamamen içeriden tamir ve diğer tamir tekniklerinin birlikte uygulandığı olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların klinik muayeneleri (eklem hassasiyeti, MC Murrey testi, Apley testi ve Lachman testi) yapıldıktan sonra menisküs yırtığı ve/veya ÖÇB yırtığı düşünülen hastaların tanısı MRG ile doğrulandı.

Turnike kontrolünde standart anteromedial- anterolateral portaller açıldı ve diagnostik artroskopi yapılarak menisküs yırtığı doğrulandı. ÖÇB ve/veya kırıkdağı patolojiler intraoperatif değerlendirildi ve cerrahi gerektirecek düzeyde patoloji varsa müdahale edildi. Menisküs yırtığı doğrulandıktan sonra motorize shaver yardımı ile yırtık hattı debride edildi. Ardından raspa yardımı ile yırtık yüzeyler canlandırıldı. Daha sonra vertikal dikiş kullanılarak cihaz yardımı ile tamamen içeriden menisküs tamiri uygulandı. Tamir sonrası turnike gevşetildi ve kanama kontrolü yapıldı. Tüm ameliyatlar tek cerrah tarafından yapıldı.

Hastalar ameliyat sonrası dönemdeki ilk altı hafta çift koltuk değneği kullanıldı ve yük vermelerine izin verilmedi. Sekizinci haftaya kadar kısmi yük, sonrasında tam yük verildi. İlk iki hafta 60°, sonraki iki hafta 90°, son iki hafta tam fleksiyon derecelerine izin verildi. Sekiz hafta sonunda hastaların işe dönmeleri sağlandı.

Hastaların ameliyat öncesi ve son kontrol sırasındaki fonksiyonel değerlendirilmesi modifiye Marshall fonksiyonel diz değerlendirme skoruna göre yapıldı (8). Buna göre toplam 30 puan üzerinden değerlendirme yapıldı; 26-30 puan çok iyi, 21-25 puan iyi, 16-20 puan orta, 16 puanın altı ise kötü sonuç olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Marshall Skoru verilerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık değeri için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama takip süresi 58 ay (dağılım 49-81) idi. Artroskopi sırasında 12 (%37,5) hastada lateral menisküs yırtığı, 20 (%62,5) hastada medial menisküs yırtığı ve 12 (%37,5) hastada beraberinde ÖÇB yırtığı mevcuttu. Müdahale gerektirecek kırıkdağı patolojisi saptanan hasta olmadı. ÖÇB yırtığı saptanan 12 hastada aynı seansta otogreft ile bağ tamiri yapıldı. Menisküs tamiri sırasında ek yaralanma oluşmadı. Ameliyat sonrası nörovasküler patoloji saptanan hasta olmadı.

Hastaların fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan modifiye Marshall diz skoru sonuçlarına göre ameliyat öncesi ve son kontrol sonrası veriler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark elde edildi ($p < 0,05$). Son kontrollerde Marshall diz skoru 23 hastada çok iyi, sekiz hastada iyi, bir hastada orta olarak bulundu (Şekil 5).

İzole menisküs yırtığı olan ve tamir edilen iki olguda ameliyat sonrası dokuzuncu haftaya kadar uzayan hareket kısıtlılığı oluştu. Uygulanan rehabilitasyon ile normal hareket açıklığına ulaşıldı.

Tartışma

Arnoczky ve Warren'in menisküsün kanlanmasını ve iyileşebileceğini gösterdikleri çalışmasından sonra menisküs tamiri ve özellikle tamamen içeriden menisküs tamiri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (9). Artroskopik menisküs tamir teknikleri birinci kuşak olarak Henning tarafından içeriden dışarıya tamir olarak yapılmıştır (10). Daha sonra özellikle lateral menisküs tamirinde peroneal sinir yaralanmasını azaltmak amacıyla Warren tarafından dışarıdan içeriye tamir tekniği ikinci kuşak olarak uygulanmıştır (11).

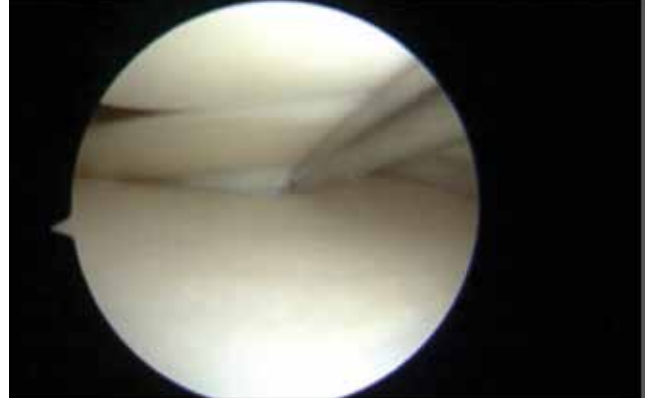
Nörovasküler yaralanma riskini düşürmek amacıyla üçüncü kuşak olarak tamamen içeriden menisküs tamir

teknîği uygulanmaya başlanmıştır. Bu amaçla biyo-emilebilir özellikte dart, staple gibi materyaller kullanılmıştır. Bunlar daha düşük morbiditeyle iyileşme sağlamışlardır. Fakat materyal kırılmalarına bağlı erken yetmezlikler görülmüş, birinci ya da ikinci kuşak tamir tekniklerine göre daha güçsüz tespit sağladıkları gösterilmiştir (12,13). Bu yetersizlikleri önlemek için dördüncü kuşak olarak içeriden dışarıya tamir tekniği ile aynı güçte olabilecek, düğüm içeren, tamamen içeriden tamir materyali kullanılmaya başlanmıştır (14). Bu çalışmada tamamen içeriden menisküs tamirlerini dördüncü kuşak tamir materyali kullandık. Komplikasyon oranının düşük olması ve fonksiyonel sonuçlarımızın iyi olmasında güncel olan bu materyalleri kullanmamızın etkin olduğunu gördük.

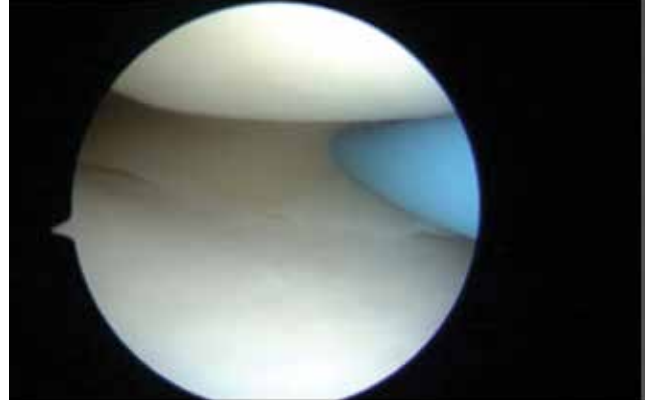
Tamamen içeriden menisküs tamiri tekniği fazladan cerrahi kesi yapmaya gerek duyulmaması sayesinde morbiditenin daha düşük olması sağlanmaktadır (15). Bu teknik ayrıca daha kolay uygulama, daha az komplikasyon görülmesi ve diğer tekniklere göre aynı fonksiyonel sonuçlar elde edilebilmesi gibi avantajlara sahiptir (14-16). Biz de standart anterolateral ve anteromedial portallere ek portal kullanmaya gerek kalmadan tamir işlemi tamamladık. Bu sayede olası ek kesi yerlerine bağlı yara problemleri ve eklem içi yapılar da oluşabilecek yaralanmalardan korunmuş olduk.

Literatürde, menisküs tamirine ilişkin yaygın olarak kabul gören ölçütler arasında yırtığın 1 cm'den uzun ve vertikal-longitudinal olması ve Zone 1 (kırmızı-kırmızı) yada Zone 2'de (kırmızı-beyaz) yerleşmiş ve instabil olması en önemlileridir (2,4,17-20). Menisküs tamiri için hastanın 45 yaşın üzerinde olması, yırtığın Zone 3'de olması, kompleks veya radial yırtık olması ise tartışmalı kabul edilmektedir (2,4,19-24). Biz de hastaların Zone 1 periferik vasküler bölgedeki 1 cm'den büyük instabil, dejeneratif olmayan vertikal-longitudinal yırtık olan menisküslerine tamir uyguladık. Hastalarımızın fonksiyonel sonuçlarının iyi olmasında yaş ortalamamızın düşük olması, doğru yırtık tipi seçilmesi, yırtığın yerleşimi ve fizyolojik yaş açısından uygun endikasyonda olmasının önemli etkileri olduğunu gördük.

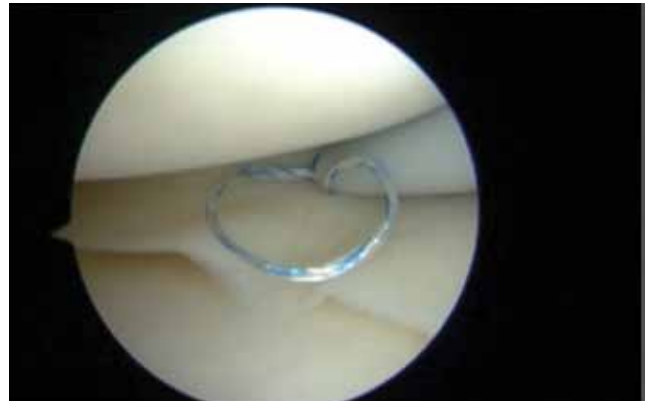
Menisküs tamirlerinde dizin stabilitesi sonuçları doğrudan etkilemektedir. Başarılı sonuç için dizin stabil olması gerekmektedir. Aksi halde; ÖÇB yetmezliğinde menisküsü etkileyen makaslama kuvvetleri iyileşmeyi engelleyecek ve yeniden yırtık oluşturacaktır. Grant ve ark. derleme yazılarında ÖÇB rekonstrüksiyonu ihmal edilerek yapılan menisküs tamirlerinde %17-19 iyileşmeme oranı bildirmişlerdir (25). De Haven (26) instabil dizlerde yaptığı menisküs tamirlerinde % 33 oranında yeniden yırtık oluştuğunu belirtmiştir. Barber ve Stone (6) ise stabil dizlerdeki menisküs tamirlerinde başarı oranını %81, instabil dizlerde %67 olarak bildirmişlerdir. Jakob



Şekil 1. Menisküs posteriorunda longitudinal instabil yırtık görüntüsü

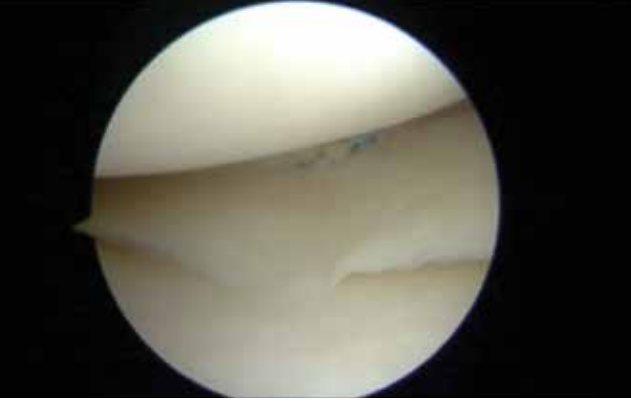


Şekil 2. Menisküs redüksiyonu sonrası cihazın eklem içi görüntüsü

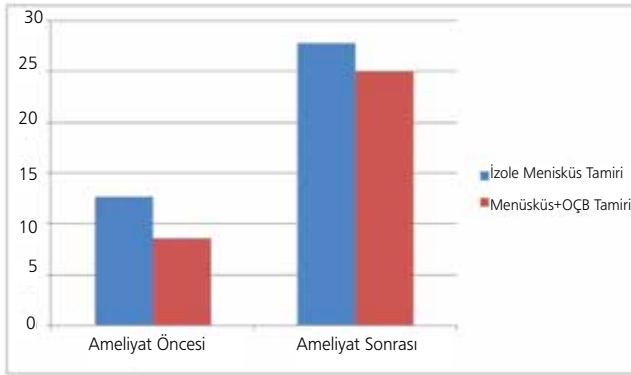


Şekil 3. Menisküs tamiri sırasında ilk dikişin kapsüle tespitinden sonraki görüntüsü

ve ark. menisküs tamiri sonrası tekrar yırtık oluşan sekiz hastanın üçünde ÖÇB instabilitesi bulmuşlardır (17). Farklı klinik çalışmalar ÖÇB rekonstrüksiyonu ile aynı seansta menisküs tamirinde başarıyı %83-96 olarak (27-29), ÖÇB rekonstrüksiyonu farklı bir seansta yapılan menisküs tamirlerinde başarıyı %84 olarak göstermişlerdir (30). Bu çalışmada menisküs yırtığı ile birlikte ÖÇB yırtığı olan ve aynı seansta tamir edilen hastaların fonksiyonel sonuçları değerlendirildiğinde genel hasta grubu ile uyumlu olarak



Şekil 4. Menisküs tamiri son görüntüsü



Şekil 5. Tamir yapılan hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Marshall skorları sonuçlarının grafiksel görüntüsü

anlamli iyileşme gözlemlendi. OÇB rekonstrüksiyonu sonrası sağladığımız diz stabilitesinin fonksiyonel iyileşmeye önemli katkı sağladığını görmekle birlikte daha kesin bilgiler için karşılaştırmalı ve ileriye dönük çalışmaların gerektiğine inanmaktayız.

Çalışmamızın geriye dönük olması, kontrol grubunun olmaması ve menisküsün iyileştiğini objektif olarak gösterebilmek için ikincil bakı artroskopisi uygulanamaması olması zayıf yönleridir. Bununla birlikte menisküs yırtık tiplerinde, lokalizasyonlarında ve tamir tekniğinde homojen bir grubumuzun olması ve takip süresinin ortalama beş yıl olması çalışmamızın kuvvetli yönleridir.

Menisküslerin dizin fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirmesinde ve yük dağılımında etkili önemli anatomik yapılardır. Bu nedenle periferik vasküler bölge lezyonlarının tedavisinde amaç tamir yaparak korumak olmalıdır. Bu bilgiler ışığında bu çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde menisküs tamiri için tamamen içeriden dikiş tekniği kullanılması cerrah açısından kolay bir yöntem olmakla birlikte komplikasyon oranının düşük olduğu gözlemlendi. Ayrıca menisküs tamiri yapılması hasta için hem fonksiyonel açıdan iyileştirici hem de ileriye yaşlarda oluşabilecek

diz patolojileri açısından koruyucu bir yöntem olduğuna inanıyoruz. Bununla birlikte daha kesin bilgiler verebilmek için ileriye dönük, karşılaştırmalı ve uzun dönemli çalışmaların gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Arnoczky SP, Bullough PG. Healing of menisci and knee ligaments. In: Insall J, Editor. Surgery of The Knee. 2nd ed. London: Churchill-Livingstone; 1993. p. 21-42.
2. Cannon WD. Arthroscopic meniscal repair. In: McGinty JB, Editor. Operative Arthroscopy. 1st ed. New York: Lippincott-Raven; 1991. p. 237-51.
3. Seedhom BB, Wright W. Functions of the menisci. J Bone Joint Surg [Br] 1974;56:381-5.
4. De Haven KE, Arnoczky SP. Meniscal repair. Part I: Basic Science, Indications for repair and open repair. J Bone Joint Surg [Am] 1994;76:140-52.
5. Fairbank TJ. Knee Joint Changes After Meniscectomy. J Bone Joint Surg [Br] 1948;30:664-70.
6. Barber FA, Stone RG. Meniscal repair. An arthroscopic technique. J Bone Joint Surg Br 1985;67:39-41.
7. Pujol N, Barbier O, Boisrenoult P, Beaufils P. Amount of meniscal resection after failed meniscal repair. Am J Sports Med 2011;39:1648-52.
8. Stone RG, Frewin PR, Gonzales S. Long-term assessment of arthroscopic meniscus repair: a two- to six-year follow-up study. Arthroscopy 1990;6:73-8.
9. Arnoczky SP, Warren RF. Microvasculature of the human meniscus. Am J Sports Med 1982;10:90-5.
10. Henning CE. Arthroscopic repair of meniscus tears. Orthopedics 1983;6:1130-2.
11. Warren RF. Arthroscopic meniscus repair. Arthroscopy 1985;1:170-2.
12. Barber FA, Herbert MA. Meniscal repair devices. Arthroscopy 2000;16:613-8.
13. Jones HP, Lemos MJ, Wilk RM, Smiley PM, Gutierrez R, Schepesis AA. Two-year follow-up of meniscal repair using abioabsorbable arrow. Arthroscopy 2002;18:64-9.
14. Haas AL, Schepesis AA, Hornstein J, Edgar CM. Meniscal repair using the Fast-Fix all-inside meniscal repair device. Arthroscopy 2005;21:167-75.
15. Choi NH, Kim TH, Victoroff BN. Comparison of arthroscopic medial meniscal suture repair techniques: inside-out versus all-inside repair. Am J Sports Med 2009;37:2144-50.
16. Stärke C, Kopf S, Petersen W, Becker R. Meniscal repair. Arthroscopy. 2009;25:1033-44.
17. Jakob RP, Staubli HU, Zuber K, Esser M. The arthroscopic meniscal repair. Techniques and clinical experience. Am J Sports Med 1988;16:137-42.
18. Stone RG, Frewin PR, Gonzales S. Long-term assessment of arthroscopic meniscus repair: a two- to six-year follow-up study. Arthroscopy 1990;6:73-8.
19. Morgan CD. The "all-inside" meniscus repair. Sports Med Arthroscopy Rev 1993;1:152-8.
20. Rodeo SA. Arthroscopic meniscal repair with use of the outside-in technique. J Bone Joint Surg [Am] 2000;82:127-41.
21. Johnson LL. Arthroscopic meniscal repair. In: Arthroscopic surgery, principals & practise. 3rd ed. Michigan: Mosby; 1986. p. 1019-43.

22. Veltri DM, Wickiewicz TL. Rationale and indications for meniscal repair. *Sports Med Arthroscopic Rev* 1993;1:108-13.
23. Rosenberg TD. Indications and contraindications for meniscal repair. In: *Instructional Course Lectures*. April 23-26, 1997; S.Francisco. American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1997. p. 160-4.
24. Binnet MS, Yılmaz C. Menisküs yırtıklarının artroskopi ile onarımı ve ilkeleri. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1997;31:423-8.
25. Grant JA, Wilde J, Miller BS, Bedi A. Comparison of inside-out and all-inside techniques for the repair of isolated meniscal tears: a systematic review. *Am J Sports Med* 2012;40:459-68.
26. De Haven KE. Long-term results of meniscus repair. *Sports Med Arthroscopy Rev* 1999;7:48-50.
27. Ahn JH, Lee YS, Yoo JC, Chang MJ, Koh KH, Kim MH. Clinical and second-look arthroscopic evaluation of repaired medial meniscus in anterior cruciate ligament-reconstructed knees. *Am J Sports Med* 2010;38:472-7.
28. Tachibana Y, Sakaguchi K, Goto T, Oda H, Yamazaki K, Iida S. Repair integrity evaluated by second-look arthroscopy after arthroscopic meniscal repair with the FasT-Fix during anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2010;38:965-71.
29. Popescu D, Sastre S, Caballero M, et al. Meniscal repair using the FasT-Fix device in patients with chronic meniscal lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:546-50.
30. Kubiak G, Fabi's J. Clinical results of meniscus repair. *Ortop Traumatol Rehabil* 2010;12:28-40.



Çocukluk Çağı Taş Hastalığı Tedavisinde Retrograd İntrarenal Cerrahi Kısa Dönem Sonuçları: Güvenilir ve Etkili Bir Yöntem

Short-term Results of Retrograde Intrarenal Surgery in the Management of Kidney Stones in Children: A Safe and Efficacious Procedure

Emrah Yürük, Arda Atar*, Ömer Onur Çakır, Erçin Altıok*, Mehmet Nuri Güneş*, Zafer Temiz, Murat Binbay, Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

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

Özet

Amaç: Çocukluk çağı böbrek taşlarının tedavisinde retrograd intrarenal cerrahinin uygulanabilirliğinin gösterilmesi.

Yöntemler: Kliniğimizde Aralık 2012-Şubat 2013 tarihleri arasında böbrek taşlarının tedavisi için retrograd intrarenal cerrahi uygulanan 14 hastanın bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Tüm hastalarda işlem 7,5 Fr FlexX™ 2 fleksibl üreterorenoskop (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Hiçbir hastada üreteral akses kılıf kullanılmadı. Üretere giriş yapılamayan hastalarda pasif dilatasyon için 2 hafta süre ile çift j kateter takılarak işlem ertelendi. Taşlar lazer ile fragmente edildi ve iki milimetreden küçük fragmanlar kendiliğinden düşmesi için yerinde bırakıldı. Tüm hastalara işlem sonrası çift j kateter takıldı ve takiplerde üriner sistem ultrasonografisi ve direkt grafi kullanıldı.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 7,5±2,47 (3-12 arası) yılı. Hastalardan altısı kızdı ve altı hastada taş sağ taraftaydı. En büyük taş çapına göre ortalama taş boyutu 12,3±3,49 mm'yd (8-20 arası). On hasta daha önce SWL tedavisi görmüştü. Ortalama operasyon süresi 33,5±6,9 (25-45) dakika, ortalama skopi süresi 45,3±15,4 (30-75 arası) saniyeydi. Hastanede kalış süresi 1,07±0,2 (1-2 arası) gündü. Hastaların hiçbirinde işlem esnasında komplikasyon gelişmedi. İşlem sonrası tüm hastalara çift j kateter takıldı ve iki hafta sonunda alındı. Tüm hastalarda taşsızlık sağlandı.

Sonuç: Retrograd intrarenal cerrahi, pediatrik hasta grubunda da güvenle ve başarıyla uygulanabilen bir yöntemdir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53:52-6*)

Anahtar Sözcükler: Böbrek taşı, pediatrik hasta, retrograd intrarenal cerrahi

Abstract

Aim: To demonstrate the feasibility of retrograde intrarenal surgery (RIRS) in pediatric age group.

Methods: Data of patients who underwent RIRS for the treatment of kidney stones were retrospectively analyzed. The procedure was performed using 7.5 Fr FlexX™ 2 flexible ureterorenoscope in all patients. Ureteral access sheath was not used in any patients. A double-j stent was inserted and the procedure was delayed for 2 weeks whenever access to the ureter was not possible. The stones were fragmented using laser and fragments smaller than 2 mm were left for spontaneous passage. Postoperative success was evaluated using ultrasonography and kidney, ureter and bladder (KUB) x-ray.

Results: 14 patients with a mean age of 7.5±2.47 (range: 3-12) years were included. Male to female ratio was 8/6 and six patients had a stone on the right side. The mean stone size was 12.3±3.49 (range: 8-20) mm. Of the patients, 10 had a history of unsuccessful shock wave lithotripsy (SWL) treatment. Mean operation and fluoroscopy screening times were 33.5±6.9 (range: 25-45) and 45.3±15.4 (range: 30-75) minutes, respectively. The median hospital stay was 1.07±0.2 (range: 1-2) days. No major complications were noticed during the operation. Double-J stents were removed on the 2nd postoperative week and all patients were stone-free during the follow-up.

Conclusion: RIRS can be performed safely and efficaciously in pediatric patients. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:52-6*)

Key Words: Kidney stone, pediatric patients, retrograde intrarenal surgery

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emrah Yürük
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 440 40 00 E-posta: emrah.yuruk@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 23 Haziran 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04 Ağustos 2014
10. Ulusal Endüroloji Kongresi, 11-14 Nisan 2013

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

Giriş

Son yıllarda yapılan çalışmalar üriner sistem taş hastalığı insidansının tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış gösterdiğini ve bu artışın özellikle çocukluk çağı hastalarda daha belirgin olduğunu göstermektedir (1,2). Remzi ve ark.'nın 1980'de yayınladıkları epidemiyoloji çalışmasında asemptomatik ilkokul öğrencilerinde taş hastalığı insidansı %1 olarak bildirilmiştir (3). Günümüzde kılavuzlar çocukluk çağı taş hastalığı tedavisinde öncelikle beden dışı şok dalga litotripsisi (SWL) önerse de yöntemin her zaman başarıyı sağlayamaması, çoğu zaman birden çok seans gerektirmesi ve son zamanlarda uzun dönem yan etkilerine dair ciddi çalışmaların yayınlanmış olması alternatif tedavi yöntemlerini sıklıkla gündeme getirmektedir (4,5).

Fleksibl endoskop ve lazer teknolojisinde ve ameliyatlarda kullanılan sarf malzemelerin tasarımı ve dayanıklılığında son 10 yıl içerisinde görülen hızlı gelişmeye paralel olarak retrograd intrarenal cerrahi (RIRC) kavramı hızla yaygın bir kullanım alanı kazanmıştır (6). Başlangıçta çocuk hasta grubunda erişkin aletlerinin kullanımına bağlı çekinceler olsa da cihaz çaplarında küçülme ile beraber retrograd intrarenal cerrahi öncelikle SWL'ye dirençli taşı olan ya da taş fragmanlarını düşüremeyen çocuklarda uygulanmaya başlanmıştır (7).

Çocuk hastalarda SWL'nin kısa ve uzun dönem başarı ve komplikasyon oranları literatürde detaylı olarak bulunmakla beraber RIRC'nin sonuçları için sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde çocuk hastalara uyguladığımız RIRC olgularının kısa dönem başarı ve komplikasyonlarını inceledik.

Yöntemler

Operasyon Öncesi Değerlendirme

Böbrek taşı saptanan hastaların velilerine taş hastalığı için mevcut tedavi seçenekleri başarı ve komplikasyon oranları da dahil olmak üzere detaylı olarak anlatıldı, operasyon için gerekli onamları alındı ve operasyon planlanan hastaların hepsinden serum üre, kreatinin, elektrolit seviyeleri, tam kan sayımı, kan grubu tayini, koagülasyon profili, c-reaktif protein seviyesi ve idrar kültürü istendi. Tüm hastalara toplayıcı sistem anatomisini değerlendirebilmek için intravenöz ürografi (İVÜ) çekildi.

Taş boyutu ultrasonografi ya da düz grafide tek boyutta hesaplanan en uzun ölçüm olarak bildirildi.

Operasyon Tekniği

Tüm hastalarda işlem genel anestezi altında gerçekleştirildi. Hastalara ürolojik cerrahi masasında litotomi ya da kurbağa pozisyonu verildi. Pozisyon verilmesini takiben hastaların görüntüleme sahası dışında kalan bölgeleri kurşun örtü ile örtüldü. Tüm hastalarda öncelikle 6,4 Fr üreterorenoskop ile tanısıl üreterorenoskopi yapıldı. Kılavuz tel eşliğinde üreteropelvik bileşkeye (UPJ) kadar çıkıldı ve retrograd piyelografi çekildi. Üreter orifisinden geçilemediği durumlarda balon dilatasyon uygulanmadan pasif dilatasyon için çift j kateter

takılarak işlem sonlandırıldı ve 2 hafta sonrasına ertelendi. Üretere sorunsuz giriş yapılan olgularda UPJ'ye kadar çıkılarak kılavuz tel pelviste bırakıldı. Ardından aynı işlem tekrarlanarak ikinci bir kılavuz tel pelvis renalise yerleştirildi ve üreterde pasif dilatasyon sağlanmış oldu.

Daha sonra 7,5 Fr FlexX™2 (Karl Storz GmbH&Co. KG, Tuttlingen, Germany) fleksibl üreterorenoskop kılavuz tel üzerinden kaydırılarak skopi ve endoskopik görsel kontrol ile pelvise kadar ilerletildi. Pelvise ulaşıldığında kılavuz tel içinden çıkartılarak tanısıl endoskopi yapıldı. Olguların hepsinde mümkün olan tüm kaliksler görüntüledi. Pelvis, üst ve orta kaliks yerleşimli taşlar buldukları yerde, alt kaliks taşları mümkün olan olgularda daha uygun lokalizasyonlara taşınarak, olmayan durumlarda ise buldukları yerde lazer (Sphinx® Holmium Laser, Lisa Laser Products, Almanya) yardımı ile 273 mikron fiber kullanılarak fragmente edildi. Fragmantasyona taşın en büyük çapı 2 mm'ye düşünceye kadar devam edildi ve tekrarlayan giriş-çıkışlara bağlı komplikasyonları en aza indirmek için fragmanlar kendiliğinden düşmeye bırakıldı. İşlem sonunda tüm hastalara hasta yaşı ve boyuna uygun çift j kateter takıldı.

Operasyon süresi hastanın temizlenip pozisyon verilmesini takiben üreterorenoskop ile üretradan girilmesinden çift j kateterin takılmasına kadar geçen süre olarak kayıt edildi. Skopi süresi işlem süresince yapılan görüntülemelerin toplamının saniye olarak kaydedilmesi ile hesaplandı.

Operasyon Sonrası Takip

Ek komplikasyon ve şikayeti olmayan ve operasyon sonrası 1. gün çekilen direkt grafide çift j kateterin yerinde olduğu görülen hastalar taburcu edildi. İkinci hafta çekilen grafide ek tedavi gerektirecek rezidü taşı görülmeyen hastaların çift j kateterleri alındı. İkinci hafta sonra kontrole çağrılan hastalar semptomatik değilse üriner sistem ultrasonografisi ile değerlendirilerek taşsızlık durumuna karar verildi.

İstatistiksel Analiz

Hastaların dataları Microsoft Excel® (Versiyon 2010) ile toplandı ve istatistiksel analizler Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi ve eşlendirilmiş t testi kullanılmıştır.

Bulgular

Ortalama hasta yaşı 7,5±2,3 yıl (3-12 yıl arası), ortalama taş boyutu ise 12,3±3,4 mm'idi. Erkek/kız oranı 8/6'ydı (Tablo 1). On hasta mevcut taşı için önce SWL tedavisine yönlendirilmiş, ancak SWL'den fayda görmemiş hastalardı. Kalan dört hastaya doğrudan cerrahi önerildi.

Hastalardan beşinde üreteral orifisten girilememesi nedeniyle pasif dilatasyon amaçlı çift j kateter takıldı ve iki

seanslı işlem uygulandı. Dokuz hastada üreteral orifisi ve üreter geçişi izin verdiği için işlem tek seansta sonlandırıldı.

Ortalama operasyon süresi $33,5 \pm 6,9$ dakika, ortalama skopi süresi $45,3 \pm 15,4$ saniyeydi (Tablo 2). Ortalama hastanede kalış süresi 1,07 gündü. En sık karşılaşılan postoperatif komplikasyonlar ağrı (dört hasta) ve ateşi (üç hasta). Hastaların tümünde ateş kendi kendini sınırladı ve hiçbir hastada uzamış antibiyotik tedavisi gerekmedi. Postoperatif dönemde ateşi yükselen ve iki gün serviste kalan hasta dışında bütün hastalar postoperatif birinci taburcu edildi (Tablo 2).

Taşsızlık postoperatif eken dönemde çekilen direkt grafiler ve birinci ay sonunda çekilen ultrasonografi ile değerlendirildi. İki hastanın ikinci hafta sonunda çift j kateter çekimi esnasında üreterde saptanan milimetrik taşları forseps yardımıyla alındı. Bir ay sonunda çekilen ultrasonografide tüm hastaların taştan arındığı saptandı (Tablo 2).

Tartışma

Üriner sistem taş hastalığı insidansı değişen beslenme alışkanlıkları, yaşama alanları ve iklim şartlarına bağlı olarak artış göstermektedir. Bu artışa hastalığın ilk görülme yaşında yıllar içinde görülen azalma da eşlik etmektedir (1,2). Ayrıca mevcut bilgiler çocuk hastaların taş tekrarlama olasılığı açısından doğrudan yüksek risk grubunda olduğunu da göstermektedir (1). Bu nedenle çocuk taş hastalarında uygulanan yöntemlerin tekrarlanabilir olmaları önem kazanmaktadır. Günümüzde erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da SWL, perkütan nefrolitotomi (PNL) ve RİRC kabul edilebilir tedavi alternatifleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

İlk olarak 1980'lerde erişkinlerde uygulanmaya başlanan SWL, zaman içinde çocuk hastalarda, özellikle

20 mm'den küçük böbrek taşlarında, ilk basamak tedavi seçeneği olarak kabul görmüştür (4). Ancak uygulanmaya başladığı dönemden itibaren böbrek parankimi üzerine olumsuz etkileri tartışma konusu olmuştur ve gelişmekte olan böbrek üzerine etkilerinin uzun dönem sonuçları yeni yayınlanmaya başlanmıştır (5,8). Komşu organlarda meydana gelen doku hasarı da yine SWL kullanımının sorgulanmasına neden olmaktadır (9). Benzeri problemler PNL için de geçerlidir (10). SWL'nin karşılaştığı bir diğer sorun da artan taş boyutuna bağlı olarak başarının düşmesi ve başarının taş lokalizasyonu ile doğrudan ilişkili olmasıdır (11). Her ne kadar PNL taş boyutundan bağımsız olarak tüm lokalizasyonlarda yüksek taşsızlık oranları sağlasa da özellikle üst kaliks taşlarında girişe bağlı komplikasyon oranları artmaktadır (12). Bu noktada RİRC, doğrudan parankim hasarına neden olmaması ve yeni nesil cihazlarla tüm taş lokalizasyonlarında yüksek başarı sağlaması ile avantaj sağlamaktadır (13). Çalışmamızda tüm hastalarda tüm kalikslere ulaşmak mümkün olmuş ve hastaların hepsinde taş boyutu ve lokalizasyonundan bağımsız olarak taşsızlık sağlanmıştır.

Üreteroskopik taş tedavisi erişkinlerde 1970'lerin sonlarında uygulanmaya başlanmış olsa da çocuklarda kullanımına dair ilk bulgular 1988'de Ritchey ve ark. tarafından yayınlanmıştır (14). Önceleri sadece üreter taşlarının tedavisinde kullanılsa da fleksibl endoskop teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak böbrek taşlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İlk serilerde böbrek ve üreter taşlarının tedavisine ait sonuçlar birlikte verilse de son yıllarda fleksibl üreterorenoskopinin sadece çocuklarda kullanımına ait seriler de yayınlanmaya başlanmıştır (15). Biz de çalışmamıza sadece böbrek taşı tedavisi uygulanan hastaları dahil ettik.

Tablo 1. Hastalara ve taşa ait bulgular (SWL: beden dışı şok dalga litotripsisi)

Hasta	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Taraf	Taş Boyutu (mm)	Taş Lokasyonu	Geçirilmiş SWL
1	10	E	Sol	10	Pelvis	Hayır
2	12	E	Sol	12	Pelvis	Evet
3	3	K	Sağ	8	Orta kaliks	Evet
4	9	E	Sağ	15	Pelvis	Hayır
5	6	K	Sağ	10	Pelvis	Evet
6	5	K	Sol	8	Alt kaliks	Evet
7	7	E	Sağ	15	Pelvis	Evet
8	10	E	Sol	12	Orta kaliks	Evet
9	7	E	Sağ	8	Alt kaliks	Evet
10	6	K	Sol	15	Pelvis	Evet
11	7	E	Sol	12	Üst kaliks	Hayır
12	10	K	Sol	20	Pelvis	Evet
13	7	E	Sol	12	Orta kaliks	Evet
14	7	K	Sağ	15	Üst kaliks	Hayır

Tablo 2. Operatif bulgular (komplikeasyonlar Clavien Sınıflandırmasına göre derecelendirilmiştir)

Hasta	Pasif Dilatasyon	Operasyon Süresi (dakika)	Skopi Süresi (dakika)	Hastanede Kalış Süresi (gün)	Komplikasyon
1	Hayır	25	30	1	Yok
2	Hayır	33	35	1	Ağrı (Grade 3a)
3	Evet	27	32	2	Ateş (Grade 1)
4	Hayır	31	35	1	Yok
5	Evet	40	65	1	Ağrı (Grade 3a)
6	Hayır	25	37	1	Ateş (Grade 1)
7	Hayır	39	58	1	Ateş (Grade 1)
8	Hayır	27	35	1	Ağrı (Grade 3a)
9	Hayır	25	30	1	Yok
10	Evet	38	58	1	Yok
11	Hayır	35	40	1	Yok
12	Hayır	45	65	1	Yok
13	Evet	38	40	1	Yok
14	Evet	42	75	1	Ağrı (Grade 3a)

Üreteral akses kılıfların kullanımı erişkin hastalarda tekrarlayan giriş çıkışları kolaylaştırarak hem taşsızlık oranlarını arttırmakta hem de operasyon süresini kısaltmaktadır (16). Ayrıca devamlı akım sağlayarak intrarenal basıncı ve buna bağlı komplikeasyonları da azalttığı ileri sürülmektedir. Unsal ve ark. üreteral akses kılıf kullandıkları 3 hastada taşsızlık sağlamış ve kılıfa bağlı komplikeasyon yaşamamışlardır (17). Ancak Traxer ve ark. erişkin hastalarda yaptıkları prospektif çalışmada akses kılıfı kullanılan 359 olgunun 167'sinde üreteral hasar saptamışlardır. Bu hasarın özellikle işlem öncesi stent takılmayan hastalarda 7 kat daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (18). Wang ve ark.'da ortalama yaşı 13 olan 96 hastada akses kılıf kullanımının operasyon esnasında görülen komplikeasyonların oranını arttırdığını göstermişlerdir. Özellikle ekstrevasiyon ve perforasyon kılıf kullanılan hastalarda daha sık görülmüştür (19). Kılıf kullanımına bağlı striktür gelişim riski bulunmakla beraber çocuk hastalarda striktür gelişimi bildirilmemiştir. Ancak biz serimizde hiçbir hastada üreteral akses kılıf kullanmadık ve fragmanları dışarı almak yerinde 2 mm'den küçük boyuta indirip kendiliğinden düşmeye bıraktık.

RİRS sonrası bırakılan fragmanların uzun dönem sonuçları hakkında tartışmalar devam etmektedir (20,21). Özellikle alt kalikte bırakılan fragmanların - özellikle sistin taşı varlığında - tekrar taş oluşumuna neden olabileceği öne sürülmektedir (22). Biz çalışmamızda fragmanları

kendiliğinden düşmeye bıraktığımız halde hasta takiplerinde fragmanlara bağlı komplikeasyonla karşılaşmadık.

İşlem esnasında üreter orifisinin dilatasyonu da çocuk hastalarda başka bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar literatürde bildirilmiş bir olgu olmasa da teorik olarak orifise aktif dilatasyon yapılmasının hatta işlemin kendisinin bile reflüye neden olabileceği öne sürülmektedir (23). Biz çalışmamızda üretere akses yapamadığımız olgularda aktif dilatasyon yerine çift j stent kullanarak pasif dilatasyon uygulamayı tercih ettik. Çift j stent takılarak işlemi sonlandırılan beş hastaya iki hafta sonra tekrarlanan operasyonda akses esnasında herhangi bir zorluk yaşanmadı. Unsal ve ark.'nın aktif dilatasyon uyguladıkları beş hastadan birinde perforasyon gelişmiş, ancak uzun dönem takibinde hastalarda darlık ya da reflü saptamamışlardır (17).

Fleksible URS ile üretere girememe ve taşa ulaşamama da komplikeasyon olarak bildirilmektedir (23). Biz kliniğimizde üreter önce semi-rijid üreterorenoskop ile girip daha sonra fleksibl cihaza geçiyoruz. İşlemin başarılı olamadığı durumlarda da pasif dilatasyon amaçlı üreteral çift j stent takarak işlemi erteliyoruz. Pasif dilatasyon yerine aktif dilatasyon da bildirilmekle beraber üreterde meydana gelebilecek hasarın uzun dönem sonuçları bilinmediği için biz kliniğimizde çocuk hastalarda aktif dilatasyonu tercih etmiyoruz. Yine yeni nesil cihazların artmış manevra kabiliyeti sayesinde artık tüm toplayıcı sistemi rahatlıkla görüntülemek mümkün olmaktadır. Çalışmamızda tüm hastalarda taşın bulunduğu kaliks dışında diğer kaliklere

de rahatlıkla ulaşılmış ve hiçbir hastada taşın yerinin değiştirilmesine gerek kalmadan işlem sonlandırılmıştır.

Üriner sistem taş cerrahisi sonrası alınan tüm önlemlere rağmen görülen ateşin etiolojisinde pek çok mekanizma rol oynamaktadır (24). Bunlardan anesteziye bağlı komplikasyonlar tüm cerrahiler sonrası görülebilen taşın fragmantasyonu sonrası endotoksinlerin salınımına bağlı ateş özellikle PNL, URS ve f-URS gibi cerrahiler sonrası görülebilmektedir (24). Özellikle f-URS'ye bağlı ateşin açıklanmasında farklı teoriler ortaya atılmaktadır. Bunlardan en önemlisi işlem esnasında oluşan yüksek toplayıcı sistem içi basınçtır (25). Özellikle akses kılıf kullanılmayan olgularda bu problem daha sık karşımıza çıkmaktadır (25). Bu noktada özellikle pediatrik olgularda pompa ile yüksek basınçlı irrigasyon kullanılmaması koruyucu önlem olarak uygulanabilir. Bizim çalışmamızda da 3 hastada görülen ateşin konservatif yaklaşımlarla düzelmesi ve yapılan idrar ve kan kültürlerinde üreme olmaması enfeksiyon dışı etkenlerin ön planda olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızın en önemli eksikliği hasta sayısının azlığı olarak kabul edilebilir. Ayrıca karşılaştırma için kontrol grubu ya da SWL ve/veya PNL grubu olmaması diğer bir eksikliktir. Fleksible üreterorenoskopinin çocuk hastalarda yerinin daha ön plana çıkabilmesi için prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine çalışmaların çok merkezli olması kanıt derecesini arttıracaktır. Son olarak yüksek taşsızlık oranları hastaların taşsızlık durumunun ultrasonografi ile değerlendirilmesine bağlanabilir. Çocuk hastalarda radyasyonun uzun süreli etkilerinden korunmak için semptomu olmayan hastalarda bilgisayarlı tomografi yerine ultrasonografi tercih edilmesi gerektiğini savunuyoruz. Bu nedenle kontrol değerlendirmesi için tomografi istenilmemiştir.

Sonuç

Retrograd intrarenal cerrahi, çocuk hastalarda erişkin hastalar için dizayn edilmiş aletler yardımıyla, başarı ve komplikasyon oranları açısından tatmin edici sonuçlarla yapılabilmektedir. Yapılacak çok merkezli ve karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları doğrultusunda zaman içerisinde ilk basamak tedavi olabilecektir.

Kaynaklar

- Bak M, Ural R, Agin H, Serdaroglu E, Calkavur S. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009;41:453-60.
- Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2203-9.
- Remzi D, Cakmak F, Erkan I. A study on the urolithiasis incidence in Turkish school-age children. *J Urol* 1980;123:608.
- Tekgöl S, Riedmiller H, Gerharz E, et al. Guidelines on Paediatric Urology (2009). Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, European Society for Paediatric Urology, pp 52–63.
- Krambeck AE, Gettman MT, Rohlinger AL, Lohse CM, Patterson DE, Segura JW. Diabetes mellitus and hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years of followup. *J Urol* 2006;175:1742-7.
- Patel A, Fuchs GJ. Expanding the horizons of SWL through adjunctive use of retrograde intrarenal surgery: new techniques and indications. *J Endourol* 1997;11:33-6.
- El-Hout Y, ELnaeema A, Farhat WA. Current status of retrograde intrarenal surgery for management of nephrolithiasis in children. *Indian J Urol* 2010;26:568-72.
- Connors BA, Evan AP, Blomgren PM, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy at 60 shock waves/min reduces renal injury in a porcine model. *BJU Int* 2009;104:1004-8.
- Kim TB, Park HK, Lee KY. Life-Threatening Complication after Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for a Renal Stone: A Hepatic Subcapsular Hematoma. *Korean J Urol* 2010;51:212-5.
- Taylor E, Miller J, Chi T, Stoller ML. Complications associated with percutaneous nephrolithotomy. *Transl Androl Urol* 2012;1:223-8.
- Abdel-Khalek M, Sheir K, Elsobky E, Showkey S, Kenawy M. Prognostic factors for extracorporeal shock-wave lithotripsy of ureteric stones—a multivariate analysis study. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:413-8.
- Radecka E, Brehmer M, Holmgren K, Magnusson A. Complications associated with percutaneous nephrolithotripsy: supra- versus subcostal access. A retrospective study. *Acta Radiologica* 2003;44:447-51.
- Oguz U, Resorlu B, Ozyuvalı E, Bozkurt OF, Senocak C, Unsal A. Categorizing intraoperative complications of retrograde intrarenal surgery. *Urol Int* 2014;92:164-8.
- Ritchey M, Patterson DE, Kelalis PP, Segura JW. A case of pediatric ureteroscopic lasertripsy. *J Urol* 1988;139:1272-4.
- Erkurt B, Caskurlu T, Atis G, et al. Treatment of renal stones with flexible ureteroscopy in preschool age children. *Urolithiasis* 2014;42:241-5.
- Monga M, Gawlik A, Durfee W. Systematic evaluation of ureteral access sheaths. *Urology* 2004;63:834-6.
- Unsal A, Resorlu B. Retrograde intrarenal surgery in infants and preschool-age children. *J Pediatr Surg* 2011;46:2195-9.
- Traxer O, Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Urol* 2013;189:580-4.
- Wang HH, Huang L, Routh JC, Kokorowski P, Cilento BG Jr, Nelson CP. Use of the ureteral access sheath during ureteroscopy in children. *J Urol* 2011;186:1728-33.
- Rebuck DA, Macejko A, Bhalani V, et al: The natural history of renal stone fragments following ureteroscopy. *Urology* 2011;77:564.
- Dincel N, Resorlu B, Unsal A, et al. Are small residual stone fragments really insignificant in children? *J Pediatr Surg* 2013;48:840-4.
- El-Assmy A, Hafez AT, Eraky I, et al. Safety and outcome of rigid ureteroscopy for management of ureteral calculi in children. *J Endourol* 2006;20:252-5.
- Tekpeleler A, Resorlu B, Sahin T, et al. Categorization of intraoperative ureteroscopy complications using modified Satava classification system. *World J Urol* 2014;32:131-6.
- Sharifi Aghdas F, Akhaviadegan H, Aryanpoor A, Inanloo H, Karbakhsh M. Fever after percutaneous nephrolithotomy: contributing factors. *Surg Infect* 2006;7:367-71.
- Auge BK, Pietrow PK, Lallas CD, Raj GV, Santa-Cruz RW, Preminger GM. Ureteral access sheath provides protection against elevated renal pressures during routine flexible ureteroscopic stone manipulation. *J Endourol* 2004;18:33-6.



Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonu Olan ve Olmayan Hastaların MPV ve Sensitif CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Comparison of MPV and High Sensitive CRP Levels between Patients with and without Diabetic Microvascular Complication

Ekmel Burak Özşenel, Mehmet Yavuz Gürler, Güzin Karatemiz, Murat Sünbül*, Merve Çiloğlu**, Elif Sakçı**, Burcu Hacıoğlu**, Fuat Şar**, Savaş Öztürk***, Mehmet Tayfur****, Emrah Erkan Mazi

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

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

****Kale Devlet Hastanesi, Denizli, Türkiye

Özet

Amaç: Diyabet toplumun önemli bir kısmını etkileyen ve özellikle komplikasyonlarıyla önemli bir morbidite-mortalite sebebi olan bir hastalıktır. Çalışmamızda diyabetik hastaların takipleri sırasında istenecek MPV ve hsCRP gibi tetkiklerin aslında komplikasyon gelişimi hakkında bizleri uyarıcı parametreler olarak değerlendirilebileceğine dikkat çekmek istedik.

Yöntemler: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet polikliniğinde 2005-2009 yılları arasında takip edilen 139 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar mikrovasküler komplikasyonu olan (olgu) ve olmayan (kontrol) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların kreatinin, Hba1c, hemogram, hsCRP, albümin, trigliserit ve total-hdl-ldl kolesterol düzeyleri çalışıldı. Yaş, diyabet yaşı, vücut kitle indeksi ve bel çevreleri değerlendirildi. Hastaları gruplarken dikkate alınan mikrovasküler komplikasyona dair bilgilerine (göz dibi incelemesi-24 saatlik idrar tetkiki) dosyaları incelenerek ulaşıldı.

Bulgular: Olgu grubu 49 kadın 34 erkek olmak üzere 83 kişiydi. Kontrol grubu ise 32 kadın 24 erkek 56 kişiydi. Olgu grubunun yaş, diyabet süresi, hemoglobin, hematokrit, kreatinin ve HbA1c değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca olgu grubunun albümin değeri de kontrol grubuna kıyasla

Abstract

Aim: Diabetes is an important cause of mortality and morbidity affecting especially individuals with its complications. We aimed to draw attention to the fact that MPV and hsCRP can be evaluated as warning parameters in terms of development of the complications of diabetes.

Methods: 139 patients who were followed up in the diabetes outpatient clinics in Haseki Training and Research Hospital between years 2005-2009 were included in this study. The study group consisted of 83 patients (49 females, 34 males) with microvascular complications. The control group was composed of 56 patients (32 females, 24 males) without microvascular complications. The levels of creatinine, HbA1c, hemogram, hsCRP, albumin, triglyceride and total-HDL-LDL cholesterol were measured in all patients. Age, diabetes age, body mass index and waist circumference were also evaluated. Information about microvascular complications (fundoscopic examination or 24-hour urine investigation) was obtained from the patient files.

Results: Age, age of onset of diabetes, hemoglobin, hematocrit, creatinine and HbA1c values in the study group were significantly higher compared to that in the control group. In addition, the albumin values in the study group were lower than in the control group.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ekmel Burak Özşenel
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 505 408 20 76 E-posta: ekmelburak@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 31 Temmuz 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08 Ağustos 2014

13. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi ve 14. Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi'nde Sunulmuştur.

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

anlamli derecede düşük bulundu. Ancak hsCRP ve MPV değerleri konusunda gruplar arasında anlamli farklılık saptanmadı.

Sonuç: Diyabetik hastalarda MPV ve hsCRP değerleri yükselmekle birlikte bunların mikrovasküler komplikasyonlarla direkt ilişkisi saptanmamıştır. Ancak bu parametrelerin kötü kan şekeri regülasyonu ile olan ilişkisi nedeniyle kan şekeri kontrolü kötü hastalarda retinopati ve nefropati gelişimi riski açısından bir gösterge olabilir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53:57-61*)

Anahtar Sözcükler: Diyabet, inflamasyon, MPV, HsCRP, mikrovasküler komplikasyon

Giriş

Diabetes Mellitus; insülin yokluğu ve çoğu zamanda tip 2 diyabetiklerde gördüğümüz insülin direnci veya insülinin etki edememesi ile beraber seyreden, hipergliseminin her zaman olduğu ve vücuttaki bütün organ ve sistemleri etkileyen kronik endokrin bir hastalıktır (1). Hipergliseminin oluşturduğu akut etkilerden daha çok yıllar içerisinde oluşan kronik mikrovasküler (diyabetik nefropati-nöropati-retinopati) ve makrovasküler (serebrovasküler-kardiyovasküler-periferikvasküler) komplikasyonları açısından önemli olan bu hastalıkta günümüzde hedeflenen hem ideal bir glukoz regülasyonunu sağlamak hem de yapılan yakın poliklinik takipleri ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini önlemektir.

Bilindiği gibi diyabette oluşan hiperglisemi ve kronik dönemde organ sistemlerine olan etkileri sonucu vücutta inflamatuvar süreçler tetiklenmekte ve bunun sonucunda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar oluşmaktadır (2). Vücutta oluşan bu inflamatuvar yanıtın en önemli göstergelerinden birisi C-reaktif proteindir (CRP). Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturan CRP'nin karaciğerdeki yapımı enfeksiyon, doku zedelenmesi ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde tetiklenmektedir. Günümüzde kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmasına başlanan CRP aynı şekilde inflamatuvar bir süreç olan diyabet seyri sırasında da sağlıklı bireylere oranla komplikasyonu olan diyabetiklerde daha yüksek seyretmektedir (3).

Öte yandan ateroskleroz gelişiminde ilk aşama trombositlerin endotele adezyonudur. Artmış ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeylerine bağlı olarak sistemik dolaşımda bulunan büyük trombositler adezyona ve agregasyona daha yatkındırlar. Diyabetik bireylerde yapılan çalışmalarda MPV düzeyleri artmış olarak saptanmıştır (4,5).

Bütün bu bilgiler ışığında bizde bu çalışmamızda tip 2 diyabeti olan hastalarda diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati varlığı ile MPV ve hsCRP düzeylerini karşılaştırdık.

Conclusion: In diabetic patients, MPV and hsCRP levels increase but a direct relationship of this increase with microvascular complications was not determined. However, these parameters can be an indication of the risk of retinopathy-nephropathy development in diabetic patients, because of their relationship with poor blood glucose regulation. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:57-61*)

Key Words: Diabetes, inflammation, MPV, HsCRP, microvascular complication

Yöntemler

Çalışmaya, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğinde 2005-2009 yılları arasında takip edilen, tip 2 diyabet hastası olan ve bilgilendirilmiş onay formunu okuyup imzalayan 81 kadın 58 erkek olmak üzere toplam 139 hasta alındı. Retrospektif olarak dosyaları incelenen hastalardan hastanemiz göz hastalıkları polikliniğinde yapılan fundoskopik muayenede diyabetik retinopati saptananlar (başlangıç evresinde olanlar da dahil) tespit edildi ve olgu grubuna alındı. Aynı şekilde poliklinik takipleri sırasında son 1 yıl içinde 2 kez yapılan 24 saatlik idrar tetkiklerinde 30 mg/gün değerinin üzerinde mikroalbuminürisi olan hastalar diyabetik nefropatisi mevcut olarak değerlendirildi ve bu hastalar da olgu grubuna alındı. Gözdibi ve 24 saatlik idrar tetkiklerinde diyabetik komplikasyon bulgusu olmayan hastalar da olgu grubunu oluşturdu. Böylece kontrol grubu 32 kadın 24 erkek olmak üzere toplam 56 hastadan oluştu. Olgu grubunu ise 49 kadın 34 erkek toplam 83 hasta oluşturdu. Çalışmaya gebelik ve laktasyon döneminde olanlar, 15 yaşın altında veya 80 yaşın üzerinde olanlar, çalışmaya alınma zamanında akut hastalığı veya enfeksiyonu olanlar, diyabetik nefropati dışında renal hastalığı olanlar, oral kontraseptif kullanmakta olanlar, kreatinin değeri 1,3 mg/dl'nin üzerinde olanlar, hematolojik hastalığı olanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, bilinen malignitesi olanlar, aspirin kullanmakta olanlar, kemoterapi ve/veya radyoterapi almakta olanlar dahil edilmedi. Olgu ve kontrol grubu hastaların yaşı, diyabet süresi, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ), alkol ve sigara kullanıp kullanmadığı kaydedildi. Ayrıca hastalar alkol ve sigara kullanımı açısından da sorgulandı.

Her iki hasta grubunun da çalışmamız için gerekli olan highsensitive CRP (hsCRP), HbA1c, MPV, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, hemoglobin, hematokrit, albumin ve kreatinin değerlerini saptamak amacıyla 12 saatlik açlıktan sonra kanları alınarak uygun yöntemlerle çalışıldı. Hemoglobin, hematokrit ve MPV değerleri ise hemogram ölçümü yapan ADVIA 120 kan sayımı cihazıyla değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for Windows programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, ortanca, maksimum ve minimum değerler hesaplandı. Ayrıca verilerin karşılaştırılmasında Student t testi ve ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza tip 2 diyabetik olan 58 erkek (%41,7) 81 kadın (%58,3) toplam 139 hasta alındı. Olgu grubu olarak ayrılan tip 2 diyabete bağlı nefropati ve/veya retinopatisi olan grubun toplamı 83 idi ve 34 erkek (%41) 49 kadın (%59) hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubunu ise 24 erkek (%42,9) 32 kadın (%57,1) olmak üzere diyabete bağlı herhangi bir mikrovasküler komplikasyonu olmayan toplam 56 hasta oluşturdu.

Olgu ve kontrol gruplarının demografik ve biyöşimik verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Olgu grubunun yaş, DM süresi, hemoglobin, hematokrit, kreatinin ve HbA1c değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca olgu grubunun albumin değeri de kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu. Gruplar arasında sigara ve alkol kullanımı ile cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmamızın ana araştırma parametreleri olan MPV ve hsCRP değerleri yönünden de gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

Diyabet toplumda en sık karşılaşılabileceğimiz kronik hastalıklardan biridir. İnsülin yokluğu ve çoğu zamanda var

olmasına rağmen periferde etki edememesi ile karakterize bu hastalığa sahip pek çok hastada, günümüzde bile iyi bir metabolik ve glisemik kontrol sağlanamadığı için uzun dönemdeki komplikasyonlar mortalite ve morbidite açısından önem kazanmaktadır (1,6,7).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından çalışmamızda incelediğimiz diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati çoğu zaman hastanın farkında bile olmadan gelişebilen komplikasyonlardır. Fakat farkına varıldığında yapılacak tedavi modifikasyonları ile hastanın sağ kalımına ve kaliteli bir yaşantı sürdürmesine ciddi katkılar sağlanabilmektedir.

Hastanelerin diyabet polikliniklerinden birkaç aylık aralıklarla takiplerine devam eden ve gerek 24 saatlik idrar tetkiki, gerekse göz dibi muayenesi imkanı olan, dikkatli ve özenli hastalar ve bu hastaları takip eden doktorlar için bu komplikasyonların gelişimini daha başlarken saptayabilmek ve müdahale edebilmek kolaydır. Takiplerine devam güçlüğü yaşayan veya bu konuda özensiz davranan hastalar yada bu komplikasyonları saptayabilmek için başvurduğumuz yöntemlerin kullanılmadığı bölgelerde yaşayan hastalar için ise çalışmamızda incelediğimiz MPV ve hsCRP gibi pek çok yerde ulaşılabilen tetkiklerin yol gösterici olabilmesi söz konusudur.

Bizim yaptığımız bu çalışmada diyabetik nefropatisi ve/veya diyabetik retinopatisi olan hastaların MPV değerlerini herhangi bir komplikasyonu olmayan diyabetik hastaların MPV değerleri ile karşılaştırdık. Çalışmamız sonucunda bu iki grup arasındaki MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Diyabetiklerde MPV değerinin inceleyen çalışmalarda genellikle diyabetiklerin

Tablo 1. Olgu ve kontrol gruplarının demografik ve biyöşimik verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=56)	Olgu grubu (n=83)	p
Yaş	53,5±7,6	58,1±10,7	0,006
DM yaşı	6,9±5,4	13,6±6,5	<0,001
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	30,7±4,1	31,2±4,8	0,509
Bel çevresi (cm)	98±8	99±7	0,516
Toplam kolesterol (mg/dl)	181±33	182±40	0,943
LDL kolesterol (mg/dl)	100±29	106±33	0,302
Trigliserit (mg/dl)	204±152	173±112	0,168
HDL kolesterol (mg/dl)	42±13	42±10	0,932
MPV (fl)	8,4±0,7	8,6±0,9	0,185
Hemoglobin (g/dl)	13,5±1,2	13±1,2	0,026
Hematokrit (%)	40,8±3,7	39,2±3,9	0,022
HbA1c (%)	7,4±1,4	8,1±1,4	0,012
Albumin (g/dl)	4,3±0,2	4,2±0,3	0,017
Kreatinin (mg/dl)	0,8±0,1	0,9±0,2	0,005
hsCRP (mg/l)	0,4±0,3	0,5±0,3	0,379

MPV değerinin daha yüksek olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda Sharpe ve ark.'nın (8) yaptığı bir çalışmada hastalar diyabetik olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve MPV değerleri karşılaştırılmıştır. Diyabetik olan grubun MPV değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hekimsoy ve ark.'nın çalışmasında da diyabetik hasta grubunun MPV değerleri diyabetik olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur (5). Zuberi ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ise hastalar diyabetik olmayan, bozulmuş açlık şekeri olan ve diyabetik olarak üç gruba ayrılarak hastaların MPV değerleri karşılaştırılmıştır (4). Sonuçta en yüksek MPV değeri ortalaması diyabetik grupta görülmüştür. Ayrıca bozulmuş açlık glukozu olan grubun da MPV değerleri ortalaması diyabetik olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine benzer bir çalışmada Papanas ve ark.'nın yaptıkları 416 olguyu kapsayan bir çalışmada ise hastalar diyabeti olmayan, diyabetik ve komplikasyonu olmayan, diyabetik ve mikrovasküler komplikasyonu olan şeklinde 3 gruba ayrılarak, grupların MPV değerleri karşılaştırılmıştır (9). Çalışma sonucunda diyabetik iki grubun MPV değerleri, diyabetik olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha dikkat çekici olan ise diyabetik olan 2 grup arasında komplikasyonlu grubun MPV değerlerinin, bizim çalışmamızın aksine, komplikasyonsuz olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olmasıdır.

Ülkemizden Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada tip 2 diyabetik olgularda mikrovasküler komplikasyonların veya hipertansiyonun varlığı ile MPV değerlerinin ilişkisi araştırılmıştır (10). Diyabetik mikrovasküler komplikasyon ve hipertansiyon varlığı ile MPV değerleri arasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde, anlamlı bir ilişki saptanmazken, araştırmaya alınan hastalardan HbA1c değerleri yüksek olanların MPV değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Yukarıda anlatılan çalışmalardan farklı olarak Verdoia ve ark. 3414 hastalık bir grupta diyabet ve glisemik kontrolün MPV üzerine etkisini incelemişler ve sonuçta diyabet ve glisemik kontrolün MPV ye etkisinin bağımsız bir etki olmadığını, MPV'nin yaş, ARB tedavisi, lipid düzeyleri ve hemoglobinden etkilendiği sonucuna varmışlardır (11). Bu çalışmaya dayanarak, gruplarımız arasında saptanan anlamlı hemoglobin ve yaş farkının MPV sonuçlarımızı etkileyebileceği de düşünülmüştür.

Jabeen ve ark.'nın yaptığı ilgili bir çalışmada da, diyabeti olan hastalar MPV ve hsCRP değerleri açısından sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış ve diyabeti olanlarda bu parametreler anlamlı yüksek bulunmuştur (12). Buna dayanarak bu parametrelerin diyabetli hastalarda gelişen komplikasyon riskini değerlendirmek için bir belirteç olarak değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda HbA1c ve MPV ilişkisinin bir devamı sayılabilecek farklı bir değerlendirme de yaptık. Diyabetik

mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile HbA1c değerlerini karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda da diyabetik retinopati ve/veya nefropatisi olan grubun HbA1c değerlerinin, diyabetik komplikasyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Bu korelasyon ile ilgili yaptığımız literatür taramasında Al-Salman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde diyabetik nefropatisi olan hastaların daha yüksek HbA1c değerlerine sahip olduğunu saptandığını gördük (13). Yapılan benzer çalışmalardan birinde Yeung ve ark. maküler ödem ile artmış HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamışlardır (14).

Yapılan pek çok çalışmada ileri hasta yaşı ve uzun süreli diyabetik olma ile diyabetik komplikasyonların gelişimi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (13,15-17). Bizde yaptığımız çalışmada diyabetik retinopati ve/veya nefropatisi olan hastaların yaşlarının ve diyabet sürelerinin herhangi bir diyabetik komplikasyonu olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük.

Çalışmamızda diyabetik mikrovasküler komplikasyonu olmayan grubun hemoglobin ve hematokrit değerlerinin, diyabetik retinopati ve/veya nefropati olan gruba oranla anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Salazar Vazquez ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada kontrolsüz diyabeti olan hastaların uygun tedavi ile anemileri düzeltilindiğinde kan şekeri regülasyonlarının daha kolay yapılabildiği saptanmıştır (18). Literatürde benzer çalışmalar olmakla beraber hematokrit-diyabet seyri ilişkisinin yapılacak daha çok araştırma ile aydınlatılması gerektiğine inanıyoruz.

Daha öncede bahsettiğimiz gibi inflamatuvar süreçlere vücudun yanıtı olarak artan hsCRP'nin, bir yandan miyokard infarktüsü ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler olaylarda erken bir biyomarker olması söz konusuysen, diğer yandan diyabette de artmış olarak bulunması aynı şekilde diyabet-diyabetik komplikasyon gelişimi ile ilgili yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir (19,20). Nowak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada diyabetik retinopatisi olan grubun hsCRP değerleri diyabetik retinopatisi olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, ayrıca diyabetik retinopatisi olmayan hastaların da hsCRP değerleri diyabetik olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (3).

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun olmaması, kullanılan ilaçların çalışmada araştırılmamış olması ve diyabetik nöropati ile ilişkili incelemelerin dahil edilmemiş olması temel eksik olarak belirtilebilir. Ancak diyabetik hastalarda yapılmış kontrol gruplu çalışmalarda MPV değeri ve inflamasyon göstergeleri konusunda karar oluşturmaya yetecek kadar birikmiş verinin oluşmuş olması kontrol grubuna olan ihtiyacı azaltmıştır. Öte yandan ülkemizdeki diyabetik hastaların çoğunlukla stabil bir ilaç

kullanım stratejisinin olmaması nedeniyle ilaçların MPV ve inflamasyon üzerine etkilerini incelemenin sağlıklı bir sonuç verme olasılığı düşüktür ve yanıtıcı olabilir. Öte yandan diyabetik nöropati tanısının ülkemizde rutin pratikte yeterince dökümant edilmemesi ve kimizaman klinik olarak tanı konması ve ayrıca mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan nöropatinin çalışmamızda objektif olarak ortaya konan diğer mikrovasküler komplikasyonlar olan nefropati ve retinopati ile olan yüksek birliktelik sıklığı nedeniyle araştırmamızın sonuçlarını değiştirme olasılığı düşüktür. Sonuç olarak diyabetiklerde, non-diyabetiklere oranla, yaygın bir inflamasyon sürecinin göstergeleri olarak MPV ve hsCRP değerleri artmaktadır. Ayrıca bu parametreler kötü diyabet regülasyonu ile olan ilişkisi nedeniyle, kan şekeri kontrolü kötü hastalarda retinopati ve nefropati gelişimi açısından bir gösterge olabilir.

Kaynaklar

1. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İstanbul medikal yayıncılık, 2005;1086-9.
2. Sobel BE. Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120:3-11.
3. Nowak M, Wielkoszynski T, Marek B, et al. Antioxidant potential, paraoxonase 1, ceruloplasmin activity and C-reactive protein concentration in diabetic retinopathy *Clin Exp Med* 2010;10:185-92.
4. Zuberi B, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J* 2008;49:114-6.
5. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004;18:173-6.
6. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15th Edition. s: 2109-2143.
7. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. 2001;38-47.
8. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993;86:739-42.
9. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Greece Platelets* 2004;15:475-8.
10. Yıldırım Ş, Kalkan İH, Yılmaz TT, Tüzün D, Suher M. Tip 2 Diabetes Mellituslu Olgularda Hipertansiyon ve Diyabetik Mikrovasküler komplikasyonlarla Ortalama Trombosit Hacmi İlişkisi. *M N Dahili Tıp Bilimleri* 2008;3:14-8.
11. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;17:454-63.
12. Jabeen F, Fawwad A, Rizvi HA, Alvi F, Pak J. Role of platelet indices, glycemic control and hs-CRP in pathogenesis of vascular complications in type2 diabetic patients. *Med Sci* 2013;1:152-6.
13. Al-Salman RA, Al-Basri HA, Al-Sayyad AS, Hearnshaw HM. Prevalence and risk factors of albuminuria in Type 2 diabetes in Bahrain. *J Endocrinol Invest* 2009;32:746-51.
14. Yeung L, Sun CC, Ku WC, et al. Associations between chronic glycosylated haemoglobin (HbA1c) level and macular volume in diabetes patients without macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2009;3:78-83.
15. Zhang HX, Jia LL, Hou XH, et al. Prevalence of and risk factors associated with diabetic retinopathy in pre-diabetic and diabetic population in Shanghai community. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89:1749-52.
16. Dedov I, Maslova O, Sunstov Y, Bolotskaia L, Milenkaia T, Besmertnaia L. Prevalence of diabetic retinopathy and cataract in adult patients with type 1 and type 2 diabetes in Russia. *Rev Diabet Stud* 2009;6:124-9.v17. Pedro RA, Isabel MM, Marc BB, Juan FB, Ester SB. Review of the Relationship Between Renal and Retinal Microangiopathy in Diabetes Mellitus Patients. *Curr Diabetes Rev* 2009;23:786-94.
18. Salazar Vázquez BY, Salazar Vázquez MA, Venzor VC, et al. Increased hematocrit and reduced blood pressure following control of glycemia in diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;38:57-64.
19. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
20. Kim TN, Kim S, Yang SJ, et al. Vascular Inflammation in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes: Analysis with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;1:49-58.



Lipid Profile and Inflammation in Degenerative Valvular Disease

Dejeneratif Kapak Hastalığında İnflamasyon ve Lipid Profili

Mehmet Yamak, Fuat Sar, Özger Akarsu, Meltem Gürsu*, Burcu Hacıoğlu, Esra Ataoğlu, Kazım Korkmaz**, Savaş Öztürk*

Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, İstanbul, Turkey

*Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology, İstanbul, Turkey

**Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: Degenerative valvular heart disease (DVHD) may cause serious cardiac problems and mortality. Determination of the factors related to DVHD may render possible the prevention and/or slowing down the progression of DVHD. In this study, we evaluated the relationship of DVHD with lipid profile, microalbuminuria and high sensitive C-reactive protein (hsCRP) levels.

Methods: 50 patients (age=65.6±12.4 years) with DVHD were compared with the control group including 20 patients (age=57.3±13.9 years) with left ventricle hypertrophy, but no DVHD. Microalbuminuria, blood lipid parameters and hsCRP levels were measured besides routine biochemical tests. Clinical, laboratory and echocardiographic findings were compared between the groups.

Results: Total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol levels were significantly higher in DVHD group (215.26±48.59 mg/dL vs. 177.45±22.47 mg/dL, p=0.001; 45.04±11.03 mg/dL vs. 38.90±11.82 mg/dL, p=0.043 and 138.49±40.69 mg/dL vs. 114.26±16.07 mg/dL, p=0.001) compared with control group. hsCRP and microalbuminuria levels were relatively higher in DVHD group.

Conclusion: Hyperlipidaemia is related to DVHD development, and the progress of DVHD may be related to the inflammatory process. Elevated hsCRP levels may be an indicator of pathologies active in DVHD development. Routine echocardiographic analysis in hypertensive patients with high hsCRP and LDL-cholesterol levels might be useful for screening of DVHD. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 62-6*)

Key Words: Atherosclerosis, heart valve disease, inflammation, lipid

Özet

Amaç: Dejeneratif kalp kapak hastalığı (DKKH) ciddi kardiyak problemlere ve mortaliteye neden olabilir. DKKH ile ilişkili faktörlerin tespit edilmesi DKKH'nin önlenmesini ve/veya ilerlemesinin yavaşlatılmasını mümkün kılabilir. Bu çalışmada, DKKH ile lipid profiline, mikroalbuminüri ve "high sensitive C-reactive protein (hsCRP)" düzeylerinin ilişkisini inceledik.

Yöntemler: DKKH olan 50 hasta (yaş=65,6±12,4 yıl), sol ventrikül hipertrofisi olup DKKH olmayan 20 hastadan (yaş=57,3±13,9 yıl) oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastaların rutin biyokimyasal testler yanında mikroalbuminüri, kan lipid parametreleri ve hsCRP düzeyleri ölçüldü. Grupların klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DKKH olan grupta total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri anlamlı derecede yüksekti (215,26±48,59 mg/dL vs. 177,45±22,47 mg/dL, p=0,001; 45,04±11,03 mg/dL vs. 38,90±11,82 mg/dL, p=0,043 ve 138,49±40,69 mg/dL vs. 114,26±16,07 mg/dL, p=0,001). hsCRP ve mikroalbuminüri düzeyleri DKKH grubunda daha yüksek idi.

Sonuç: Hiperlipidemi DKKH gelişimi ile ilişkilidir, ve DKKH'nin ilerlemesi inflamatuvar süreç ile ilişkili olabilir. Yüksek hsCRP düzeyleri DKKH gelişiminde aktif olan patolojilerin bir belirteci olabilir. hsCRP ve LDL-kolesterol düzeyleri yüksek olan hipertansif hastalarda rutin ekokardiyografik inceleme DKKH taraması için yararlı olabilir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 62-6*)

Anahtar Sözcükler: Ateroskleroz, kalp kapak hastalığı, inflamasyon, lipid

Introduction

Degenerative mitral valve disease involves myxomatous mitral disease, flail mitral valve, mitral valve prolapse (MVP) and Barlow syndrome (1). The pathological changes that cause degenerative aortic valve disease include annular dilatation, leaflet thickening, myxomatous degeneration, and calcification of the annulus and leaflets. These changes lead to a wide spectrum of clinical consequences ranging from mild aortic valve sclerosis to symptomatic aortic stenosis (2). Aortic valve sclerosis is characterized by thickening, increased echogenicity and calcification of the valve leaflets. It may lead to symptomatic aortic stenosis that has a poor prognosis unless treated surgically (2). It is seen in 21-26% of individuals older than 65 years; and in 48% of the population aged more than 85 years (2,3). Aortic stenosis (AS) is classified etiologically as senile calcific, bicuspid, rheumatic and congenital. The most frequent reason is chronic inflammation and fibrosis of the valve similar to atherosclerosis of the arteries (4).

Lipoprotein disorder (low high density lipoprotein -HDL- levels, elevated levels of low density lipoprotein -LDL- and lipoprotein-a, and hypertriglyceridemia), smoking, male gender, hypertension, advanced age, diabetes mellitus (DM) may accelerate AS by endothelial dysfunction and fibrosis (5). The duration of hypercholesterolemia has been found to be correlated with the risk of AS in patients with familial hypercholesterolemia (6). Inflammation is an important cause of endothelial dysfunction and aortic sclerosis (7). Aortic sclerosis and endothelial dysfunction share similar risk factors and pathogenesis. Experimental and clinical studies revealed that inflammatory process adds to atherogenesis; and may cause atherosclerotic plaque rupture and erosion (8). C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein produced by hepatocytes in response to cytokines like interleukin-6 and tumor necrosis factor- α (9). Inflammatory reaction begins in response to capture of atherogenic lipoproteins by the arterial wall; and causes increased CRP production through cytokine release.

The most extensively studied inflammatory marker acting on atherosclerosis is high sensitive CRP (hsCRP). The production of CRP increases in case of infection, tissue damage and any kind of inflammation (10). Recent studies revealed that hsCRP is a strong predictor of atherosclerosis and vascular deaths; and is superior to lipid levels and other inflammatory markers. This is thought to be due to proatherogenic nature of CRP (11). Besides atherosclerosis; systemic inflammation was shown to be active in patients with AS (12).

Microalbuminuria (MA) is defined as urinary albumin excretion in the range of 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ or 30-300 mg/day (13). Studies have shown that MA is not only a marker

of diabetic complications, but also an independent risk factor for cardiovascular diseases (14). MA has been found to be stronger predictor for cardiovascular disease than other classical risk factors including hypercholesterolemia. MA was involved within cardiovascular risk factors in the seventh report of Joint National Committee (JNC-7) (15).

We aimed in this study to examine the relationship of the presence of degenerative valvular heart disease (DVHD) with atherogenesis, inflammation and endothelial dysfunction.

Methods

The study was started after obtaining approval from the local ethics committee. Patients with DVHD were chosen as the patient group among patients who had echocardiographic examination in the echocardiography laboratory of our hospital. This group was compared with the control group consisting of patients with left ventricular hypertrophy, but no DVHD. An informed consent form was signed by all patients.

Patients with DM, renal failure, acute ischemic heart disease, advanced heart failure (ejection fraction (EF) less than 40%) and acute infectious disease, obese patients with a body mass index (BMI) more than 30 kg/m^2 , those using antibiotics, steroid, statin or nonsteroid anti-inflammatory drugs, and patients with smoking history were excluded from the study.

Demographic data of the patients including age and gender were recorded as well as medical histories. Systolic and diastolic blood pressures were measured at optimal conditions. BMI was calculated by the formula of $\text{weight}/(\text{height})^2$. Blood samples were obtained for laboratory analysis after 8 hours of fasting for measurement of glucose, total, HDL and LDL cholesterol, triglyceride, HbA1c, creatinine and hsCRP levels, and erythrocyte sedimentation rate. Triglyceride and cholesterol levels were measured by enzymatic calorimetric methods using ABBOT Architect/Aeroset machine. hsCRP levels were measured by nephelometric method using Beckman Coulter IMMAGE Immunochemistry Systems machine. To determine microalbuminuria, 24-hour urine was analysed by turbidometric method using ABBOT Architect/Aeroset machine.

Echocardiographic examinations were performed by the same physician using General Electric Vivid 3 Pro machine.

Statistical analysis was conducted by using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 14.0 for Windows. Numerical parameters were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Student t-test and Mann-Whitney U test were used for comparison of the two groups. Yates corrected chi-square test and Fischer's exact

test were used for 2x2 contingency tables of nonnumeric variables when necessary. Correlation analysis of numerical and nonnumeric parameters was performed by Pearson and Spearman's rho correlation tests, respectively. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Fifty patients with DVHD and 20 patients with left ventricular hypertrophy were included in the study as the patient and the control groups. Male/female ratio was 22/28 and 13/7 in the patient and control groups, respectively. The demographic and clinical data of the patients are presented in Table 1. Groups were similar regarding gender, age, weight, height, BMI and blood pressures. The biochemical data of the groups are presented in Table 2. hsCRP and microalbuminuria levels were detected to be significantly higher in the patient group. The patient group had significantly higher levels of total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol (Figure 1).

Aortic valve degeneration was detected in 6 patients (12%), mitral valve degeneration in one patient (2%); while 43 patients (88%) had both disorders. The mean EF

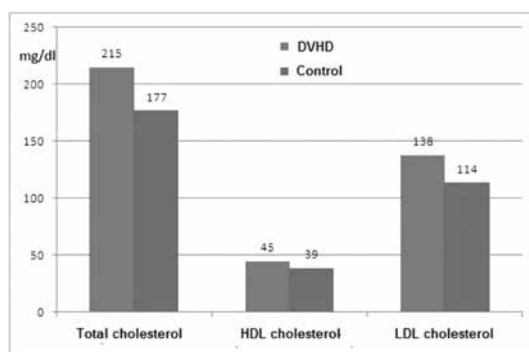


Figure 1. Comparison of cholesterol levels in the groups

in the patient and the control groups were $58.82 \pm 3.14\%$ and $59.00 \pm 3.08\%$, respectively ($p=0.828$).

There was no significant correlation between hsCRP and microalbuminuria levels in the patient group ($r=0.004$, $p=0.972$). The results of the logistic regression analysis are presented in Table 3. The occurrence of DVHD was related with hsCRP levels.

Discussion

The most common reason of acquired AS in developed countries is chronic inflammatory and fibrotic process involving the aortic valve. Elevated total cholesterol, LDL cholesterol, lipoprotein (a), triglyceride, low HDL cholesterol levels, presence of hypertension, DM, male gender, smoking, and advanced age have been found to be related with increased frequency of aortic sclerosis besides being the reasons of endothelial dysfunction and valve damage (3,16,17). The duration of exposure to high cholesterol levels has been reported to be related with AS in patients with familial hypercholesterolemia (6). Pohle et al. found higher progression rates of both coronary and aortic calcification in patients with elevated LDL cholesterol levels (18). In a study by Gerber et al., 23 patients among 246 cases were found to have AS of whom serum total cholesterol, LDL cholesterol and lipoprotein (a) levels were higher than the control subjects (19).

Our findings are consistent with these data. The patient group had significantly higher levels of total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol compared with the control group (Figure 1). There was no difference between the patient and the control groups regarding triglyceride levels. But HDL/total cholesterol ratio was similar in the groups.

Many studies have shown that high CRP level is a good predictor of atherosclerosis (20). hsCRP has been found to be good indicator of endothelial dysfunction (21). Increased inflammatory activity plays important roles in the development of aortic sclerosis. Chandra et al. studied 425 patients, who were admitted to the emergency clinic

Table 1. Demographic and clinical data of the groups

	Patient group (n=50)	Control group (n=20)	p
Male/Female	22/28	13/7	0.112
Age (years)	62.56±12.40	57.35±13.92	0.130
Height (cm)	162.6±6.5	166.0±8.5	0.790
Weight (kg)	67.1±8.6	68.6±7.7	0.475
BMI (kg/m ²)	26.59±1.87	26.26±1.77	0.510
Systolic BP (mmHg)	148.10±9.08	143.50±8.29	0.054
Diastolic BP (mmHg)	89.50±6.57	88.50±5.15	0.544
BP: Blood pressure			

Table 2. Laboratory results of the patients

	Patient group (n=50)	Control group (n=20)	p
Total cholesterol (mg/dL)	215.26±48.59	177.45±22.47	0.001
Triglyceride (mg/dL)	154.08±83.33	121.45±49.61	0.107
LDL cholesterol (mg/dL)	138.49±40.69	114.26±16.07	0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	45.04±11.03	38.90±11.82	0.043
HDL/Total cholesterol	0.217±0.061	0.218±0.057	0.956
HbA1c (%)	5.75±0.46	5.61±0.60	0.274
Glucose (mg/dL)	96.12±10.79	98.10±11.48	0.498
Creatinin (mg/dL)	0.89±0.16	0.89±0.16	0.893
Microalbuminuria (mg/day)	41.35±73.29	12.05±7.98	0.019
Fibrinogen (mg/dL)	370.04±95.70	324.8±96.21	0.079
ESR (mm/hour)	23.98±14.50	17.35±13.98	0.085
hsCRP (mg/L)	1.66±1.81	0.29±0.20	<0.001

ESR: Erythrocyte sedimentation rate

Table 3. Results of logistic regression analysis

	Exp (B) (95% Confidence interval)	p
LDL cholesterol	1.031 (0.996-1.066)	0.081
Microalbuminuria	1.022 (0.969-1.078)	0.431
hsCRP	58.467 (2.220-1539.730)	0.015

with chest pain, and found that those with aortic sclerosis had higher CRP levels; and CRP level was correlated with the severity of sclerosis (22). Galante et al. found higher CRP levels in patients, who were operated due to severe degenerative AS without coronary lesions, compared to that in controls. Skowasch et al. reported a strong correlation between serum CRP levels and CRP levels in the valve tissue (23,24). Contrary to these studies, Gunduz et al. found no difference between total cholesterol and CRP levels in patients with mild, moderate and severe AS; similar to our findings (25). There was no correlation of the severity of AS with hypercholesterolemia and CRP levels; while lipid levels were correlated with coronary lesions. Similarly, Jeevanatham et al. reported no relationship between hsCRP levels and the severity of AS; although patients with aortic sclerosis and AS had higher hsCRP levels compared with the control group (26). We found higher hsCRP levels in the patient group compared with the control group in our study.

Degenerative aortic valvular disease is a dynamic process involving hemodynamic and inflammatory factors and also endothelial damage. Microalbuminuria has been shown by many studies to be an important marker of endothelial damage (27). It was also shown to be related with lipid profile and hsCRP levels (28,29). CRP may be a

sign of vascular damage and distorted endothelial function which may cause microalbuminuria. Therefore, high plasma hsCRP levels are related with microalbuminuria and endothelial dysfunction.

Stuveling et al. reported that CRP attenuated the relationship between blood pressure and microalbuminuria, however, not the relationship between microalbuminuria and other cardiovascular risk factors (30).

We detected in the present study that microalbuminuria was significantly higher in patients with degenerative aortic valvular disease compared with the control group. But there was no correlation between CRP and microalbuminuria levels. With logistic regression analysis, hsCRP level was detected to be an indicator of DVHD while LDL cholesterol had an effect with borderline statistical significance while microalbuminuria had no effect.

In conclusion; hyperlipidaemia may be related with development of DVHD similar to the inflammatory process in atherosclerosis. Elevated hsCRP levels may be regarded as a general marker of factors acting on this degenerative and inflammatory process. It may be useful to screen hypertensive patients with elevated hsCRP and LDL cholesterol levels with echocardiographic examination for valvular disease.

References

1. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1-7.
2. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-7.
3. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol* 1987;59:998-9.

4. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, et al. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987;62:119-23.
5. Podolec P, Kopec G, Rubic P, et al. [Calcific and degenerative aortic stenosis—pathogenesis and new possibilities of treatment]. *Przegl Lek* 2004;61:604-8.
6. Rallidis L, Naoumova RP, Thompson GR, et al. Extent and severity of atherosclerotic involvement of the aortic valve and root in familial hypercholesterolaemia. *Heart* 1998;80:583-90.
7. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-8.
8. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
9. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:39-48.
10. Auer J, Berent R, Lassnig E, et al. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002;43:607-19.
11. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
12. Sánchez PL, Santos JL, Kaski JC, et al. Grupo AORTICA (Grupo de Estudio de la Estenosis Aórtica). Relation of circulating C-reactive protein to progression of aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 2006;97:90-3.
13. Rodrigo T, Monica A, Donald G. Microalbuminuria: Is a valid predictor of cardiovascular risk? *Cleve Clin J Med* 2003;70:255-61.
14. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-7.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
16. Ghani M, Burwash IG, Chan KL. Cholesterol and triglyceride levels in congenital bicuspid aortic valve: risk factors for aortic stenosis. *Circulation* 1998;98:699.
17. Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO 3rd, et al. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993;72:194-8.
18. Pohle K, Mäffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001;104:1927-32.
19. Gerber Y, Goldbourt U, Feinberg MS, et al. Are triglyceride-rich lipoproteins associated with aortic valve sclerosis? A preliminary report. *Atherosclerosis* 2003;170:301-5.
20. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation* 1998;97:2000-2.
21. Rifai N, Ridker PM. High-sensitive C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-11.
22. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:169-75.
23. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1078-82.
24. Skowasch D, Schrempf S, Preusse CJ, et al. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins. *Heart* 2006;92:495-8.
25. Gunduz H, Akdemir R, Binak E, et al. Can serum lipid and CRP levels predict the "severity" of aortic valve stenosis? *Acta Cardiol* 2003;58:321-6.
26. Jeevanantham V, Singh N, Izuora K, et al. Correlation of high sensitivity C-reactive protein and calcific aortic valve disease. *Mayo Clin Proc* 2007;82:171-4.
27. Bakris GL. Clinical importance of microalbuminuria in diabetes and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:352-6.
28. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Association between hyperlipidaemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1999;71:10-3.
29. Yan JT, Ye H, Wang DW. The relationship between microalbuminuria and plasma high sensitive C reactive protein. *Zhanghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005;33:534-5.
30. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL, et al. PREVEND Study Group. C-reactive protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminuria. *Hypertension* 2004;43:791-6.



Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarda C-Kit (CD117) Ekspresyonu

C-Kit (CD117) Expression in Patients with Small Cell Lung Cancer

Ayşe Gözkaman, Yıldız Okuturlar, Özkan Kanat*, Meral Günaldı**, Sibel Ocak Serin, Özlem Saraydaroğlu***, A. Baki Kumbasar****, Türkan Evrensel*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

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

****Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Tirozin kinaz reseptörü c-kit ve ligandı olan Stem Cell Faktörü (SCF) çoğu küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hücre dizilerinde birlikte ekspres olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, KHAK'da CD117 (c-kit) ekspresyonunun sıklığını ve prognostik marker olarak rolünü araştırmaktır.

Yöntemler: KHAK tanısı olan olguların demografik ve klinik verileri kaydedildi. Parafine yatırılmış doku örneklerinin c-kit ekspresyonu, immünohistokimyasal olarak incelendi. Seksen yedi olgunun immün boyanma sonuçları sağkalım ve diğer klinik parametreleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 87 olgunun yaş ortalaması 51,1±9,9 yıl idi. Olguların 39'u (%44,8) sınırlı hastalık (SH) ve 48'i (%55,2) yaygın hastalık (YH) evresinde idi. Seksen yedi olgunun 21'inde (%24,1) c-kit ekspresyonu pozitif bulundu. C-kit pozitif olguların ortalama sağkalım süresi 10,2 ay (CI=5,7-14,7), c-kit negatif olgular da ise 14,7 ay (CI=10,7-18,6) olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptanmadı (p=0,264).

Sonuç: KHAK'da yeni prognostik markerlara ve daha etkili tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır. Bizim sonuçlarımız gelecekte KHAK'da c-kit inhibitörlerinin araştırılacağı klinik çalışmalara ışık tutabilir. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 67-71)

Anahtar Sözcükler: C-kit, küçük hücreli akciğer kanseri, sağkalım

Abstract

Aim: The tyrosine-kinase receptor c-kit and its ligand stem cell factor (SCF) are coexpressed in many small cell lung cancer (SCLC) cell lines. The aim of this study was to search the role of CD117 (c-kit) overexpression as a prognostic marker in SCLC.

Methods: Demographic and clinical data of patients with SCLC was registered. C-kit overexpression was evaluated using immunohistochemistry performed in paraffin-embedded specimens. Immunostaining data of 87 patients were correlated with survival and other relevant clinical parameters.

Results: The mean age of the patients was 57.1±9.9 years. Thirty-nine patients (44.8%) had limited disease and 48 patients (55.2%) had extensive disease. C-kit (+) expression was observed in 24.1% of 87 patients. The mean survival time for c-kit (+) patients was 10.2 (CI=5.7-14.7) months as compared with the c-kit (-) population in whom the survival was 14.7 (CI=10.7-18.6) months. The difference in survival time between c-kit (+) and (-) patients was not statistically significant (p=0.264).

Conclusion: New prognostic markers and more effective treatment regimens are needed for SCLC. Our findings may provide an insight to future clinical trials searching c-kit inhibitors in SCLC. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 67-71)

Key Words: C-kit, small cell lung cancer, survival

Giriş

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanseri olguları içinde erkeklerde %10-20, kadınlarda %10-30 arasında görülmektedir (1). Hızlı seyri, erken dönemde hematojen ve lenfatik yayılım göstermesi, kemoterapiye (KT) başlangıçta hızlı yanıt vermesi gibi özellikleri ile diğer akciğer kanseri alt tiplerinden ayrı bir grup olarak değerlendirilir. Yalnızca cerrahi ve radyoterapi ile kür sağlanması mümkün değildir. Tedavi edilmeden bırakılırsa mortal seyreden bir hastalıktır (2). KHAK'da prognozu etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış, özellikle hastalığın evresi, performans statüsü yaş, cinsiyet, metastaz sayısı, kilo kaybı olması, laktat dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfataz (ALP), albumin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve sodyum düzeylerinin prognoza etkili olduğu saptanmıştır. Son yıllarda moleküler düzeyde yapılan prognostik faktör araştırma çalışmaları artmıştır. Akciğer kanserinin moleküler biyolojisinin son yıllarda daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Bugün hedefe yönelik tedavilerin en popülerlerinden biri tirozinkinaz inhibitörleridir.

Hücre yüzey antijeni olan CD117 (c-kit) 145 kD moleküler ağırlığında olan bir proto-onkogendir, plazma membranında bulunan bir reseptör tirozin kinazdır ve tek zincirli tip 1 glikoprotein yapıda olup 976 aminoasitten oluşur. 1990'ların başında stem cell faktörünün (SCF) c-kit ligandı oluşu keşfedilmiştir (3). C-kit ve SCF'nin birlikte çeşitli hematolojik ve non-hematolojik malignitelerde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmuştur (4,5). Kit'in kinaz aktivitesinin mast hücreli lösemi (mastositoz), germ hücreli tümörler, gastrointestinal stromal tümörler (GIST), akut myeloblastik lösemi, nöroblastoma, melanom, over ve meme kanseri ile KHAK gibi tümörlerin patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (6).

KHAK tümör örneklerinde yapılan çalışmalarda c-kit veligandı SCF'nin %70 oranında ekspresye edildiği gösterilmiştir (7).

Bu sonuçlar KHAK'ın otokrin büyüme regülasyonunda c-kit ekspresyonunun rol oynadığını düşündürmüştür. KHAK'ta c-kit ekspresyonunun araştırıldığı çalışmaların çoğu hücre kültür ve hayvan modellerindeki DNA analizine dayanmaktadır (7,8). Çalışmamızın amacı KHAK olgularında, c-kit ekspresyonunu immünohistokimyasal (İHK) olarak belirlemek ve c-kit ekspresyonu ile KHAK ilişkisini ve sağkalıma olan etkisini araştırmaktır.

Yöntemler

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda KHAK tanısı alan 162 olgu retrospektif olarak incelendi ve histolojik preparatlarında İHK boyalar için uygun olan 87 örnek çalışmaya alındı. Patolojik inceleme öncesi kemoterapi tedavisi uygulanmış olan olgular,

takipleri yetersiz olan, biyopsi veya ameliyat örneklerine ulaşılamayan, kanser dışı nedenlerden ölen ve daha öncesine ait malignite hikayesi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

İmmünohistokimyasal İnceleme

Preperatlardaki ksilenle deparafinize edilen doku kesitlerine, alkolle dehidrate edildikten sonra c-kit İHK boya çalışması, Streptoavidin-Biotin tekniği kullanılarak uygulandı. Tümoral dokuda %10'dan fazla hücrede c-kit antikoru ile sitoplazmik veya membranöz boyanma pozitif olarak değerlendirildi.

C-kit immünoaktivitesinin değerlendirilmesi için tüm kesit yüzeyi, Olympus BX50 marka ışık mikroskopunda, 200 ve 400'lük büyütmede sistematik olarak tarandı. Tümör hücrelerinde %10'un üzerinde sitoplazmik veya membranöz boyanma gösterenler c-kit pozitif, %10'un altında boyanma gösteren kesitler ise c-kit negatif olarak kabul edildi. Pozitif kontrol için gerekli örnekler, c-kit ekspresyonu gösterdiği önceden saptanmış olan GİST kesitlerinden elde edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizlerde; ortalamalar için T-test ve Tek yönlü varyans analizi; parametrik testler için gerekli varsayımların karşılanamadığı durumlarda Mann-Whitney U test kullanıldı. Oranlar için Pearson ki-kare, Fisher ki-kare testleri kullanıldı. Ortalama yaşam süresine, bağımsız değişkenlerin prognostik etkisini araştırmak için multivariate (çok değişkenli) cox regresyon analizi yapıldı. Anlamlı bulunan değişkenlerin sağkalımla ilişkisini göstermek amacıyla Kaplan-meier testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS for Windows versiyon 10.0 modülünde yapıldı.

Bulgular

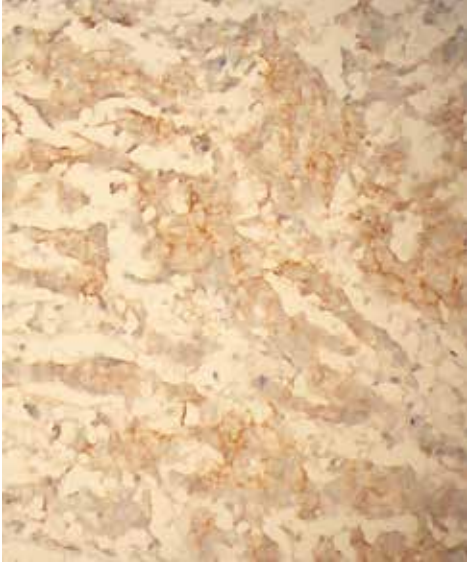
Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hastalık yaygınlığı, evre, tümör boyutu (T), lenf nodu tutlumu (N), metastaz varlığı, LDH düzeyi değerleri Tablo 1'de gösterildi.

C-kit ekspresyonu açısından değerlendirilen dokulardaki örneklerin 76'sı (%87,3) primer hastalık bölgesinden, 11'i (%12,6) metastazlardan (kranial, karaciğer, yumuşak doku, laminektomi) elde edildi.

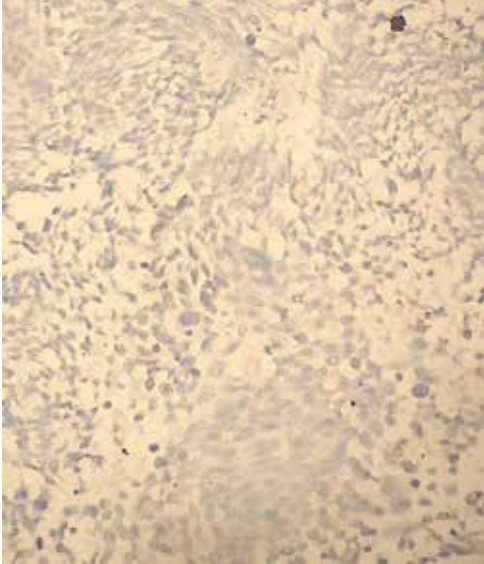
Olgularımızın yaş ortalaması 57,1±9,9 (33-77) yıl olarak saptandı. Olguların 80'i (%92) erkek, 7'si (%8) kadındı.

Seksen yedi olgunun 62'sinde (%71,3) ilk tedavi rejiminin KT olduğu saptandı. Ayrıca ilk tedavi olarak 5 (%5,7) olguya akciğer operasyonu (lobektomi vb.), 5 (%5,7) olguya metastaz rezeksiyonu, 12 (%13,8) olguya radyoterapi ve 3 (%3,4) olguya ise sadece destek tedavisinin uygulanmış olduğu tespit edildi. Hastaların kemoterapi yanıtına göre dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

Olgular ilk başvuru anında saptanan metastaz yerleri açısından değerlendirildiğinde, 39 (%44,2) olguda tanı anında uzak metastaz saptanmadığı, 7 (%8,1) olguda



Resim 1. Pozitif c-kit ekspresyonu gösteren tümöral doku örneği (neoplastik hücrelerde kahverengi renkte sitoplazmik ve membranöz boyanma (x400 büyütme)



Resim 2. C-kit negatif doku örneği (x200 büyütme)

beyin metastazı, 8 (%9,3) olguda karaciğer metastazı, 2 (%2,3) olguda kemik metastazı, 2 (%2,3) olguda sürrenal metastaz, 25 (%29,1) olguda multipl metastaz (karaciğer, sürrenal, kemik, kranial vb.), 2 (%2,3) olguda karşı akciğer metastazı ve 2 (%2,3) olguda diğer bölgelerde metastaz olduğu saptandı.

İlk seçim kemoterapi uygulanmış olan 82 olgunun 27'sinin (%32,9) ikinci seçenek kemoterapi almış olduğu görüldü. Ortalama ikinci seçim kemoterapi siklus sayısı 3,9'du.

Tablo 1. Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların özellikleri

Olgu sayısı	(n)	%	Değerlendirilemeyen olgu sayısı
Erkek cinsiyet	80	92	
Sigara	82	94,3	2
Yaş (ortalama + SD)	57,1±9,9		
LDH (U/L) (Ortalama + SD)	688,3±538,5		22
Hb (g/dL) (Ortalama + SD)	12,2±1,7		7
Hastalık yaygınlığı	(n)	%	
Sınırlı hastalık	39	44,8	
Yaygın hastalık	48	55,2	
Evre	(n)	%	1
1	2	2,3	
3	36	41,9	
4	48	55,8	
Tümör	(n)	%	1
T0	1	1	
T1	6	7	
T2	17	20	
T3	10	12	
T4	52	60	
Nod	(n)	%	14
N0	13	18	
N1	5	7	
N2	42	58	
N3	13	18	
Metastaz	(n)	%	
M0	39	44,8	
M1	48	55,2	
SD: standart değerlendirme			

C-kit İmmünboyanma Sonuçları

Tümör hücrelerinin en az %10'unda membranöz ve sitoplazmik boyanma, İHK olarak pozitif kabul edildi. C-kit pozitif boyanan olgumuz Resim 1'de, c-kit negatif olgumuzun İHK boyanma örneği Resim 2'de gösterildi. C-kit ile pozitif boyanma, 87 olgunun 21'inde (%24,1) saptandı. Tüm

Tablo 2. Hastaların kemoterapi yanıtına göre dağılımı

Yanıt Durumu	n	%
Tam cevap	20	35
Kısmi cevap	16	28
Stabil hastalık	7	8,5
Progresyon	14	2
Değerlendirilemeyen	25	%27,60

Tablo 3. C-kit ekspresyonu ile olguların karakteristik özellikleri arasındaki ilişki

	C-kit ekspresyonu		p
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Hastalık yaygınlık derecesi			0,459
Sınırlı hastalık	28 (72)	11 (28)	
Yaygın hastalık	38 (79)	10 (21)	
Cins			0,535
Erkek	61 (76)	19 (24)	
Kadın	5 (71)	2 (29)	
Yaş			0,673
<70 yaş	60 (76)	19 (24)	
>70 yaş	6 (75)	2 (25)	
Kemoterapi cevabı			0,465
Var	35 (74)	11 (26)	
Yok	9 (82)	2 (18)	
T stage			0,439
T0-2	16 (60)	8 (30)	
T3-4	49 (65)	13 (35)	

Tablo 4. Küçük hücreli akciğer kanseri Cox regresyon analizi ile sağkalım üzerine etkili faktörler

	p
Hastalığın yaygınlık derecesi	0,042
Serum LDH düzeyi (IU/L)	0,018
Tümör boyutu (T) evresi	0,007
Kemoterapiye başlangıç yanıtı	0,049

olguların %75,9'unda (n=66) c-kit ekspresyonu saptanmadı. Olguların hiçbirinde nükleer boyanma gözlenmedi.

İncelenen dokular, yaklaşık 10 yıllık parafin bloklardan elde edildi. Ortalama blok yılından (4,1 yıl) daha eski ve daha yeni olan bloklar, c-kit ekspresyonu açısından karşılaştırıldı. Eski ve yeni bloklar arasında anlamlı fark bulunmadı (pearson ki kare testi, p=0,702).

C-kit ekspresyonu negatif olguların yaş ortalaması 57,0±9,8 yıl, pozitif olguların yaş ortalaması 57,6±10,2 yıl olarak bulundu. Yetmiş yaşın altındaki olguların %76'sında ve 70 yaş üzeri olguların %75'inde c-kit ekspresyonu negatif olarak bulundu. C-kit ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,673).

Kadın olguların %29'unun, erkeklerin %24'ünün c-kit ekspresyonu gösterdiği saptandı. Cinsiyet ile c-kit ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,535).

Evrelendirme ile c-kit ilişkisi değerlendirildiğinde; sınırlı hastalık evresindeki olguların %28'inde, yaygın hastalık evresinde olan olguların %20,8'inde c-kit ekspresyonu pozitif olarak bulundu. Evre ile c-kit arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,459).

Kemoterapiye tam veya kısmi yanıt gösteren ve stabil kalan olgular ile ilerleme gösteren toplam 57 olgu, c-kit ekspresyonu açısından karşılaştırıldı. Tam, kısmi yanıt sağlanan veya stabil kalan olgularda c-kit ekspresyon sıklığı %26 ve progresyon gösteren olgularda c-kit ekspresyon sıklığı %18 olarak bulundu. Aralarında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (p=0,465).

TNM evrelemesine göre T0-2 evresinde bulunan 24 olguda, c-kit ekspresyon sıklığı %30 ve T3-4 evresinde olan 62 olguda c-kit pozitifliği %35 oranında bulundu. T evresi ile c-kit ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,439). C-kit ekspresyonu ile olguların karakteristik özellikleri arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterildi.

Seksen yedi olgunun ortalama genel sağkalım süresi 13,7±1,5 ay, hastaliksız sağ kalım süresi 9,2±0,9 ay olarak saptandı. Analiz edilen parametreler arasında sağkalım üzerine etkili faktörlerin; hastalığın yaygınlık derecesi, tümörün evresi, serum LDH düzeyi ve kemoterapiye başlangıç yanıtı olduğu bulundu (Cox regresyon analizi ile) (Tablo 4). C-kit ekspresyon özelliğinin olguların sağkalım sürelerini etkilemediği saptandı (p=0,264).

Tartışma

C-kit bir büyüme faktörü olan SCF'nin glikoprotein yapısında olan reseptörüdür. SCF'nin çeşitli hematopoetik hücre dizinlerinin proliferasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (9). Ayrıca KHAK hücre dizinlerinde c-kit reseptörü ve SCF için mRNA eksprese edildiği saptanmış ve bu genetik materyallerin, tümör hücresinin sağkalım ve büyümesinde otokrin büyüme halkası oluşturduğu düşünülmüştür (10). Yapılan çalışmalarda KHAK'da c-kit ekspresyonu değerlendirilmiş, ekspresyon oranları ve olguların klinikleri üzerindeki etkisinin değişken olduğu saptanmıştır.

C-kit pozitifliğini tümör hücrelerinin en az %5'inde boyanma olması olarak kabul edilen bir çalışmada, c-kit ekspresyonu %83,3 olarak bulunmuştur (11). Boyanma oranı bizim çalışmamızda %10 olarak kabul edildi ve c-kit ekspresyon sıklığı %24,1 olarak saptanmıştır.

Taze tümör dokularında yapılan çalışmalarda c-kit ekspresyon oranı %60 ve %81 olarak tespit edilmiştir (7,12).

Bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak hücre dizileri veya taze tümör örnekleri kullanılmış ve özellikle kit genetik materyali araştırılmıştır. Biyopsi örneklerinde yapılan çalışmalarda ise c-kit ekspresyon sıklığı %53,3 veya %37 olarak rapor edilmiştir (13,14). Bizim çalışmamızda ise KHAK'lı hastaların c-kit ekspresyonu parafin bloklarda %24,1 olarak bulunmuştur.

KHAK'da İHK olarak c-kit ekspresyon sıklığının parafin bloklarda araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Ancak hepsinin ortak özelliği KHAK'lı hücre dizilerinde ve taze tümör dokularında yapılmış olan çalışmalarda saptanan c-kit ekspresyonunun daha düşük oranda bulunmasıdır.

KHAK'lı yaygın hastalık evreli hastalarda araştırılan bir çalışmada c-kit ekspresyonu %27,9 olarak bulunmuştur (15). Bu sonuçlar bizim sonuçlarımıza yakın olmakla birlikte bizim çalışmamızda hem yaygın hastalık hem de sınırlı hastalık evreli hastalarda c-kit ekspresyonu bakılmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da KHAK'da c-kit ekspresyonunun prognostik önemi olmadığı saptanmıştır. C-kit ekspresyonunun prognostik önemini olmadığını gösteren başka bir çalışmada c-kit ekspresyon sıklığı %51 bulunmuştur (16).

C-kit ekspresyonunun kötü prognostik özellik olduğunu bildiren bir çalışmada, c-kit ekspresyon sıklığı, kemoterapiye başlangıç cevabı ve hastalık evresinin prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (14).

KHAK için diğer prognostik faktörlere bakıldığında, serum LDH düzeyindeki düşüklüğün iyi prognostik özellik olduğu, performans durumu, lezyonların lokal yaygınlığı, radyoterapi ve evreleme işlemlerinin tamamlanmasındaki geçen sürenin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (17,18). Bizim çalışmamızdaki prognostik faktörlerin ise serum LDH düzeyi, hastalığın yaygınlığı, tümörün T evresi ve ilk seçim kemoterapiyle sağlanan başlangıç yanıtının olduğu görülmektedir.

Sağkalım süresi ile c-kit ekspresyonunun karşılaştırıldığında, c-kit (+) olguların sağ kalım süreleri 6 ay, c-kit (-) olguların 31 ay olduğu ve c-kit (-) olguların sağkalım süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Ayrıca multivariate analizlerde c-kit ekspresyonu ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (13). Bu çalışmada ise c-kit (+) hastalarda ortalama sağkalım süresi 10,2 ay, c-kit (-) olgularda 14,7 ay bulundu. Multivariate istatistiksel analizlerde sağkalım sürelerine etki eden faktörler araştırılarak, c-kit ekspresyonunun prognostik rolünün olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak; diğer çalışmalarla uyumlu olarak, KHAK'da c-kit ekspresyonunun prognostik faktörlere ve sağkalım süresine olan etkisi gösterilememekle birlikte, hedefe yönelik tedavi olarak c-kit inhibitörlerinin KHAK tedavisinde etkili olup olmayacağını değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999 [see comments]. *CA Cancer J Clin.* 1999;49:8-31, 1 the above reports in MacintoshPCUNIX TextH.
2. Chan BA, Coward JI. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5:565-78.
3. Witte O. Steel locus defines new multipotent growth factor. *Cell* 1990;63:5-6.
4. Ikeda H, Kanakura Y, Tamaki T, et al. Expression and functional role of the proto-oncogene c-kit in acute myeloblastic leukemia cells. *Blood* 1991;78:2962-8.
5. Pietsch T, Kyas U, Steffens U, et al. Effects of human stem cell factor (c-kit ligand) on proliferation of myeloid leukemia cells: heterogeneity in response and synergy with other hematopoietic growth factors. *Blood* 1992;80:1199-206.
6. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20:1692-703.
7. Hibi K, Takahashi T, Sekido Y, et al. Coexpression of the stem cell factor and the c-kit genes in small-cell lung cancer. *Oncogene* 1991;6:2291-6.
8. Rygaard K, Nakamura T, Spang-Thomsen M. Expression of the proto-oncogenes c-met and c-kit and their ligands, hepatocyte growth factor/scatter factor and stem cell factor, in SCLC cell lines and xenografts. *Br J Cancer* 1993;67:37-46.
9. Vose JM, Armitage JO. Clinical applications of hematopoietic growth factors [see comments]. *J Clin Oncol* 1995;13:1023-35.
10. Sekido Y, Takahashi T, Ueda R, et al. Recombinant human stem cell factor mediates chemotaxis of small-cell lung cancer cell lines aberrantly expressing the c-kit protooncogene. *Cancer Res* 1993;53:1709-14.
11. Lu HY, Zhang G, Cheng QY, et al. Expression and mutation of the c-kit gene and correlation with prognosis of small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2012;4:89-93.
12. Sekido Y, Obata Y, Ueda R, et al. Preferential expression of c-kit protooncogene transcripts in small cell lung cancer. *Cancer Res* 1991;51:2416-9.
13. Naeem M, Dahiya M, Clark JI, Creech SD, Alkan S. Analysis of c-kit protein expression in small-cell lung carcinoma and its implication for prognosis. *Hum Pathol* 2002;33:1182-7.
14. Micke P, Basrai M, Faldum A, et al. Characterization of c-kit expression in small cell lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2003;9:188-94.
15. Potti A, Moazzam N, Ramar K, Hanekom DS, Kargas S, Koch M. CD117 (c-KIT) overexpression in patients with extensive-stage small-cell lung carcinoma. *Ann Oncol* 2003;14:894-7.
16. Blackhall FH, Pintilie M, Michael M, et al. Expression and prognostic significance of kit, protein kinase B, and mitogen-activated protein kinase in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:2241-7.
17. Kelbel C, Omid S, Westermeier T, Lorenz J. Prognostic factors of small-cell bronchial carcinoma. *Pneumologie* 1994;48:475-80.
18. Remiszewski P, Roszkowski-Sliz K, Wiatr E, et al. Prognosis in limited disease (LD) small cell lung cancer (SCLC) patients according to status performance, local extension of lesions, type of treatment and the completeness of staging. *Pneumonol i Alergol Pol organ Pol Tow Ftyzjopneumonologicznego, Pol Tow Alergol i Inst Gruzlicy i Chor Pluc* 2003;71:139-47.



Koroner Arter Cerrahisinde Torakal Epidural Analjezinin Postoperatif Ağrı ve Miyokard Korunması Üzerine Etkileri

The Effects of Thoracic Epidural Analgesia on Postoperative Pain and Myocardial Protection in Coronary Artery Bypass Surgery

Bestami Barış Çelik, Türkan Kudsioğlu, Zeliha Alicıküş, Nihal Yapıcı, Gökçen Orhan*, Nehir Tandoğar*, İlyas Kayacıoğlu*, Zuhal Aykaç

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Kalp cerrahisinde torakal epidural analjezi (TEA) tekniği, postoperatif analjezi ve stres yanıtı azaltarak dengeli bir hemodinami sağlamaktadır. Çalışmamızın amacı, koroner arter baypas cerrahisinde TEA'nın postoperatif ağrı, miyokard korunması, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Yöntemler: Hastane bilimsel komite onayı ve onamları alındıktan sonra elektif koroner arter baypas cerrahisi geçirecek 40 hasta çalışmaya alındı. Prospektif planlanan çalışmada hastalar randomize olarak TEA (n=20) ve kontrol grubu (n=20) olarak iki gruba ayrıldı. Epidural kateter hastalara operasyondan bir gün önce T₅-T₆ seviyesinden yerleştirilerek yoğun bakımda levobupivakain 2 µg/mL ve fentanil 5 mL/saat infüzyonu başlandı. Kontrol grubuna İV fentanil infüzyonu (8 µg/kg/saat) verildi. İnfüzyonlar 24 saat süreyle devam edildi.

Bulgular: TEA grubunda ekstübasyon süresi daha kısa, postoperatif hipertansiyon sıklığı daha az ve ağrı skorları kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (p<0,01). Yoğun bakımda kalış süresi, CK-MB ve troponin I değerleri iki grup arasında farklı değildi, ancak hastanede kalış süresi TEA grubunda daha kısa kaydedildi.

Sonuç: Koroner arter baypas cerrahisinde TEA yöntemi ile levobupivakainin dengeli bir hemodinami, etkili analjezi sağladığı, hastanede kalış sürelerini kısalttığı görüldü. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 72-6)

Anahtar Sözcükler: Koroner arter baypas cerrahisi, torakal epidural analjezi, levobupivakain

Abstract

Aim: Thoracic epidural analgesia (TEA) in cardiac surgery provides stable hemodynamics and postoperative analgesia by reducing stress response. The aim of this study was to investigate the effects of TEA in coronary artery bypass grafting (CABG) on postoperative pain, myocardial protection, intensive care unit (ICU) and hospital length of stay.

Methods: After receiving approval from the hospital scientific committee and obtaining written informed consent from the participants, 40 patients, who were undergoing elective CABG, were included in the study. The patients were prospectively randomized into two groups as TEA group (n=20) and control group (n=20). Epidural catheters were placed one day before surgery at the T₅-T₆ level, levobupivacaine 2 µg/mL and fentanyl 5 mL/hr infusions were initiated in the ICU. Control group received intravenous infusion of fentanyl 8 µg/kg/hr. Infusions continued for 24 hours in both groups.

Results: Time to extubation was shorter, postoperative hypertension was less frequent and pain scores were lower in TEA group than in control group (p<0.01). There was no difference in length of stay in the ICU, CK-MB and troponin I levels between the groups, however, length of hospital stay was shorter in TEA group.

Conclusion: TEA with levobupivacaine in CABG was found to provide stable hemodynamics, effective analgesia and to shorten length of hospital stay. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 72-6)

Key Words: Coronary bypass surgery, thoracic epidural analgesia, levobupivacaine

Giriş

Torakal epidural analjezi (TEA) yöntemi, ağrı tedavisinde ve dengeli anestezi sağlamak amacıyla genel anesteziye ek olarak kullanılmaktadır. TEA tekniğinde epidural aralığa opioid veya değişik konsantrasyonlarda lokal anestetik ilaçlar uygulanmaktadır. Bunun sonucunda T1-5 arasında seyreden kardiyak efferent ve afferent dalların blokajı sağlanmaktadır (1). Koroner arter baypas cerrahisinde (KABC) torakal epidural yolla verilen lokal anestetikler, kalp atım hızını, arter basıncını, pulmoner arter ve pulmoner kapiller uç basıncını, plazma katekolamin seviyelerini, kalp debisini, sistemik damar direncini, kalbin ön ve arka yükünü, ventrikül dolum basınçlarını düşürerek miyokardın oksijen sunum ve gereksinimini azaltmaktadır (2,3). TEA operasyon sırasında sempatik adrenerjik yanıtı baskıladığı için, operasyon sırasında hemodinami stabil seyretmektedir. Ayrıca postoperatif dönemde etkili bir ağrı kontrolü sağlandığı için solunum sistemine ait problemler daha az görülmektedir (3). TEA'da kullanılan bupivakain nadir olarak görülse de kardiyotoksik etkiye sahiptir. Bu nedenle yapılan son çalışmalarda yüksek dozlarda ve postoperatif analjezi gibi sürekli infüzyon gerektiren durumlarda bupivakain yerine; uzun etkili, kardiyotoksik etkisi daha az olan levobupivakain kullanılması önerilmektedir (4).

Çalışmamızda KABC geçirecek hastalarda TEA yöntemi ile levobupivakain kullanımının; hemodinami, miyokard korunması, postoperatif analjezi, ekstübasyon, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

Yöntemler

Hastane bilimsel komite onayı ve hasta onamları alındıktan sonra elektif KABC geçirecek, ejeksiyon fraksiyonu %40'ın üzerinde olan, ASA III sınıfında 40 hasta çalışmaya alındı. Steroid, antiinflamatuvar kullanan, koagülopati ve torasik-servikal omurlarda artriti olan, morbid obez (vücut kitle indeksi >35) hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Prospektif olarak planlanan çalışmada hastalar, randomize olarak TEA (n=20) ve kontrol grubuna (n=20) ayrıldı. TEA grubundaki hastalara torakal epidural kateter (20 G, perifix Braun, Germany) operasyondan bir gün önce T5-T6 seviyesinde yerleştirildi. Bütün hastalar standart monitorizasyon (EKG, pulse oksimetre, invaziv arter, santral venöz basınç monitorizasyonu) yöntemleri ile monitorize edildi. Bütün hastalara aynı genel anestezi protokolü (fentanil 8 µg/kg, midazolam 0,15 mg/kg, pankuronyum 0,1 mg/kg) uygulandı. Anestezi idamesi total intravenöz anestezi (TIVA) yöntemi ile fentanil (3 µg/kg/st), propofol (1 mg/kg/st) infüzyonu verilerek sürdürüldü. Hastalar yoğun bakıma alındığında TEA grubuna torakal epidural yolu ile levobupivakain (Chirocaine %0,75, Abbott) 2 µg/mL ve fentanil 10

µg/st infüzyonu, kontrol grubuna ise İV fentanil 8 µg/kg/st infüzyonu başlandı ve postoperatif 24 saat süreyle devam edildi. Hastaların intraoperatif (kardiyopulmoner baypas öncesi ve sonrası) ve postoperatif (T1: 0., T2: 4., T3: 8., T4: 12., T5: 24. saatler) hemodinamik verileri kaydedildi. Operasyon öncesi, revaskülarizasyondan sonra 4. ve 24. saatte troponin I ve CK-MB değerleri ölçüldü. Ekstübasyon süreleri, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri saptandı. Postoperatif analjezi etkinliğinin düzeyini belirlemek için kullanılan vizüel ağrı skorları (VAS) ekstübasyondan sonra 30. dk, 1., 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde kaydedildi, ek doz analjezi gereksinimi olup olmadığı VAS değerlerine göre belirlendi. VAS skorlaması ağrı şiddeti 0 (ağrı yok) ile 10'a (en şiddetli ağrı) kadar olan numaralandırma sistemi ile yapıldı. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS bilgisayar programı kullanıldı. Gruplar arası farklar Student's t testi ve iki yönlü varyans analizi kullanılarak değerlendirildi. P<0,05 değeri istatistiksel olarak önemli fark olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama değer ± standart sapma olarak gösterildi.

Bulgular

Hastalara ait özelliklerde iki grup arasında farklılık saptanmadı (Tablo 1). İntraoperatif ve postoperatif dönemde hipotansiyon, bradikardi ve aritmi gelişimi, postoperatif drenaj, inotropik ilaç ve kan kullanımı oranları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 2). TEA grubunda ekstübasyon süresi

Tablo 1. Hastaların özellikleri

	Grup TEA (n=20)	Grup K (n=20)
Yaş (yıl)	57,20	58,75
Cinsiyet (K/E)	5/15	7/13
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27,5	26,2
Hipertansiyon (n)	11	10
Sigara (n)	10	14
Ca Antagonisti Kullanımı (n)	9	11
β-Bloker Kullanımı (n)	11	12
ACE İnhibitörü Kullanımı (n)	4	6
Antiarritmik kullanımı (n)	1	1
KABG sayısı 1 (n)	3	2
KABG sayısı 2 (n)	10	9
KABG sayısı 3 (n)	7	9
KABG sayısı 3 (n)	7	9
(p>0,05) KABG: Koroner arter baypas cerrahisi, TEA: Torakal epidural analjezi		

Tablo 2. Hastaların intraoperatif ve postoperatif verileri

	Grup TEA (n=20)	Grup K (n=20)
İntraoperatif hipotansiyon (%)	8	6
İntraoperatif bradikardi (%)	5	7
İntraoperatif aritmi (%)	2	3
İntraoperatif inotropik ilaç kullanımı (%)	8	6
İntraoperatif kan kullanımı (adet)	1,2	1,5
Postoperatif hipotansiyon (%)	6	4
Postoperatif bradikardi (%)	3	2
Postoperatif inotropik ilaç kullanımı (%)	8	5
Postoperatif aritmi (%)	4	18
Postoperatif hipertansiyon (%)	20	60*
Postoperatif kan kullanımı (adet)	1,7	2,5
Postoperatif ek doz analjezi gereksinimi (%)	10	65*
Drenaj miktarı (mL)	650	720
Operasyon süresi (saat)	3,6	3,8
Ekstübasyon süresi (saat)	7,2	11,7*
Yoğun bakımda kalış süresi (saat)	1,1	1,35
Hastanede kalış süresi (saat)	5,2	7,4*

(p>0,05), TEA: torakal epidural analjezi

Tablo 3. Hastaların CK-MB ve Troponin I seviyeleri

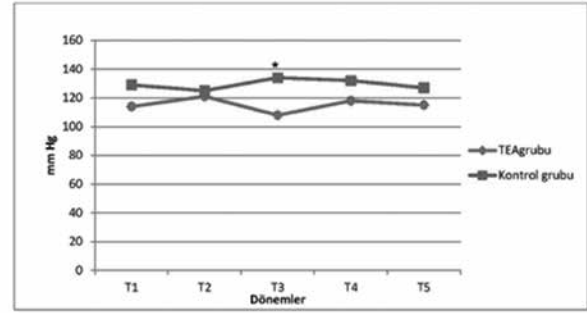
Ölçüm Dönemi	Grup TEA (n=20)	Grup K (n=20)
CK-MB (IU/L)		
Operasyon öncesi	17,5	20,7
Revaskülarizasyondan sonra 4. saat	36,4	45,8
Revaskülarizasyondan sonra 24. saat	34,6	33,7
Troponin I (ng/mL)		
Operasyon öncesi	0,03	0,02
Revaskülarizasyondan sonra 4. saat	0,41	0,43
Revaskülarizasyondan sonra 24. saat	0,45	0,35

kontrol grubuna göre daha kısa ($p<0,05$), postoperatif hipertansiyon görülme sıklığı ve postoperatif ek analjezik doz gereksinimi daha az tespit edildi ($p<0,01$) (Tablo 2, Şekil 1). Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri iki grup arasında farklı değildi, ancak hastanede kalış süresi TEA

Tablo 4. Hastaların postoperatif vizüel ağrı skorları (VAS) değerleri

Ölçüm dönemleri Postoperatif	Grup TEA (n=20) VAS skoru	Grup K (n=20) VAS skoru
30. dakika	0,4	**4,6
1. saat	0,2	**3,5
2. saat	0,3	**2,5
4. saat	0,3	**1,6
8. saat	0,1	*0,8
12. saat	0,2	*0,8
24. saat	0,14	*0,26

* $p<0,05$, ** $p<0,01$
TEA: torakal epidural analjezi, VAS: Vizüel analog skala



(TEA: Torasik epidural analjezi, T1: 0. saat, T2: 4. saat, T3: 8. saat, T4: 12. saat, T5: 24. saat)
* $P < 0,05$

Şekil 1. Postoperatif dönemde sistolik arter basınç değerleri

grubunda daha kısa idi ($p<0,05$) (Tablo 2). Hastaların operasyon öncesi, revaskülarizasyondan sonra 4. ve 24. saatteki troponin I ve CK-MB değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3). Postoperatif analjezi VAS skorları ile değerlendirildiğinde; TEA grubunda postoperatif 30. dk, 1., 2., 4. ve 8. saatlerde VAS ortalama değerleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu ($p<0,01$, $p<0,05$). Ancak iki grup arasında 12. ve 24. saatlerde VAS değerleri farklı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tartışma

Kalp cerrahisinde postoperatif dönemde yetersiz analjezinin hemodinamik, metabolik, immünolojik ve hemostatik sistemler üzerine istenmeyen etkileri morbiditeyi artırabilmektedir (3,5). Postoperatif analjezi için birçok analjezik ilaç ve yöntem kullanılmaktadır. Çoğunlukla bu amaçla kullanılan opioidler ekstübasyonu geciktirebilmektedir. Son yıllarda kalp cerrahisinde "fast-track" protokollerinin kullanımı popülerite kazanmıştır. Bu protokollerde; kısa etkili anestezi ilaçları ve etkili analjezi

yöntemleri kullanılarak dengeli hemodinami sağlanmakta ve erken ekstübasyon amaçlanmaktadır. Bu yöntemlerden birisi de TEA tekniğinin KABC'de analjezi ve kardiyak sempatektomi amacıyla uygulanmasıdır (6,7).

Çalışmamızda KABC'de postoperatif dönemde uygulanan TEA ve bu amaçla kullanılan levobupivakain ile stabil bir hemodinami sağladı. Postoperatif hipertansiyon görülme oranının, postoperatif ek analjezik gereksiniminin azaldığı, ekstübasyon ve hastanede yatış süresinin kıaldığı görüldü. Ayrıca TEA grubunda etkin analjezi sağlandığının bir göstergesi olarak ağrı skorları kontrol grubuna göre daha düşük seyretti. Operasyon öncesi, revaskülarizasyondan sonra 4. ve 24. saatlerdeki troponin I ve CK-MB değerleri iki grup arasında farklı değildi.

Kalp cerrahisinde uygulanan TEA'nın ağrı, hemodinami ve miyokardın oksijen dengesi üzerine yararlı etkilerine rağmen, heparinizasyona bağlı gelişebilen epidural hematoma riski, lokal anesteziğin yan etkileri ve yetersiz kardiyak yanıt gibi nedenlerden dolayı rutin kullanılmamaktadır. Ancak torasik epidural kateterin operasyondan bir gün önce takılması, uygun lokal anestezi ilaç seçimi ve ilaç konsantrasyonunun azaltılması komplikasyon oranını azaltabilecektir (6,8). KABC sırasında TEA yöntemini ilk olarak Joachimsson ve ark. tanımlamışlar ve epidural kateterin heparinizasyondan 16-24 saat önce yerleştirilmesi, kateterin yerleştirilmesi ve çıkarılması sırasında koagülasyon bozukluklarının bulunmaması halinde yönetime ilişkin hiçbir nörolojik komplikasyona rastlamadıklarını bildirmişlerdir (5). TEA için sıklıkla bupivakainin %0,25 ve daha düşük konsantrasyonları önerilmiş, bu konsantrasyonların duyuşal ve sempatik blokaj sağladığı, motor blokaja neden olmadığı belirtilmiştir (9).

Çalışmamızda epidural kateter, koagülasyon bozukluğu olmayan hastalara, operasyondan bir gün önce komplikasyonsuz olarak takıldı. Lokal anestezi olarak uzun etkili ve aritmi, hipotansiyon, kardiyopulmoner resüsitasyona geç yanıt gibi kardiyovasküler yan etkileri daha az olan levobupivakain kullanıldı. Levobupivakain, bupivakainin bu yan etkilerini azaltmak amacıyla bupivakainin S (-) optik izomeri olarak üretilmiştir. Yapılan çalışmalarda anestezi ve analjezik özellikleri benzer bulunmuş, sensoriyal blok süresinin 200 mg'a yakın dozlarda 9 saate kadar devam ettiği gösterilmiştir. Kardiyak toksisite açısından güvenlik aralığı bupivakaine göre % 32 ile %57 oranında daha yüksek bulunmuştur (4,9). Son yıllarda yapılan çalışmalar yüksek dozlarda ve sürekli infüzyon gerektiğinde bupivakain yerine levobupivakain kullanılmasının doğru olacağı yönündedir (4).

Lokal anestezi ile uygulanan TEA, özellikle iskemik kalp hastalıklarında miyokard oksijen tüketimini azaltmasının yanısıra sempatik vazokonstriksiyonu da engellemektedir (10).

Royse ve ark.'nın çalışmasında hemodinamik bulgulara ortalama arter basıncında düşme görülmüş, kalp hızında kontrol grubu ve TEA grubu arasında farklılık saptanmamıştır (11). Kessler ve ark.'nın çalışmasında ise ortalama arter basıncı ve kalp hızında anlamlı derecede düşme saptanmıştır (12). Çalışmamızda TEA ve kontrol grubu hastalarımız arasında hemodinamik olarak farklılık yoktu. Ancak hipertansiyon sadece kontrol grubunda postoperatif 8. saatte görüldü. Hastalara torakal epidural kateter T5-T6 veya T6-T7 seviyesinden yerleştirildi. Fillinger ve ark. (13) torakal epidural kateteri T6-T10, Royse ve Kessler ise T1-T2 veya T2-T3 seviyelerinden uygulamışlardır. Bu çalışmalarda kalp hızı ve ortalama arter basıncındaki düşme yüksek seviyede uygulanan TEA'nın kardiyak sempatik liflerin blokajına neden olmasına bağlanmıştır (8,14). Çalışmamızda kaydedilen ekstübasyon süreleri yapılan diğer çalışmalara benzer olarak TEA grubunda daha kısa ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (3,6,7).

KABG operasyonlarında TEA yoluyla farklı lokal anestezi ilaç ve opioid kombinasyonları uygulanmış ve çalışmaların büyük çoğunluğunda ve meta-analizlerde VAS değerleri TEA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (3,6,8,9). Bizim saptadığımız VAS değerleri de TEA grubunda özellikle ekstübasyondan sonra 30. dk, 1., 2., 4. ve 8. saatlerde daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı. TEA grubunda uyguladığımız levobupivakain+fentanil infüzyonu ile etkin bir analjezi sağlandı. Kontrol grubunda analjezik dozda fentanil infüzyonu verilme sürecinde VAS değerlerine göre ek doz analjezik gereksinimi daha fazla görüldü.

Çalışmamızda yoğun bakımda kalış süresi her iki grupta komplikasyon gelişmediği için kısa idi ve aralarında farklılık saptanmadı. Ancak bazı çalışmalarda TEA uygulanan hastaların yoğun bakımda daha kısa süre kaldığı rapor edilmiştir (7). Hastanede kalış süresi TEA grubundaki hastalarımızda daha kısa kaydedildi. Bunun nedeni olarak TEA'nın hastaların mobilizasyon, akciğer fonksiyonları, ritim ve hemodinami üzerine olan olumlu etkilerinden olduğu düşünüldü. Ayrıca indüksiyondan sonra ve revaskülarizasyondan sonra 4. ve 24. saatlerde ölçülen CK-MB ve Troponin I değerlerinde iki grup arasında farklılık saptanmadı ve yapılan çalışmalara benzer sonuçlar elde edildi (14,15).

Sonuç olarak; çalışmamızda kalp cerrahisinde TEA uygulamasının; torasik kardiyak sempatektomi ile stres yanıtı azaldığı, etkili analjezi ve dengeli hemodinami sağladığı, erken ekstübasyon sağladığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı görüldü. Ayrıca TEA tekniğinde lokal anestezi olarak kullanılan levobupivakainin KABC'de güvenle kullanılabilirliği sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. Ferrante FM, VadeBoncouer TR. Epidural Analgesia with Combinations of Local Anesthetics and Opioids. Postoperative Pain Management (Ed: Ferrante FM and Vade- Bonjour TR) Churchill Livingstone Inc. New York, 305, 1993.
2. Meissner A, Rolf N, Van Aken H. Thoracic Epidural Anesthesia and the Patient with Heart Disease: Benefits, Risks and Contraversies(Review Article) *Anesth Analg* 1997;85: 517-29.
3. Pöpping DM, Elia N, Van Aken H, et al. Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Surgery* 2014;259:1056-67.
4. Simeoforidou M, Vretzakis G, Bareka M, et al. Thoracic epidural analgesia with levobupivacaine for 6 postoperative days attenuates sympathetic activation after thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:817-23.
5. Joachimsson PO, Nyström SO, Tyden H. Early Extubation After Coronary Artery Surgery in Efficiently Rewarmed Patients: A Postoperative Comparison of Opioid Anesthesia Versus Inhalational Anesthesia and Thoracic Epidural Analgesia. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:444-54.
6. Yılmaz C, Çoruh T, Yapıcı N, Yılmaz Ö, Maçika H, Aykaç Z. Koroner arter bypass cerrahisinde torasik epidural ile preemtif analjezinin Solunum fonksiyon testleri, ağrı skoru ve hemodinami üzerine etkileri. *Anestezi Dergisi* 2007;15:20-7.
7. Priestley MC, Cope LRN, Halliwell R, et al. Thoracic Epidural Anesthesia for Cardiac Surgery: The Effects on Tracheal Intubation Time and Length of Hospital Stay *Anesthesia & Analgesia* 2002;94:275-82.
8. Freise H, Van Aken HK. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011;107:859-68.
9. Bernhard BJ. Regional anesthesia for major cardiac and noncardiac surgery: More than just a strategy for effective analgesia? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15: 279-81.
10. Baidya DK, Khanna P, Maitra S. Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2014;18:626-35.
11. Royse C, Royse A, Soeding P. Prospective randomized trial of high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:93-100.
12. Kessler P, Aybek T. Comparison of three anesthetic techniques for off pump coronary artery bypass grafting: General anesthesia, combined general and high thoracic epidural anesthesia, or high thoracic epidural anesthesia alone. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:32-9.
13. Fillinger MP, Yeager MP. Epidural anesthesia and analgesia: Effects on recovery from cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:15-20.
14. Berendes E, Schmidt C. Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Arch Surg* 2003;138:1283-90.
15. Barrington MJ, Kluger R. Epidural anesthesia for coronary artery bypass surgery compared with general anesthesia alone does not reduce biochemical markers of myocardial damage. *Anesth Analg* 2005;100:921-8.



Poland Sendromlu Hastada Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulaması: Olgu Sunumu

Outpatient Anesthesia in Poland Syndrome: A Case Report

Hayrettin Daşkaya, Ferda Yılmaz İnal, Ümmügülsüm Yazıcı*, Mehmet Toptaş**, Hüseyin Yetiş***

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

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

***Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Poland sendromu, pektoralis majör ve minör kaslarının doğumsal yokluğuna eşlik eden aynı taraflı göğüs ve üst ekstremitte deformiteleri bütünü tanımlar. Bununla birlikte sendromun tek sabit bulgusu "pektoralis majör kasının sternokostal parçasının yokluğudur. Bu sabit bulguya aynı tarafta pektoralis minör kasının yokluğu, meme dokusunun gelişmemesi, 2-5 arası kaburgaların olmaması, kardiyovasküler sistem bozuklukları ve multi sistem defektler eşlik edebilir. Bu hastalarda mevcut olan göğüs deformitesi ve ek hastalıklar sebebiyle anestezi uygulamaları esnasında paradoksal solunum, malign hipertermi ve akciğer herniasyonu riski mevcuttur. Bu olgu sunumunda 5 yaşında kız çocuğunun, tanısal amaçlı manyetik rezonans görüntüleme yapılması için uygulanan sedasyon anestezisi, güncel literatür taraması ile birlikte sunulmuştur. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 77-9)

Anahtar Sözcükler: Anestezi, Poland sendromu, paradoksal solunum, sedasyon

Abstract

Poland syndrome is a congenital anomaly characterized by unilateral absence of the chest wall and ipsilateral upper extremity deformities with deficiency of the pectoralis major and minor muscles. Despite the large variance, the sine qua non is absence of a sternocostal portion of the pectoralis major muscle. Additionally, it can be combined with other anomalies, such as absence of pectoralis minor muscle as well as the 2nd, 3rd, 4th and 5th ribs, breast hypoplasia, abnormalities of the cardiovascular system and multiple organ system defects. In these patients, there is the risk of malignant hyperthermia, lung herniation and paradoxical respiration during anaesthesia due to thorax deformity and comorbidities. In this paper, we report a 5-year-old girl, who was administered sedation anesthesia for pediatric diagnostic magnetic resonance imaging, with the review of the literature. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 77-9)

Key Words: Anaesthesia, Poland syndrome, paradoxical respiration, sedation

Giriş

Poland sendromu; ilk kez 1941'de Guy's Hospital'de tıp fakültesi öğrencisi olan Alfred Poland'ın kadavra disseksiyonu esnasında gördüğü anatomik deformiteyi tanımlayıp yayınlamasıyla tıp literatürüne girmiştir (1). Poland sendromunun insidansı 1/7000 ile 1/100,000 arasında bildirilmektedir (2). Literatürde ailevi geçişler sporadik olarak görülmekle birlikte nadiren otozomal

dominant geçiş gösteren olgular da bildirilmiştir (3). Göğüs duvarında tek taraflı kostaların hipoplazi ya da aplazisi, pektoralis majör kasının olmaması, aynı taraf kolda gelişme geriliği ve elde sindaktili, brakidaktili, ektrodaktili görülmesiyle karakterizedir. Ayrıca bu sendromda kardiyovasküler sistem, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem ve hematopoetik sistemle ilgili deformite ve bozukluklar eşlik edebilir. Tüm bu defektlerle

olabilme ihtimaline rağmen bu sendromun tek sabit bulgusu "pektoralismajör kasının sternokostal parçasının yokluğu"dur (2).

Poland sendromunda mevcut göğüs duvarı deformitesi nedeniyle spontan solunum ya da anestezi esnasında solunum kontrolünde sıkıntı yaşanabilmektedir. Göğüs duvarının hipoplazik olması, paradoks solunum hareketine ve hava yolu basıncının artması durumunda akciğerlerin batına herniye olmasına yol açabilmektedir (4). Sunulan olguda, tanı amaçlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) planlanan hastaya manyetik alan uyumlu ekipmanın hazır bulunduğu ünitemizde sedasyon uygulaması ve bununla alakalı güncel literatür taraması sunulmaktadır.

Olgu

Beş yaşında (boy: 110 cm, ağırlık: 31 kg) kız, sağ meme gelişiminde gerilik ve göğüste asimetri şikayeti ile çocuk cerrahi polikliniğine müracaat etmişti. Hastanın yapılan sistemik muayenesinde ek sistemik patoloji saptanmadı. Göğüste asimetri ve sağ göğüs kafesi bölgesinde çöküklük nedeniyle Poland sendromu düşünülen hastaya ayırıcı tanı amacıyla anestezi altında MRG planlandı.

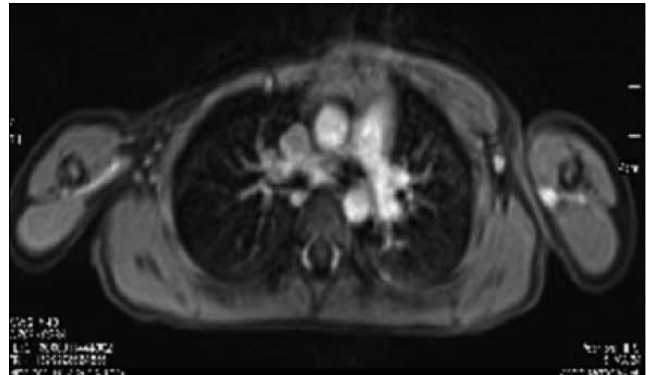
Anestezi öncesi değerlendirmesinde; endotrakeal entübasyon açısından mallampati class 2 olarak değerlendirildi. İncelemlerle sağ meme küçük ve asimetric konumdaydı. Akciğer grafisinde kostalarda gözle görülür deformiteler yoktu. Dinlemekle kalp tepesi sol 5. interkostal aralıkta ritmik olup üfürümü yoktu. Ekokardiyografisi, solunum fonksiyon testleri, hemogramı ve kan biyokimyası normal sınırlardaydı. Özgeçmişinde herhangi bir ek hastalık hikayesi mevcut değildi.

Hasta ve hasta yakınları uygulanacak olan sedasyon anestezi hakkında belgilendirildi ve işleme dair onamları alındı. 24 G İV kanül ile damar yolu açıldı. Kontrollü ventilasyon gerekliliğine karşın 2-3 numaralı laringeal maskeler ve entübasyon malzemeleri hazır bulunduruldu. MRG çekim odasında manyetik alan uyumlu anestezi cihazı hazır bulunduruldu, manyetik alan uyumlu cihaz ile monitörize edildi. Kalp tepesi atımı (KTA): 89/dk, kan basıncı: 115/75 mmHg, SpO₂: 98 olarak gözlendi. Hastaya spontan solunumda 2 lt/dk'dan maske oksijenizasyon başlandı. Hastaya sedasyon uygulamak amacıyla; 0,01 mg/kg Atropin, 0,03 mg/kg Midazolam (Dormicum®), 0,5 mg/kg Propofol (Pofol®), 0,5 mg/kg Ketamin (Ketalor®) ve 0,3 mg/kg lidokain (Aritmal® %2) intravenöz yoldan uygulandı. Spontan solunumu korumak ve sekresyon artışı olmadan sedasyon sağlamak amacıyla propofol-ketamin kombinasyonu tercih edildi. Ramsay Sedasyon Skoru 3 olarak değerlendirildikten sonra çekim odasına geçilip hasta monitör takibine alındı ve işleme başlandı. Yaklaşık 15 dk süren işlem esnasında SpO₂: 94-96 ve KTA: 67-95/dk olarak gözlendi. İşlem esnasında ek doz

anestezik ajan ihtiyacı olmadı. Çekim sonrası derlenme odasına alınan hasta 60 dk gözlendikten sonra Aldrete Derlenme Skoru 10 olarak ilgili kliniğe yönlendirildi. MRG değerlendirmesi sonucu sağ hemitoraksta pektoralis majör ve minör kaslarında agenezi, toraks duvarında çöküklük ve buna bağlı deformasyon tespit edildi (Şekil 1). Hasta Poland tanısı ile çocuk cerrahi kliniği tarafından ileri tetkik ve tedavi amacıyla takibe alındı.

Tartışma

Poland sendromlu hastalarda anestezi yönetimi; hava yolunun korunması, malign hipertermiye karşı hazırlıklı olunması ve akciğer ventilasyon kontrolünün zorluğu göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir (5). Bu hastalarda primer defekt olan göğüs duvarı deformitesi nedeniyle spontan veya anestezi altında solunum kontrolü sıkıntısı yaşanabilmektedir. Göğüs duvarında tek taraflı kostaların hipoplazi yada aplazisi; pektoralis majör kasının olmaması paradoks solunum hareketine ve akciğerlerin batına herniye olmasına sebep olabilmektedir (4). Sethuraman ve ark.'nın bildirdikleri Poland sendromlu 8 aylık bir çocukta normal spontan solunumda herhangi bir paradoks solunum paterni tespit edilmemesine rağmen bilgisayarlı tomografi (BT) çekimi sırasında, anestezi altında yetersiz solumaya neden olan paradoks göğüs hareketi gözlemlenmiştir ve kontrollü ventilasyona geçmek zorunda kalmışlardır (4). Hastada paradoks solunum gözlemlendiğinde kontrollü ventilasyona geçilmeli ve optimum tidal volüm sağlanmalıdır (6). Hastamızda paradoks solunum hareketi, hem spontan hem de anestezi esnasında gözlenmedi. Biz, paradoks solunum gelişmemesinin, pektoral kas agenezisine kosta deformitesinin eşlik etmemesine bağlı olduğunu düşündük. Fakat tanı amaçlı anestezi verilen bu hastalarda deformitelerin mevcut durumunu her zaman öngörmek mümkün olmamaktadır bu yüzden anestezi hazırlığı ve yöntem tercihi, sendromun olası komponentlerinin tümü göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.



Şekil 1. Poland sendromlu hasta manyetik rezonans görüntüleme görüntüsü

Poland sendromu izole bir antite olmasına rağmen bazı konjenital ek patolojilerle de birliktelikleri bildirilmiştir ve hastaların anestezi öncesi değerlendirilmesinde bu ek patolojilerde göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumlara örnek olarak tek ya da çift taraflı 7. (fasial) ve 6. (abdusens) kranial sinirlerin aplazisi ile karakterize Mobius sendromu, sferositoz ve lenfoma sayılabilir (7).

Kas iskelet sistemi konjenital anomalisi olan hastalarda malign hipertermi görülme olasılığı yüksektir (6). Kas iskelet sistemi anomalisiyle seyreden Poland sendromunda da malign hipertermi riski yüksektir. Bu yüzden bu hastalarda anestezi yöntemi olarak, rejyonel ve sedoanaljezi birinci tercih olarak değerlendirilmelidir. Malign hipertermiyi tetikleyebilen volatil anestezikler ve süksinilkolinden kaçınılmalıdır (2-6). Eğer genel anestezi verilecekse total intravenöz anestezi yöntemi tercih edilmeli ve malign hipertermiye yönelik hazırlıklar yapılmalıdır. Hastamızda genel anestezi uygulamadığımız ve i.v anestezikler kullandığımız için böyle bir risk öngörmedik.

Bavinck ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, değerlendirdikleri olguların %5,6'sında dekstroardi saptamışlardır (8). Dekstroardi izole ya da situs inversusun bir komponenti olarak görülebilir (9). Poland sendromu düşünülen hastalarda dekstrakardinin veya situs inversusun uygulanacak işlem öncesinde dikkatli bir muayene ile araştırılması gerekmektedir (8). Bu yaklaşım uygulama esnasında monitörizasyon ve açıl işlemler gerektiğinde hatanın ve morbiditenin minimalae indirilmesi açısından önemlidir. Hastamızda anestezi öncesi yapılan değerlendirmede dekstroardi düşünülmedi ve rutin protokole göre monitörizasyon uygulandı.

Poland sendromunda her hastada tek taraflı göğüs duvarı deformitesi, pektoral kas yokluğu mevcutken ayrıca bu sendromda kardiyovasküler sistemde, atrial septal defekt; genitoüriner sistemde renal aplazi, hipospadias, inguinal herni; gastrointestinal sistemde situs inversus,

karaciğerin büyük ve sağ hemitoraksa doğru yer değiştirmesi; hematopoietik sistemde sferositoz, akut lenfoblastik ya da miyelositik lösemi görülebilir. Bu ek hastalıklar açısından da anestezi öncesi detaylı bir değerlendirme yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Bu hastaların anesteziinde özellikle kontrollü solunum yapılmayan sedasyon işlemi esnasında oluşabilecek paradoksal solunum ve yetersiz ventilasyon göz önünde bulundurularak solunum paterni dikkatli izlenmeli, gerektiğinde kontrollü solunuma geçilmelidir. Bu yüzden bu tür riskli hastalarda ameliyathane dışı anestezi uygulamasının, tam ve uygun ekipman sağlandıktan ve gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Poland A. Deficiency of the pectoral muscles. *Guys Hosp Rep* 1841;6:191-3.
2. Fokin AA, Robicsek F. Poland's syndrome revisited. *Ann Thorac Surg* 2002;74:2218-25.
3. Shamberger RC, Welch KJ, Upton J 3rd. Surgical treatment of thoracic deformity in Poland's syndrome. *J Pediatr Surg* 1989;24:760-5.
4. Sethuraman R, Kannan S, Bala I, et al. Anaesthesia in Poland syndrome. *Can J Anaesth* 1998;45:277-9.
5. Kabukcu HK, Sahin N, Kanevetci BN. Anaesthetic management of patient with Poland syndrome and rheumatic mitral valve stenosis: a case report. *Ann Card Anaesth* 2005;8:145-7.
6. Şanlı M, Yücel A, Aydoğan MS, ve ark. Poland Sendromlu Hastada Anestezik Yaklaşım: Olgu Sunumu. *JIUMF* 2012;19:104-6.
7. Puvabanditsin S, Garrow E, Augustin G, et al. Poland-Mobius syndrome and cocaine abuse: a relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol* 2005;32:285-7.
8. Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius anomalies. *Am J Med Genet* 1986;23: 903-18.
9. Deveci U, Çivilibal M, Ataoğlu E, ve ark. Poland sendromu ve izole dekstroardi birlikteliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:50-3.



Renal Hemanjioperisitom

Renal Hemangiopericytoma

İbrahim Halil Bozkurt, Tark Yonguç*, Burak Arslan, Hakan Postacı**, Bülent Günlüsoy*, Tamer Şahin**, Salih Polat*

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

Özet

Hemanjioperisitom genellikle pelvis, baş, boyun ve meninkslerde görülen perisit hücrelerinden köken alan nadir bir perivasküler tümördür. Üriner sistemde çok nadir görülür. Bu olgu sunumunda insidental olarak saptanan radyolojik olarak böbrek hücreli kanseri düşündürülen renal kitle olgusu sunuldu. İlk olarak parsiyel nefrektomi yapılan hastaya pozitif cerrahi sınır gelmesi üzerine radikal nefrektomi uygulandı. Ek bir tedavi uygulanmadı. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 80-2)

Anahtar Sözcükler: Tümör, nefrektomi, hemanjioperisitom

Abstract

Hemangiopericytoma is an uncommon perivascular tumor originating from pericytes in the pelvis, head and neck, and the meninges; extremely rarely in the urinary system. We report a case of incidentally detected renal mass in which radiologic evaluation was suggestive of renal cell carcinoma. First, we performed partial nephrectomy, and then, radical nephrectomy because of positive surgical margins and the pathological examination of the surgical specimen that revealed a hemangiopericytoma. No additional treatment was administered. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 80-2)

Key Words: Tumor, nephrectomy, hemangiopericytoma

Giriş

Hemanjioperisitom (HPC) çok nadir görülen Zimmerman'ın perisit hücrelerinden köken alan vasküler bir tümördür. İlk kez Stout ve Murray tarafından 1942 yılında tanımlanmıştır (1). Daha çok ekstremiteler, pelvis, baş, boyun ve meninkslerde görülürken ürogenital sistemde çok nadir görülür (2). Literatürde 40'a yakın renal HPC olgusu bildirilmiştir.

Bu makalede 67 yaşındaki bayan hastada sol böbrek alt polden egzofitik uzanım gösteren renal HPC olgusu sunuldu.

Olgu

Kliniğimizce taş yönünden takip edilen 67 yaşında bayan hasta, çekilen kontrastsız batın tomografisinde sol böbrek alt polde egzofitik yerleşimli 35x30 mm solid lezyon saptanması

üzerine ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Fizik muayenesi ve laboratuvar değerleri olağandı. Çekilen batın MR'de sol böbrek alt orta bölüm posterior lokalizasyonundan egzofitik uzanım gösteren 3x2,5 cm boyutlarında postkontrast serilerde yer yer kalın septal tarzda kontrast tutulumu olan öncelikle malign transformasyon gösteren anijomyolipom düşündürülen solid kitle lezyonu izlendi (Resim 1). Hastaya parsiyel nefrektomi planlandı.

Parsiyel nefrektomi materyali kahverenginde konveks yüzü 4,5x3,5 cm olan kapsüllü izlenimi veren 5x4x2,5 cm boyutlarında oval şekilli idi. Mikroskopik incelemesinde iğsi ve oval hücrelerden oluşmuş tümör dokusu ve vasküler yapılar görüldü (Resim 2). On büyük büyütme alanında iki mitoz izlendi.

İmmunohistokimyasal panelde F8 ve CD34 pozitif saptanırken Vimentin, CD117, RCC, CK20, Desmin ve

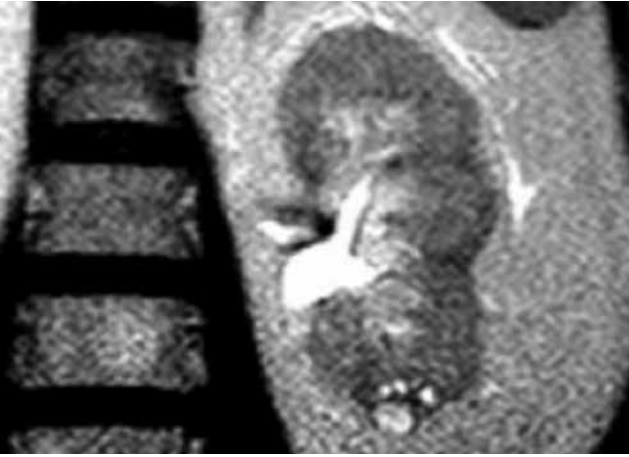
Aktin negatif saptandı. Bir noktada parankimal cerrahi sınırın pozitif gelmesi üzerine hastaya nefrektomi yapıldı.

Hasta altıncı ay kontrolünde sağ ve herhangi bir yakınması yoktu.

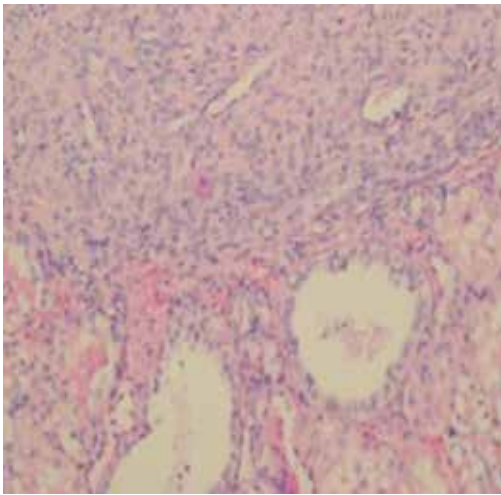
Tartışma

Hemanjioperisitom, perisit hücrelerinden köken alan vasküler kaynaklı bir yumuşak doku tümördür (3). Perisitler kapillerin ve post kapiller venüllerin etrafında bulunan, kan akımını ve geçirgenliğini kontrol eden hücrelerdir; bu yüzden kapiller olan her yerde HPC gelişebilir. Renal HPC ilk kez Black ve Heinemann tarafından 1955 yılında bildirilmiş olup, dünya literatürü incelendiğinde 40 HPC vakası bildirildiği görülmektedir (4,5).

Hastaların tanı yaşı ortalama 40'dır. Diğer renal malignitelere bakıldığında daha genç yaşlarda görülmektedir (6,7). Cinsiyet ile insidans değişmemektedir (7).



Resim 1. MR: Sol böbrek alt pol yerleşimli kitle



Resim 2. Alt tarafta olağan böbrek dokusu izlenirken üst tarafta içsi ve oval hücrelerden oluşmuş tümör dokusu ve vasküler yapılar

HPC kliniği non spesifiktir. Hastalar genellikle ağrısız kitle ile başvurmakla birlikte; ayrıca flank ağrı, hematüri, hipoglisemi ve hipertansiyon ile de başvurabilmektedir (6). Flank ağrı genellikle kitlenin büyüklüğüyle ilişkilidir. Hipogliseminin, tümörün glukozu aşırı metabolize etmesi sonucu geliştiği düşünülmektedir (8). Hipertansiyonun ise tümör hücrelerinden renin salgılanması sonucu geliştiği ve cerrahi sonrası her ikisinin gerilediği bilinmektedir (9).

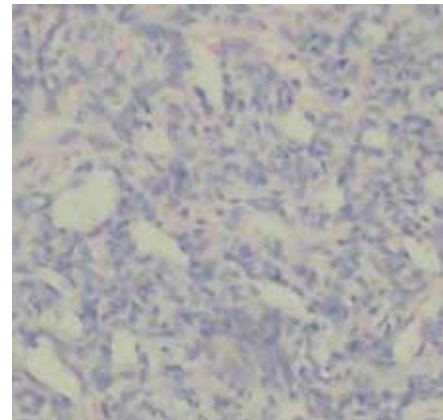
Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesine rağmen HPC, diğer renal malignitelere ayıracak spesifik bir US, BT, MR bulgusu yoktur (6).

HPC genellikle iyi sınırlı ve ince kapsüllü bir tümördür; ancak birkaç yerden çevre dokuya yapışıklık gösterebilir. Histolojik olarak HPC hücreleri şekil ve boyut açısından değişkenlik gösterebilir. Hücresel proliferasyon genellikle tekdüzedir, önemli bir değişkenlik göstermemektedir. Vasküler endotelium etrafında kümelenmiş "geyik boynuzu" şeklindeki yuvarlak ve içsi perisit hücreleri yanında minimal kollajen birikimi HPC açısından anlamlıdır (Resim 3) (6).

HPC tanısı histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemelerin kombinasyonu ile HPC benzeri lezyonların (fibröz histiostom, sinovial sarkom, renal anjiosarkom, RCC sarkomoid varyant) dışlanması ile konur. CD 31, CD 34, CD99, S100, vimentin, sitokeratin ve epitelyal membran antijenlerine karşı antikorlar kullanılır (6).

HPC primer tedavisi cerrahidir. Rezidü tümör bırakmamak için mümkün olduğunca radikal cerrahi yapılmalıdır (6). Seçilmiş hastalarda parsiyel nefrektomi de başka bir tedavi seçeneğidir. Radyoterapi ve kemoterapi cerrahi sonrası adjuvan tedavide kullanılmış ancak etkili değildir (2,10).

Histolojik patern, prognozla ilişkili ana faktördür. Mitoz sayısı, tümörün nekroz içermesi, tümör boyutu gibi faktörler prognoz ve sağkalımla ilişkilidir (2).



Resim 3. Dallanmış ve tipik geyik boynuzu görünümünde vasküler yapılar

Sonuç

HPC çok nadir görülen, spesifik bir kliniği ve spesifik bir görüntüleme yöntemi olmayan, diğer tümörlerin dışlanması ile tanı alabilen mezenşimal bir tümördür. Prognoz, histolojik patern ve tümör boyutu ile ilişkili de olsa klinik seyri öngörülemezdir.

Kabul edilen tek tedavi seçeneği radikal cerrahidir.

Kaynaklar

1. Stout AP, Muiray MR. Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmerman's pericytes. *Annsurg* 1942;116:26-33.
2. Enzinger FM, Smith BH. Hemangiopericytoma: an analysis of 107 cases. *Hum Pathol* 1976;7:61-82.
3. Argyropoulos A, Liakatas I, Lykourinas M. Renal Hemangiopericytoma: the characteristics of a rare tumor. *BJU int* 2005;95:943-7.
4. Zimmermann KW. Der Feinere Bau der Blut capillaren. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1923;68:29-109.
5. Hepe RK, Donohue RE, Clark JE. Bilateral renal hemangiopericytoma. *Urology* 1991;38:249-53.
6. Hammontree LN, Whitehead K, Markert JM. Bilateral metastatic renal hemangiopericytoma ten years after primary intracranial lesion. *Int Braz J Urol* 2006;32:306-7.
7. Mondal AA, Choudhury SS, Mukherjee PK. Primary malignant hemangiopericytoma of kidney. *J Postgrad Med* 1983;29:120-2.
8. Paullada JJ, Lisci-Garmilla A, Gonzales-Angulo A, et al. Hemangiopericytoma associated with hypoglycemia; metabolic and electron microscopic studies of a case. *Am J Med* 1968;44:990-9.
9. Robertson PW, Klidjian A, Hurding LK, et al. Hypertension due to a renin-secreting renal tumor. *Am J Med* 1967;43:963-76.
10. McMaster MJ, Soule EH, Ivins JC. Hemangiopericytoma. A clinicopathologic study and long-term followup of 60 patients. *Cancer* 1975;36:2232-44.



Spinal Anestezi Sonrası Gelişen Geçici Görme Kaybı

Temporary Vision Loss After Spinal Anesthesia

Gökçen Başaranoğlu, Kadir İdin, Tarık Umutoğlu, Ufuk Topuz, Asım Esen, Harun Uysal
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Perioperatif görme kaybı, nadir görülen ve hayat kalitesini ciddi şekilde etkileyen ciddi bir komplikasyondur. Çoğunlukla kalp, omurga, baş ve boyun cerrahisi ameliyatları sonrası görülür. Bu sunumda başka herhangi bir subjektif semptom olmadan spinal anestezi sonrası gelişen geçici görme kaybı anlatılmıştır. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 83-4*)

Anahtar Sözcükler: Görme kaybı, spinal, anestezi

Abstract

Perioperative visual loss is a rare complication mostly associated with cardiac, spine, and head and neck surgery that could severely affect quality of life. We report a case of temporary visual loss without any other subjective symptom after spinal anesthesia. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 83-4*)

Key Words: Visual loss, spinal, anesthesia

Giriş

Perioperatif görme kaybı (POGK) anestezinin nadir görülen bir komplikasyonu olup hasta ve klinisyen için korkutucudur. Bazen görme kaybının geri dönmesi aylar sonra olabilmektedir. Bu konuda araştırma yapmanın güç olmasının sebebi, düşük oranda görülmesi, hayvan çalışmalarının yokluğu ve görme yolunun monitörize etmede teknolojik yoksunluktan kaynaklanabilir. Yapılan çalışmalar olgu çalışması niteliğindeki çok merkezli çalışmalardır (1).

Post dural delinme baş ağrısı (PDDB) spinal anestezinin bilinen bir komplikasyonudur. Baş ağrısının ortaya çıkış mekanizması olarak en çok; ponksiyon sahasındaki serebro spinal sıvı kaçağına bağlı serebro spinal sıvı basıncının düşmesi üzerinde durulmaktadır. Spinal anestezi sonrası görülen başlıca komplikasyonlar PDDB, tinnitus, düşük frekanslı işitme kaybı, diplopi, fotofobi, bulantı ve kusma olarak sıralanabilir.

Bu sunumda koksartroz nedeni ile total kalça artroplastisi yapılan bir olguda gelişen geçici görme kaybı

anlatılmıştır. Bu olgu sunumunun yazılması için hastadan gerekli onam alınmıştır.

Olgu

Kırk altı yaşında 85 kg ağırlığında, 165 cm, ASA 1 kadın olgu operasyon odasına alındı. Anemnezinde bir özellik olmayan hastanın laboratuvar bulgularında Hb: 10 g/dL olması haricinde normaldi. Quincke 25 G iğne ile L4-L5 aralığından girilerek ve 20 mg bupivakain heavy kullanılarak spinal anestezi uygulandı. Beşinci dakika sonunda duysal blok pin-prick testi ile sağ T4-sol T5 seviyesinde ve motor blok Bromage testi ile sağ: 3-sol: 3 olarak belirlenen olgunun operasyonu 4 saat 15 dakika sürmüştü ve hemodinamik açıdan stabil seyretmiştir. Operasyon boyunca 500 mL kanaması olan hastaya gerekli eritrosit ve sıvı resüsitasyonu yapıldı. Postoperatif görme kaybı gelişen hastanın nörolojik muayenesi bulanık görme hariç normaldi. Bunun üzerine kranyal magnetik rezonans ile değerlendirme planlandı. Ancak yaklaşık üç saat sonra görme probleminin düzelmesi üzerine vazgeçildi. Göz muayenesi normaldi.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gökçen Başaranoğlu
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 589 98 71 E-posta: gbasaranoglu@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 20 Mayıs 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29 Ağustos 2014
46. TARK 2012'de (7-11 Kasım, KKTC) poster sunumu olarak sunulmuştur.

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

Tartışma

Genel anestezi sonrası unilateral veya bilateral görme kaybı hemorajik şok, hipotansiyon, hipotermi, koagülasyon bozuklukları, travma, embolizm, gözün uzamış kompresyonu sonucu olabilir. Olgumuzda, operasyon uzun sürmesine rağmen hemodinami stabil seyretmiştir ve kan basıncı düşüklüğü yaşanmamıştır. Hastamızın hikayesinde nörolojik veya psikolojik hastalık şikayeti yoktu. Spinal anestezi; zorlanılmadan, ilk denemede başarılıydı. Görme kaybı PDDB'nin diğer belirtileri olmadan (tinnitus, bulantı, kusma, işitme kaybı gibi) gelişmişti.

Görme kaybı bildiren yayınların çoğu prone pozisyonda yapılan operasyonlara aittir ve olguların çoğu iskemik optik atrofi ya da santral retinal arter oklüzyonudur. Göz, anestezi sırasında hasardan korunmalıdır. En yaygın göz hasarı korneal abrazyon olmasına rağmen görme kaybı gibi komplikasyonlar da görülebilir (2,3). Supin pozisyonda yapılan Stilma ve ark.'nın olgularında ise santral görüşün korunduğu fakat bilateral akut santral skotomun oluştuğu bildirilmiştir (4).

POGK için risk faktörleri olarak emboli riski yüksek girişimler, transfüzyon gerektiren büyük kan kayıpları,

sıvı resüsütasyonu, hipotansiyon, hipoksi, venöz basıncın artması, anemi, hemodinamik bozukluk ve inflamasyon sayılabilir (1,5). Hastamızın Hb seviyesi sınırdı idi. Operasyon sırasında hemodinamik düzensizlik yaşanmamış olsa bile kan transfüzyonu uygulanmıştı ve operasyon 4 saat 15 dakika sürmüştü. PDDB ile beraber çift görme, fotofobi bulunabilir. Hastamızdaki geçici görme kaybının sebebinin spinal anestezi, kan transfüzyonu ve uzun süreli operasyon olduğunu düşünmekteyiz. POGK için altta yatan patofizyolojik mekanizma hala aydınlanamamıştır. Klinisyen bu tür bir komplikasyon için postoperatif periyotta uyanık olmalıdır.

Kaynaklar

1. Lee LA. Perioperative visual loss and anesthetic management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26:375-81.
2. Chung MS, Son JH. Visual loss in one eye after spinal surgery. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:139-42.
3. Rizzo JF 3rd, Lessell S. Posterior ischemic optic neuropathy during general surgery. *Am J Ophthalmol* 1987;103:808-11.
4. Stilma JS, de Lange JJ, Crezee FC. Bilateral central scotoma with preservation of central vision in 2 patients following caesarean section under spinal anesthesia. *Doc Ophthalmol* 1987;67:59-68.
5. Shmygalev S, Heller AR. [Perioperative visual loss after nonocular surgery. *Anaesthesist* 2011;60:683-94.



Nadir Bir Akut Batın Nedeni: İdiyopatik İzole Çekum Nekrozu

A Rare Cause of Acute Abdomen: Idiopathic Isolated Cecal Necrosis

Ender Özer, İbrahim Aydın, Ahmet Pergel, Ahmet Fikret Yücel, Dursun Ali Şahin, İbrahim Şehitoğlu*

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

*Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Özet

İdiyopatik izole çekum nekrozu; genellikle azalmış kolonik kan akımına bağlı gelişen, oldukça ender görülen ve akut apandisit taklit eden, sağ alt karın ağrısı ile karakterize klinik bir problemdir. Sağ alt kadranda hassasiyete yol açan birçok hastalıkla klinikleri birbirine benzerdir ve tanı genellikle operasyon esnasında konur. Seksen altı yaşında erkek hasta karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı-kusma şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Fizik muayenede: sağ alt kadranda hassasiyet mevcuttu. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları göz önünde bulundurularak hastaya cerrahi kararı alındı. Diagnostik laparoskopi sonrası çekal nekroz tespit edilen hastaya sağ hemikolektomi uygulandı. Bağırsağın diğer iskemik hastalıkları yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahipken, izole çekum nekrozu olan hastalara erken tanı konulur ve cerrahi tedavi zamanında uygulanırsa prognozları oldukça iyidir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 85-7*)

Anahtar Sözcükler: İskemi, çekal nekroz, akut karın

Abstract

Idiopathic isolated cecal necrosis is a clinical problem characterized by right-sided inferior abdominal pain. It is rarely seen, develops due to decreased blood flow to the colon and, imitates acute appendicitis. Its clinical signs are similar to many illnesses causing sensitivity in the right inferior quadrant and, the diagnosis is generally determined during surgery. An 86-year-old male patient presented with the complaints of abdominal pain, trichiniasis, nausea and vomiting. Surgical intervention was decided when physical examination and laboratory results were taken into consideration. After diagnostic laparoscopy, right hemicolectomy was performed because of cecal necrosis. While the mortality and morbidity rates for ischemic bowel disease are high, prognosis for early diagnosed patients with isolated cecal necrosis is better, provided that timely surgical treatment is decided. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 85-7*)

Key Words: Ischemia, cecal necrosis, acute abdomen

Giriş

İzole çekal nekroz kolonik iskemiler arasında sık görülmeyen ve atipik bulguları olan klinik bir tablodur (1). Tanısını koymak oldukça zordur. Sağ alt kadranda hassasiyete yol açan birçok hastalıkla karışabilmektedir.

İzole çekal nekroz; çekal arterlerin ateroskleroza ya da tromboembolisine bağlı meydana gelebileceği gibi posttravmatik olgularda, kronik hemodiyaliz hastalarında, açık kalp cerrahisi sonrası ve digoksin kullanımı öyküsü olan hastalarda da görülebilmektedir (2,3). Hemodiyaliz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ender Özer
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
E-posta: drenderozer@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 17 Haziran 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14 Temmuz 2014
2014 Rize Genel Cerrahi Günleri 2013, Ayder, Rize

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

hastalarında iskemik kolit gelişiminin nedeni olarak artmış arteriyel hastalık insidansı suçlanmaktadır (4). Ayrıca hemodiyaliz esnasında gelişen hipotansiyon durumu da riski arttırmaktadır.

Kolonik iskemik genelde kolonda azalmış kan akımı ve ateroskleroza bağlı gelişmektedir. Yaşlı hastalarda kolitin yaygın bir sebebi akut kolonik iskemisi olmakla birlikte, izole çekum iskemisi oldukça nadirdir. Sağ kolonun izole iskemisinin genellikle azalmış kan akımına bağlı gelişebildiği bildirilmektedir (5,6).

İzole çekal iskemik ve nekroz sağ alt kadranda ağrısına neden olur ve bu yüzden akut apandisit kliniğini taklit edebilir. Fakat çok nadir görüldüğü için sağ alt karın ağrısının ayırıcı tanısında sıklıkla akla getirilmez. İzole çekal nekrozlu hastalarda çekum perforasyonu ihtimali nedeniyle, erken tanı ve cerrahi tedavi oldukça önemlidir. Makalemizde, ileri yaş dışında bilinen herhangi bir komorbiditesi bulunmayan 86 yaşındaki hastamızı, literatür ışığında sunmayı amaçladık.

Olgu

Seksen altı yaşında erkek hasta iki gün önce başlayan yaygın karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı-kusma şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Başvuru anında karın ağrısının sağ alt kadranda olduğunu ifade ediyordu. Hastanın özgeçmişinde herhangi bilinen kronik damar hastalığı, kalp hastalığı, hipertansif hastalığı, diabetes mellitus öyküsü veya kronik hemodiyaliz gerektirecek bir böbrek patolojisi bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinde batin sağ alt kadranda defans ve rebound hassasiyeti mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde lökosit 18600/mm³, glukoz 186 mg/dl, üre 100, kreatinin 2,08 idi. başka herhangi bir patolojik değer yoktu. Direk batin grafisinde kolonik gaz gölgeleri mevcuttu ve abdominal ultrasonografisinde rapor edilen herhangi bir patoloji yoktu. Hastanın sıvı kaybına bağlı olarak gelişen prerenal azotemiye bağlı olduğu düşünülen kreatinin yüksekliği nedeniyle hastaya kontrastlı batin BT çekilemedi ve fizik muayene bulguları akut batin düşündürülen hastaya acil operasyon kararı alındı. Öncelikle diagnostik laparoskopi uygulanan hastada çekumda nekrotik alan görülmesi üzerine orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Eksplozasyonda çekum lateral duvarında yerleşimli, bir haustranın tamamını tutan nekrotik alan tespit edildi (Resim 1, 2). Sağ hemikolektomi ve ileo-transverstomi prosedürleri uygulandı. Postoperatif dönemde cerrahi bir komplikasyon gözlemlenmedi ve yedinci günde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Kolonik iskemik etyolojisine göre oklüziv ya da non-oklüziv olarak sınıflandırılabilir (7). İskemik kolit gibi çekal iskemik de; kolonik kan akımının azalmasına bağlı olarak, non-oklüziv mezenterik iskemik neticesinde gelişebilir.



Resim 1. Çekum lateral duvarda yerleşimli izole nekrotik alan



Resim 2. Rezeksiyon materyalinin makroskopik görüntüsü

Bu durum bazı hastalarda sistemik hipotansiyon, azalmış kalp debisi ya da nedeni belli olmayan azalmış mezenterik akıma bağlı olarak gelişebilir (8,9). İzole çekal nekroz; çekal arterlerin ateroskleroza ya da tromboembolisine bağlı meydana gelebileceği gibi posttravmatik olgularda, kronik hemodiyaliz hastalarında, açık kalp cerrahisi sonrası ve digoksin kullanımı öyküsü olan hastalarda da görülebilmektedir (2,3). Hemodiyaliz hastalarında iskemik kolit gelişiminin nedeni olarak artmış arteriyel hastalık insidansı suçlanmaktadır (4). Ayrıca hemodiyaliz esnasında gelişen hipotansiyon durumu da riski arttırmaktadır. Bizim olgumuzda izole çekal nekroza neden olabilecek, altta yatan herhangi bir etiyolojik faktöre rastlamadık. Dolayısıyla çekal nekrozun nedenini tam olarak saptayamadık.

İzole çekal nekrozu olan hastalarda; ağırlıklı olarak ani başlangıçlı kolik tarzda sağ alt kadranda ağrısı mevcuttur. Eğer tanı konulup tedavi edilmezse 48 saat içerisinde, olası bağırsak perforasyonu nedeniyle generalize karın ağrısı ve müküller rijidite gelişebilir (4).

İzole çekal nekroz kolonik iskemi tabloları arasında sık görülmeyen ve atipik bulguları olan klinik bir tablodur (1). Tanısını koymak oldukça zordur. Sağ alt kadranda hasiyete yol açan birçok hastalıkla karışabilmektedir. Kolon iskemisi için spesifik bir serum belirteci yoktur. Tanıda, abdominal USG bazı olgularda yardımcı olabilir (10). Bilgisayarlı karın tomografisinde çekal iskemi için spesifik bir bulgu yoktur (11). Ancak kolon duvarında kalınlaşma ve duvar içerisinde hava imajlarının görülmesi nekroz gelişimini akla getirebilmektedir (12).

İskemik kolit düşünülen hastalarda, artmış duvar basıncına bağlı perforasyon riskini arttırması nedeniyle tanı için kolonoskopik inceleme yapılması konusu tartışmalıdır (13). Laparoskopi tanı ve tedavide yardımcı olabilir. Biz de olgumuzda tanı ve tedavi planlaması için tanısız laparoskopi uyguladık. Ve sonrasında orta hat insizyonu ile açık cerrahiyi tercih ettik. Ancak izole çekal nekrozun tedavisinde laparoskopik olarak çekum rezeksiyonu ve anastomoz da tercih edilebilir (14).

Anamnez ve fizik muayene sonrası çekal nekrozdan şüphe ediliyorsa gecikmeden cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Tedavide çekal rezeksiyon ya da sağ hemikolektomi tercih edilmektedir. Eğer hastada süregelen bir peritonit hali mevcut ise sağ hemikolektomi, çekal rezeksiyona göre daha iyi bir alternatif olabilir (15). Biz de hastamızda sayılan nedenlerden ötürü orta hat insizyonu ile sağ hemikolektomi ve ileotransversostomi prosedürünü tercih ettik.

Literatürde, çekum nekrozunun cerrahi tedavisinden sonra geride kalan kolon segmentlerinde iskemi gelişme olasılığı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Biz olgumuzda cerrahi sonrası dönemde herhangi bir problem gözlemedik. Piesin patolojik incelemesinde ise nonspesifik iskemiyeye bağlı nekroz tespit edilmiştir.

Sonuç

Bağırsağın iskemik hastalıkları yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahipken, izole çekal nekroz, erken tanı ve tedavi ile prognozu oldukça iyi seyreden bir patolojidir. Bu nedenle, sağ alt kadranda hassasiyeti bulunan

risk grubundaki yaşlı hastalarda, izole çekum nekrozu; akut apandisit ve çekum tümörü gibi daha yaygın tanılarla birlikte ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Wiesner W, Mortelé KJ, Glickman JN, et al. 'Cecal gangrene': a rare cause of right-sided inferior abdominal quadrant pain, fever, and leukocytosis. *Emerg Radiol* 2002;9:292-5.
2. Hargrove WC, Roseto EF, Hicks RE, et al: Cecal necrosis after open-heart operation. *Ann Thorac Surg* 1978;25:71-3.
3. Rist CB, Watts JC, Lucas RJ. Isolated cecum necrosis of the cecum in patients with chronic heart disease. *Dis Colon Rectum* 1984;27:548-51.
4. Jablonski M, Putzki H, Heymann H. Necrosis of the ascending colon in chronic hemodialysis patients: report of three cases. *Dis Col Rectum* 1987;26:623-5.
5. Flynn TC, Rowlands BJ, Gilliland M, et al. Hypotension induced post- traumatic necrosis of right colon. *Am J Surg* 1983;146:715-8.
6. Landrenau RJ, Fry WJ: The right colon as target organ of nonocclusive mesenteric ischemia. *Arch Surg* 1990;125:591-4.
7. Bower TC: Ischemic colitis. *Surg Clin North Am* 1993;73:1037-53.
8. Schuler JG, Hudlin MM. Cecal necrosis : infrequent variant of ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:708-12.
9. Sakai L, Keltner R, Kaminski D. Spontaneous and shock associated ischemic colitis. *Am J Surg* 1980;140:755-60.
10. Ranschaert E, Verhille R, Marchal G, et al. Sonographic diagnosis of ischemic colitis. *J Belg Radiol* 1994;77:166-8.
11. Philpotts LE, Heiken JP, Westcott MA, et al. Colitis: Use of CT findings in differential diagnosis. *Radiology* 1994;190:445-9.
12. Simon AM, Birnbaum BA, Jacobs JE. Isolated infarction of the cecum: CT findings in two patients. *Radiology* 2000; 214:513-6.
13. Bradbury A, Brittenden J, McBride K, et al. Mesenteric ischemia: a multidisciplinary approach. *Br J Surg* 1995;82:1446-59.
14. Perko Z, Bilan K, Vilovic K, et al. Partial cecal necrosis treated by laparoscopic partial cecal necrosis. *Coll Antropol* 2006;30:937-9.
15. Schuler JG, Margaret M, Hudlin MM. Cecal necrosis: Infrequent variant of ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:708-12.



Bronşektazi Zemininde Uzun Süreli Steroid Kullanımına Bağlı Pulmoner Nokardiyoz

Pulmonary Nocardiosis Induced by Long-Term Use of Steroids on a Bronchiectasis Background

Levent Özdemir, Burcu Özdemir*, Mustafa Temelli**, Osman Nuri Hatipoğlu***

Dörtüyl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Hatay, Türkiye

*İskenderun Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Hatay, Türkiye

**Biga Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Çanakkale, Türkiye

***Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet

Kırk beş yaşında erkek, öksürük, balgam, ateş, nefes darlığı, her iki bacakta karıncalanma ve yanma şikayeti ile değerlendirildi. Özgeçmişinde; bronşektazi nedeni ile sık sık hastaneye yatış ve steroid kullanımı vardı. Solunum sistemi muayenesinde bilateral orta alt zonlarda inspiratuvar ve ekspiratuvar raller ile ekspiryumda ronküsü mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde lökositoz ve CRP yüksekliği mevcuttu. Serolojide HIV negatif olarak saptandı. Hastanın bilgisayarlı toraks tomografisinde diffüz interstisyel pnömonisi mevcuttu. Elektromiyografi grafisinde (EMG) alt ekstremite kaslarında miyopati ile uyumlu aktive saptandı. Aside rezistan basil 3 kez negatif olup kültürlerinde üreme saptanmadı. Balgam kültüründe Nocardia spp. üremesi saptandı. Antibiyogram sonucuna göre 6 ay trimetoprim sulfametaksazol ve doksisisklin ile tedavi edildi. Tedavinin bitiminde çekilen toraks tomografisinde tanımlanan lezyonların regrese olduğu saptandı. Sonuç olarak ülkemizde bronşektazi hastalarının çok olması ve atak sırasında sık sık uygunsuz ve uzun süreli steroid kullanılması nedeni ile nokardiya enfeksiyonunun da gelişebileceği akılda tutulmasını gerektirmektedir. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 88-91)

Anahtar Sözcükler: Bronşektazi, steroid, pulmoner nokardiyoz

Abstract

A 45-year-old male was assessed with the complaints of cough, sputum, fever, shortness of breath, tingling and burning in both legs. In his history, he had frequent hospitalizations and steroid use. Respiratory system examination revealed inspiratory and expiratory crackles on bilateral lower-middle zones and expiration rhoncus. Laboratory examination revealed leukocytosis and elevated CRP levels; serology for HIV was reported negative. Computed tomography showed diffuse interstitial pneumonia. Electromyography (EMG) showed lower extremity muscle activation compatible with myopathy. Acid-fast bacilli was negative (three consecutive negative microscopy results) and no reproduction was detected in the culture. Nocardia spp. growth was detected in sputum culture. According to the antibiogram results, he was treated with doxycycline, trimethoprim and sulfamethoxazole for 6 months. At the end of treatment, the lesions were found to be regressed on computed tomography. In conclusion, considering the high frequency of bronchiectasis in our country, the fact that nocardia may develop due to inappropriate long-term steroid use during an attack should be kept in mind. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 88-91)

Key Words: Bronchiectasis, steroid, pulmonary nocardia

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Levent Özdemir

Dörtüyl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Hatay, Türkiye

Tel.: +90 533 388 89 84 E-posta: Levent2408@mynet.com

Geliş Tarihi/Received: 22 Haziran 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25 Ağustos 2014

23-27 Nisan 2008, Toraks Derneği 11. Yıllık Kongresi, Antalya'da sunulmuştur.

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,

published by Galenos Publishing.

Giriş

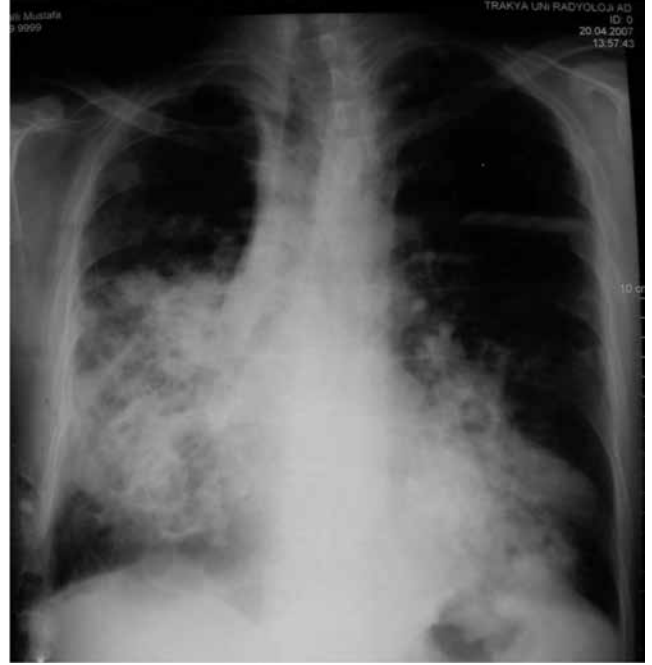
Nocardia'lar gram pozitif aerobik, filamentöz, tesbih tanesi dizisi görünümlü olup, aside dirençliliği ise değişken özellik göstermektedir (1). Nokardiyoz, *Nocardia* cinsi bakterilerin insanda oluşturduğu hayatı tehdit eden, ancak oldukça nadir görülen bir hastalıktır (2). Olgumuzda bronşektazi zemininde uzun süreli steroid kullanımına bağlı olarak gelişen ve nadir olarak gözlenen pulmoner nokardiyoz olgusudur.

Olgu

Kırk beş yaşında erkek, öksürük, balgam, ateş, nefes darlığı, her iki bacakta karıncalanma ve yanma şikayeti ile değerlendirildi. Özgeçmişinde; çocukluk ve erişkin döneminde sık sık bronşektazi nedeni hastaneye yatış (5 kez/yıl) ve steroid kullanımı vardı. Sigara içim öyküsü yoktu. Fizik muayenede, ateş: 38,8 °C, kan basıncı 110/70 mmHg, kalp tepe atımı 98/dk, solunum sayısı 24/dk idi. Solunum sistemi muayenesinde bilateral orta alt zonlarda inspiratuvar ve ekspiratuvar raller ile ekspiryumda ronküsü mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde lökosit: 22900/mm³ (nötrofil: 18300/mm³), CRP: 54 mgr/dl dışında diğer değerleri normal olarak saptandı. Serolojide HIV negatif olarak saptandı. Hastanın akciğer grafisinde; bilateral orta alt zonda infiltrasyon (Resim 1), bilgisayarlı toraks tomografisinde diffüz interstisyel pnömonisi mevcuttu (Resim 2). Elektromiyografi grafisinde (EMG) alt ekstremite kaslarında miyopati ile uyumlu aktive saptandı ve steroide bağlı miyopati olarak düşünüldü. Aside rezistan basil (ARB) üç kez negatif olup kültürlerinde üreme saptanmadı. Balgam örnekleri koyu kanlı agar, çikolata agar, Sabouraud dekstroz agara ekildi. Bakteri kolonisinden yapılan gram boyamada filamentöz gram-pozitif basiller görüldü (Resim 3, 4). Kültürden yapılan boyamada çok zayıf aside dirençli boyanan bakteriler görüldü (Resim 5). Balgam kültüründe *Nocardia* spp. üremesi saptandı. Başlangıçta bronşektazi zemini olması, sık sık hastaneye yatış öyküsünün bulunması ve steroid kullanımı nedeni ile *Pseudomonas*'ı kapatacak şekilde ampirik olarak meropenem (3x1 gr/gün) ve amikasin (1x1 gr/gün) tedavisi başlandı ve 14 güne tamamlandı, *Nocardia* spp. üremesi saptandıktan sonra tedaviye trimetoprim sulfametaksazol (320-1600 mgr/gün) tedavisi eklendi. Tedavinin birinci haftasında yapılan kültür tekrarında *Nocardia* spp. üremesinin olması nedeni ile kültür antibiyogramına göre tedaviye doksisisiklin (2x100 mgr/gün) eklendi. Trimetoprim sulfametaksazol ve doksisisiklin tedavisine altı ay devam edildi. Tedavinin bitiminde çekilen toraks tomografisinde tanımlanan lezyonların regrese olduğu saptandı (Resim 6).

Tartışma

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki nokardiyoz insidansı yılda 500 ile 1000 olarak değişmektedir (3). Türkiye'de

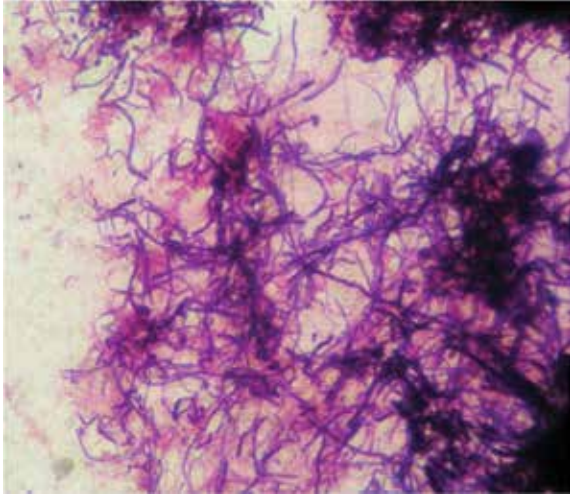
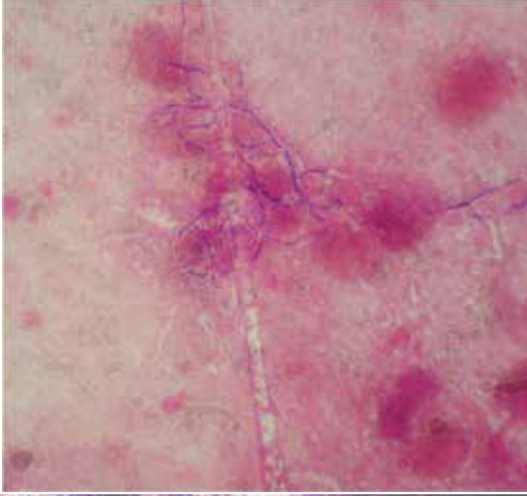


Resim 1. Geliş PA akciğer grafisi

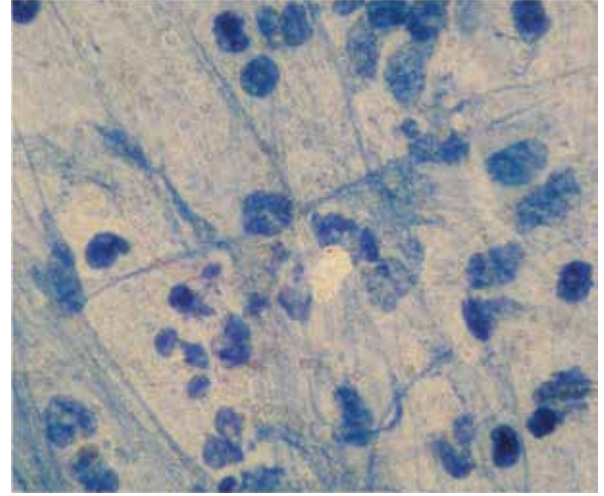


Resim 2. Toraks bilgisayarlı tomografi tedavi öncesi

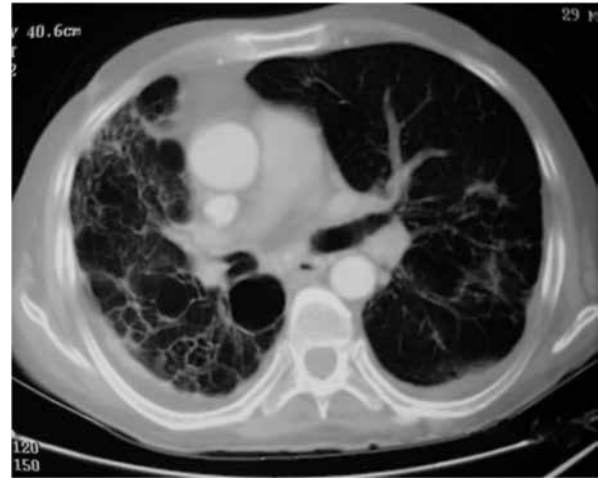
genellikle akciğer nokardiyozu, nadir olarak merkezi sinir sistemi, deri ve subkutanöz nokardiyoz olgularının görüldüğü bildirilmiştir (4). Yapılan çalışmalarda risk faktörü olarak steroid-kemoterapi, organ transplantasyonu, kronik pulmoner enfeksiyon, diyabet ve kanser olan hastalarda pulmoner nokardiyoz Türkiye'de 1997-2001 yılları arasında 25 olgunun 18'inde, 2002-2004 yılları arasında 28 olgunun 13'ünde saptanmıştır (5). Pulmoner nokardiyoz sıklıkla hücreli immunitenin bozuk olduğu hastalarda gözlenir. En sık predispozan faktörler; kronik obstrüktif akciğer



Resim 3-4. Gram boyama (x20 büyütmede)



Resim 5. EZN boyama (x40 büyütmede)



Resim 6. Toraks bilgisayarlı tomografi tedavi sonrası

hastalığı, malignite, uzun süreli kortikostteroid tedavisi ve HIV enfeksiyonudur (6,7). Pulmoner nokardiyozlu hastaların çoğunda (%50) amfizem, astım veya bronşektazi gibi altta yatan solunumsal bir hastalık vardır (8). Olgumuzda predispozan faktör olarak uzun süreli steroid kullanımı ve bronşektazi mevcuttu.

Pulmoner nokardiyoz bakterinin inhalasyonu ile oluşan, akut veya kronik, çoğunlukla subakut seyirli süpüratif bir enfeksiyondur. Hastalığın klinik ve radyolojik bulguları özgün olmadığından tanı koymak güç olabilir. Pulmoner nokardiyoz klinik olarak, halsizlik ve yorgunluk gibi özgün olmayan belirtilerden solunum yetmezliğine kadar çok değişken tablolarla ortaya çıkabilir (6). Olgumuzda da semptomlar öksürük, balgam, ateş, nefes darlığı şeklindeydi.

Ayrıntı tanıda tüberküloz ve kronik-subakut nekrotizan pulmoner aspergillozis düşünülmelidir. Pulmoner nokardiyozun radyolojik görüntüsü, çok farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Hastalık daha ziyade üst lobda

yerleşimli olduğundan direkt grafilerde tüberküloz ile karışmaya meyillidir (9). Yirmi bir pulmoner nokardiyoz hastasının radyolojik görüntülerinin değerlendirildiği bir seride, konsolidasyon alanları ve büyük düzensiz nodül oluşumunun en sık görülen şekil olduğu, ancak kitle imajları, pleval efüzyonlar ve interstisyel tutulum şeklinde de görünümeler oluşabildiği gösterilmiştir (10). Olgumuzun radyolojik görüntüsü altta bronşektazi zemini olması nedeni ile konsolidasyon alanları şeklinde idi. Tüberküloz kültüründe üreme olmaması nedeni ile de tüberkülozdan uzaklaşmıştır. Hastamızın kültüründe *Nocardia* spp. üremesi nedeni ile kronik-subakut nekrotizan pulmoner aspergillozise yönelik ek bir işlem uygulanmamıştır

Pulmoner nokardiyozun tedavisinde sülfonamidler en etkili ilaçlardır, ancak imipenem, ampisilin ve minosiklin ile iyileşen olgular da bulunmaktadır. Genellikle 3-6 aylık tedavi süresi önerilmektedir (6). Bizde olgumuza altta

bronşektazi zemini olması nedeni ile ampirik meropenem, amikozit tedavisi başladık. Nocardia üremesi üzerine tedaviye trimetoprim sulfametaksazol eklendi. Kültür antibiyogramı çıktıktan sonra trimetoprim sulfametaksazol ve doksisisiklin ile tedavi altı aya tamamlandı.

Sonuç olarak ülkemizde bronşektazi hastalarının çok olması ve atak sırasında sık sık uygunsuz ve uzun süreli steroid kullanılması nedeni ile nokardiya enfeksiyonunun da gelişebileceği akılda tutulmasını gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology 2007, 12th ed. Mosby Inc, London.
2. De La Iglesia P, Viejo G, Gomez B, et al.. Fatal pulmonary Nocardia infection. J Clin Microbiol 2002;40:1098-9.
3. Agterof MJ, Bruggen T, Tersmette M, et al. Nocardiosis: a case series and a mini review of clinical and microbiological features. The Netherlands Journal of Medicine 2007;65:199-202.
4. Aydoslu B, Tuğrul HM. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Hastalardan İzole Edilen Nocardia Türleri ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Mikrobiyol Bül 2007;41:529-35.
5. <http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/1082011115038-a8lRpLTqPAiE.pdf>
6. Sorrell TC, Mitchell DH, Iredell JR. Nocardia species In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Elsevier, Philadelphia 2005. p.2916.
7. Kalender B, Apaydın S, Altıparmak MR, ve ark.. Opportunistic pulmonary infection after renal transplantation. Transplant Proc 2000;32:563-5.
8. Aidê MA, Lourenço SS, Marchiori E, et al. Pulmonary nocardiosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. J Bras Pneumol 2008;34:985-8.
9. Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. Medicine (Baltimore) 2004;83:300-13.
10. Feigin DS. Nocardiosis of the lung: chest radiographic findings in 21 cases. Radiology 1986;159:9-14.



Serebral Amiloid Anjiopati: Olgu Sunumu ve Literatür Güncellemesi

Cerebral Amyloid Angiopathy: A Case Report and Literature Update

Orkide Kutlu, Şamil Ecirli, Serhat Aygün*, İbrahim Ünsal**, Muharrem Keskin, Abdullah Sakin***, Abdulkadir Baştürk

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Konya, Türkiye

*Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Konya, Türkiye

**Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, Türkiye

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

Özet

Serebral amiloid anjiopati (SAA), beyin ve leptomeninkslerin küçük ve orta çaplı damarlarında amiloid β peptit birikimi ile karakterize bir durumdur. Bu durum damar duvarı yapısını bozmakta ve kanamaya yatkın bir hale getirmektedir. İleri yaşta intraserebral hemorajinin önemli bir sebebidir. Genellikle sporadik olmakla birlikte, familyal bir sendroma veya Alzheimer hastalığına eşlik edebilir. Klinik olarak spontan lobar hemoraji ile açığa çıkmakla birlikte; geçici nörolojik bulgular, nöbet, kognitif bozukluklar, baş ağrısı, manyetik rezonans (MR) görüntülemeye rastlantısal mikrohemorajiler ve hemosiderozis bulguları ile gelebilir. Burada yürümede dengesizlik şikayeti ile başvuran hipertansif ve Serebral amiloid anjiopati tanısı konulan bir olgu sunulmaktadır. Altmış beş yaş üzerinde gelişen lobar hemorajilerde yüksek insidansından dolayı SAA düşünülmeli, cerrahi yaklaşım kanama komplikasyonu sebebi ile düşünülmemelidir. Klasik İntraserebral hemoraji tedavisinde kullanılan ajanlar tedavide tehlikeli nökslere yol açabilmesinden dolayı kullanılmamalıdır. Destek tedavisi, hipertansiyondan kaçınılması ve immun süpresanteroid tedavi ile klinik iyileşme beklenmelidir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 92-4*)

Anahtar Sözcükler: Serebral amiloid anjiopati, intraserebral kanama, hipertansiyon

Abstract

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a condition characterized by accumulation of amyloid-beta peptide in the walls of the small and medium-sized arteries of the brain and leptomeninges. This condition disrupts the structure of the vessel wall and makes it prone to bleeding. This is an important cause of intracerebral hemorrhage in elderly accompanying to Alzheimer's disease or to a familial syndrome. Clinically, it usually presents with spontaneous lobar hemorrhage, as well as transient neurological signs, seizures, cognitive disorders, headache, incidental findings like microhaemorrhages and hemosiderosis observed on magnetic resonance (MR) imaging. Herein, we report a hypertensive patient diagnosed with CAA who presented with the complaints of balance disorder while walking. CAA should be suspected in patients with lobar hemorrhage aged 65 years and over. Surgical treatment should not be performed because it could worsen the condition. Clinical improvement can be expected from supportive management, monitoring hypertension, and steroid - immunosuppressive therapies. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 92-4*)

Key Words: Cerebral amyloid angiopathy, intracerebral hemorrhage, hypertension

Giriş

Serebral amiloid anjiopati (SAA) beyin ve leptomeninkslerin küçük ve orta çaplı damarlarında

amiloid β peptit birikimi ile karakterize bir durumdur. Birikim damar duvarı media ve adventisyasında olmakta, amiloid depolanma sonucu damar duvarında fibrinoid

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Orkide Kutlu
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Konya, Türkiye
Tel.: +90 507 241 49 49 E-posta: orkidekutlu@windowslive.com

Geliş Tarihi/Received: 23 Temmuz 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31 Temmuz 2014

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

nekroz, küçük anevrizmatik oluşumlar meydana gelmekte ve yapısı bozulan damar duvarında hem kanamaya hem de trombüs gelişimine yatkınlık ortaya çıkmaktadır. Amiloid birikimi ile arterial duvarda spontan olarak gelişebilen rüptür veya mikroanevrizmalar, subaraknoid boşluğa veya ventikule açılabilen lobar kanamaya yol açabilir (1).

SAA 65 yaş üzeri olgularda intraserebral hemorajinin (İSH) en sık sebebi olmakla birlikte az bilinmektedir. Daha çok sporadik olmakla birlikte, famiyal bir sendroma veya Alzheimer hastalığına eşlik edebilir. SAA büyük ölçüde asemptomatik olabilmekle birlikte, klinikte spontan lobar hemoraji ile dikkati çekmekte, ayrıca geçici nörolojik bulgular, nöbet, baş ağrısı, kognitif bozukluklar, manyetik rezonansda (MR) rastlantısal mikrohemorajiler ve hemosiderozis bulguları ile prezente olabilmektedir. İnsidansı Alzheimer hastalığına benzer şekilde yaşla yakın bağlantılıdır (1).

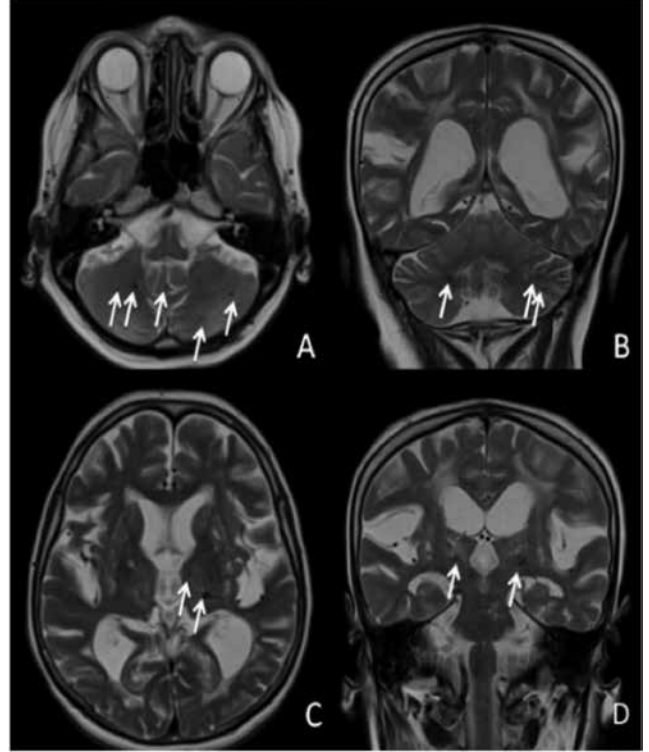
SAA'nın yol açtığı kanamalarda hipertansiyon (HT) ciddi olarak suçlansa da, çok sayıda kanamalı hasta normotansiftir. Burada yürümede dengesizlik şikayeti ile başvuran hipertansif bir olguda SAA tanısı koyduğumuzu bildirmek istedik.

Olgu

Altmış altı yaşında bayan olguda iki yıldır yürümede dengesizlik, hareketlerde yavaşlık şikayetleri mevcuttu. HT sebebi ile perindopril/amlopidin 10/10 kullanan hastanın yeni başlangıçlı sol gözde kızarıklık şikayeti gelişmişti. Oturur pozisyonda ve dinlenmiş halde sol koldan ölçülen tansiyonu 180/100, sol göz konjonktivada hemoraji mevcuttu. Nörolojik muayenesinde genel durum iyi, bradimimik, bradikinezik, yürümede kolların salınımı azalmış, kendine güvensiz, yavaş ve kısa adımlarla yürüyordu. Diğer fizik muayenesi doğaldı. Sedimantasyon 43 mm/saatti. Hemogram, glikoz, kreatinin, TSH, tam idrar tetkiki normal saptandı. Batın ultrasonografide organomegali saptanmadı. Beyin MR'da serebral ve serebellar hemisferlerde belirgin atrofi, bilateral periventriküler lökomalaziye ve atrofiye bağlı lateral ventriküller geniş idi. Serebellar hemisferlerde, ponsta, talamusta milimetrik boyutlu kronik iskemik odaklar ve T2A görüntülerde hipointens milimetrik kanama odakları izlendi (Resim 1). Bulgular SAA ile uyumlu değerlendirildi. Verapamil/trandolapril ile tedavi değişikliği sonrası tansiyonları regüle olan hastanın konjonktival kanaması hızla geriledi. Olguda sistemik amiloidozisi dışlamak amacı ile yapılan rektum biyopsisinde amiloid birikimi saptanmadı.

Tartışma

SAA, HT ve anevrizmadan sonra intraserebral lobar kanamanın üçüncü sıklıktaki sebebidir. En sık occipital, temporal, parietal ve frontal loblarda görülür. Amiloid



Resim 1. Olgunun aksiyel plan (A, C) ve koronal plan (B, D) T2 ağırlıklı görüntülerde serebellar hemisferlerde, vermiste, bilateral bazal ganglionlarda milimetrik boyutlu hipodens kanama odakları izlenmektedir

amorf olarak kortikal, subkortikal beyaz cevherde ve kapiller duvarda birikir. İleri dönemlerde leptomeningeal damarlar da etkilenir. Amiloid depolanınca spontan veya travma sonucu rüptüre olabilecek şekilde damar duvarlarında zayıflama olur. Serebral damarlarda amiloid birikimi nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte amiloid içinde saptanmış olan immunoglobulinler ve beyin omurilik sıvısında süpresör hücre disfonksiyonu gösterilmesi etiyojide immünolojik mekanizmanın rol oynadığını düşündürmektedir. Sporadik SAA'daki vasküler amiloid depozitler Alzheimer'deki senil plaklara benzerdir. Her ikisinde de başlıca yapı amiloid prekursor proteinin bir parçası olan 39-43 aminoasitlik amiloid β -peptiddir. Senil plaklarda amiloid birikimi gösterilmesi sebebi ile SAA ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki araştırılmaktadır. SAA'da atipik demans tabloları da bildirilmiştir (2). Bazı SAA olgularından amiloid prekürsör protein (APP) kodlayan gende mutasyon sorumlu tutulmaktadır. En az bir APP mutasyonunun (LEU 34 Val) parankimal amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar olmadan, otozomal dominant SAA ya yol açtığı bilinmektedir. Apolipoprotein E (APOE) epsilon 2 veya epsilon 4 allelleri SAA ilişkili kanamalar için riskli bulunmuştur. Epsilon 4'ün damar duvarında amiloid β peptid deposunu arttırdığı, epsilon 2'nin ise amiloid yüklü

damarlarda kırılabilirlik ve nekroz gibi yırtılmaya yatkınlık oluşturan durumlara yol açtığı düşünülmektedir. APOE epsilon 2 ve 4 allellerini birlikte taşıyan hastalar erken SAA başlangıcı ve erken rekürrens için daha riskli olmaktadır (3).

SAA ilişkili kanamalar lokalizasyon ve boyut olarak değişmektedir. Ventriküllere kadar uzanan geniş lobar hemorajiler bilinç kaybına ve hemiplejiye yol açabilir, daha küçük lobar hemorajiler ise sınırlı fokal defisitler, nöbetler veya baş ağrısı ile klinik verebilir. Sıklıkla rastlanan küçük kanamalar asemptomatiktir. En sık klinik görünüm spontan lobar hemorajilerdir. Lobar tanımı korteks ve subkortikal beyaz cevherdeki kanamalara işaret eder. Hipertansif kanamalar ise aksine putamen, talamus ve pons gibi derin yapılarda olmaktadır. Serebellum, diğer posterior beyin yapıları gibi SAA ilişkili hemorajilerin görüldüğü bir alan olabilir. Neden posterior alanların SAA ilişkili kanamalara daha yatkın olduğu bilinmemekle beraber, posterior sirkülasyonda β amiloid peptid eliminasyonunun az olması veya bu alanların minör travmaya daha yatkın olmaları neden olmuş olabilir. Leptomeningeal damarlarda yoğun tutulumla rağmen primer SAA ilişkili SAK nadirdir. Süperfisyal lokalizasyonları sebebi ile SAA ilişkili kanamalar subaraknoid aralığa yayılabilir, nadiren ventrikül içine rüptüre olabilir. SAA'lı hastalarda mikro kanamalar olarak bilinen küçük subklinik kan kaçırları siktir (4).

SAA tanısı 60 yaş üzeri bilinen başka bir sebep olmadan multipl lobar hemorajileri olan hastalarda düşünülmelidir. Kesin tanı önceleri beyin dokusunun postmortem olarak incelenmesi ile konulabilirken; günümüzde tanı Boston kriterleri ile patolojik incelemeye ihtiyaç duyulmadan konulabilir. Bu kriterlere göre elli beş yaş ve üzerindeki hastalarda, altta yatan başka bir yapısal beyin patolojisi olmadığı sürece gradient EKO MR da, kortikal veya kortiko-subkortikal alanlara sınırlı 2 veya daha çok kanamanın varlığı kuvvetle muhtemel (Probable) SAA olarak sınıflandırılır. Aynı koşullarda tek bir lobar kanamanın varlığı ise olası (Possible) SAA olarak tanımlanır. Klinik patolojik araştırmalar bu tanımların patolojik sonuçlarla çok yüksek oranda uyumlu olduğunu ortaya koymuştur (5).

SAA ilişkili lobar hemorajilerin iyi tarafı yüzeysel yerleşimli olması ve ventriküllere açılabilmesi, kötü tarafı ise ileri yaşta olup, geniş hematoma oluşturabilmeleridir. SAA ilişkili lobar hemorajilerde %10-30 mortalite oranları bildirilmiştir. En iyi prognoz; küçük hematoma olan (<50 ml), gelişinde bilinç düzeyi iyi olan hastalarındır (Glasgow >8). SAA'ya bağlı hemorajiler kanama nüksü açısından daha risklidir. O'Donnell ve ark. yaptıkları çalışmada 2 yıllık kümülatif rekürrens oranını %21 olarak belirtmişlerdir (3). Rekürrent kanamalar daha önceki kanama bölgelerinde

olmaya meyillidir. Amiloid görüntülemeye yüksek amiloid birikim saptanan alanlar gelecek hemorajilerin olabileceği öngörülen alanlardır. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon tekrar kanama riskini öngördürücü değil iken, önceden kanama öyküsü 6 kat kanama riskini öngördürücüdür. Birden fazla kanama geçirenlerde risk daha da yüksektir. Tedavide antikoagülan ve antiagregan ajanlardan, statinlerden kanama sıklığı ve şiddetini arttırmaları sebebi ile kaçınılmalıdır. Kan basıncı kontrol altına alınmalıdır (6). Cerrahi girişim düşünülen hastalarda anormal damar duvarı sebebi ile kanama riski yüksek olmakta, hemostazın sağlanması güç olmaktadır. Ayrıca erken ve geç dönemde tekrarlayan kanamalar görülebilir. Bu sebeple SAA tedavisinde medikal yaklaşımla yetinilmelidir. Değişik immunsupresanlar (siklofosfamid, MTX, mikofenolat) ile izole hastalarda alınan sonuçlarda ortalama bir-üç hafta içerisinde kendini gösteren belirgin klinik iyileşme hali gözlenmiş olup tedavide Metil Prednisolon 0,5-1 mg/gün, 5 gün sonrası azaltılarak kesilmesi önerilebilir (7).

Sonuç

Altmış beş yaş üzerinde gelişen lobar hemorajilerde yüksek insidansından dolayı SAA düşünülmeli, cerrahi yaklaşım kanama komplikasyonu sebebi ile düşünülmemelidir. Klasik İSH tedavisinde kullanılan ajanlar tedavide tehlikeli nükslere yol açabilmesinden dolayı kullanılmamalıdır. Destek tedavisi, hipertansiyondan kaçınılması ve immun süpresan-steroid tedavi ile klinik iyileşme beklenmelidir.

Kaynaklar

1. Nazliel B, Kocer B, Irkeç C, Baysal AI. GUTF Nöroloji ABD da 1989-1998 Arasında İzlenen Serebral Kanama Olguları. Ege Tıp dergisi 2001;40:105-9.
2. Cosgrove GR, Leblanc R, Meagher-Villemure K, Ethier R. Cerebral Amiloid Angiopathy. Neurology 1985;35:625-31.
3. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E Genotype and Risk of Recurrent Lobar Intracerebral Hemorrhage. N engl J Med 2000;342:240-5.
4. Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The Association between Cerebral Amyloid Antipathy and Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review And Meta-Analysis. J Neurosurg Psychiatry 2012;83:275-81.
5. Knudsen KA, Rojand J, Karluk D, et al. Clinical Diagnosis of Cerebral Amyloid Antipathy: Validation of the Boston Criteria. Neurology 2001;56:537-9.
6. Gurol ME, Dierksen G, Betersky R, et al. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid antipathy. Neurology 2012;79:320-6.
7. Sakaguchi H, Ueda A, Kosaka T, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation presenting with steroid-responsive higher brain dysfunction: case report and review of the literature. J Neuroinflammation 2011;8:116.



Süt Çocuğunda Solunum Sıkıntısı ve Konjenital Lober Amfizem

Respiratory Distress in Infants and Congenital Lobar Emphysema

Tuğçe Aksu Uzunhan, Özlem Bostan Gayret*, Meltem Erol*, Özgül Yiğit*

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Norolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Özet

Konjenital lobar amfizem (KLA) nadir bir konjenital akciğer anomalisidir. Lober bronşun intrinsek veya ekstrinsek obstrüksiyonu hava hapsi ve aşırı havalanmaya neden olur. Klinik prezentasyon asemptomatikten, akut neonatal solunum yetmezliğine, tekrarlayan taşipne ve infeksiyon ataklarına kadar çeşitlilik gösterir. Ciddi semptomları olan olgularda lobektomi tüm dünyada kabul görmüş tedavi biçimidir. Son yıllarda antenatal ultrasonun ve radyolojik görüntülemenin yaygın kullanımı asemptomatik veya hafif semptomları olan yenidoğan ve çocuklarda KLA'nın teşhisini mümkün kılmıştır ve bu çocukların bazılarında KLA'nın involüsyonu gösterilmiştir. Erken dönemde tanı konulup konservatif izlenen KLA'lı süt çocuğu olgumuz sunulmuştur. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 95-7*)

Anahtar Sözcükler: Konjenital lobar amfizem, solunum sıkıntısı, süt çocuğu

Abstract

Congenital lobar emphysema (CLE) is a rare congenital lung abnormality. Intrinsic or extrinsic obstruction of the lobar bronchus causes air trapping and hyperinflation. Clinical presentation may vary from asymptomatic to acute neonatal respiratory failure, recurrent infectious episodes and tachypnea episodes. Lobectomy has been recognized as the most effective method of treatment in patients with severe symptoms. With the widespread use of antenatal ultrasound and radiological imaging in recent years, now it is possible to diagnose CLE in asymptomatic infants or infants with mild symptoms. In this paper, we present the case of an early diagnosed CLE in an infant who was followed up conservatively. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 95-7*)

Key Words: Congenital lobar emphysema, respiratory distress, infant

Giriş

Konjenital lobar amfizem (KLA) nadir bir konjenital akciğer anomalisidir (1). Lober bronşun intrinsek (bronkomalasi, web, stenoz) veya ekstrinsek (bronkojenik kist, vasküler yapılar) obstrüksiyonu hava hapsi ve aşırı havalanmaya neden olur. Olguların 1/3'ü idiopatiktir. Hava boşluklarının genişlemesi dışında histolojik olarak akciğerler normaldir. KLA sıklıkla üst loblarda özellikle de sol üst lobda olur (2). Klinik prezentasyon asemptomatikten, akut neonatal solunum yetmezliğine, tekrarlayan taşipne ve infeksiyon ataklarına kadar çeşitlilik gösterir (1). Ciddi semptomları olan olgularda lobektomi tüm dünyada kabul görmüş tedavi biçimidir (3). Son yıllarda antenatal ultrasonun ve radyolojik görüntülemenin yaygın kullanımı

asemptomatik veya hafif semptomları olan yenidoğan ve çocuklarda KLA'nın teşhisini mümkün kılmıştır ve bu çocukların bazılarında KLA'nın involüsyonu gösterilmiştir (4,5). Bu temelden yola çıkarak belirli hastalar için konservatif yaklaşımlar geliştirilmiştir (1). Erken dönemde tanı konulup konservatif izlenen KLA'lı süt çocuğu olgumuz sunulmuştur.

Olgu

Beş aylık kız olguya yaklaşık bir haftadır devam eden öksürük şikayeti ile bir sağlık merkezinde antibiyoterapi başlanmış. Olgunun solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde benzer hastalık veya solunum sıkıntısı öyküsü bulunmuyordu, antenatal

takiplerinde özellik yoktu. Soy geçmişinde annesinde şizofreni dışında özellik yoktu. Gelişinde siyanozu olmayan olgunun taşipnesi (dakika solunum sayısı 60), interkostal, suprasternal çekilmeleri ve sibilan ronküsleri mevcuttu. Kan gazı normaldi ve CRP'si negatifti. Bronşiolit olarak değerlendirilen olguya bronkodilatatör tedavi başlandı. Akciğer grafisinde sol akciğer üst lobda havalanma artışı ve mediastende karşı tarafa itilme izlendi (Resim 1). Çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol akciğer üst lobda hava hapsi, sağ hemitoraks volümünde belirgin azalma saptandı (Resim 2). Bronkodilatatör tedavi ile solunum sıkıntısı kısmen geriledi. Konjenital lobler amfizem düşünülen olgunun çekilen perfüzyon sintigrafisinde sol üst lobda kanlanma defekti saptandı (Resim 3). Eşlik edebilecek anomaliler açısından yapılan batin ultrasonografisi normaldi. Hasta çocuk cerrahisi ile konsülte edildi. Bronkoskopisinde intrensek veya ekstrensek obstrüksiyon saptanmadı. Vasküler yapıları değerlendirmek için yapılan ekokardiyografisi normal bulundu. Solunum sıkıntısı gerileyen hastanın konservatif izlemine karar verildi.

Tartışma

KLA etkilenen lobda hava hapsi, çevre akciğer dokusunun basısı, mediastenin yer değiştirmesi, amfizematöz lobun ön mediastenden karşı toraksa herniasyonu ile karakterize nadir bir akciğer malformasyonudur (6). Prevalansı yaklaşık 1:20,000-1:30,000'dir (7). Pek çok etken hastalığın gelişiminde rol oynayabilir. İntrensek, ekstrensek bronşiyal obstrüksiyon veya alveolar defekt sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Bronşiyal kartilajın defekti veya yokluğu ekspirasyonda bronşun kollabe olmasına neden olur ve bu en sık görülen patolojidir. Bronşiyal stenoz veya atrezi, mukozal katlantı veya proliferasyondan dolayı endobronşiyal obstrüksiyon, periferik bronş duvarlarının kalınlaşması diğer intrensek nedenlerdir. Patent duktus arteriosus, pulmoner arter askısı, anormal pulmoner venöz dönüş veya daha nadiren bronkojenik kistler, özefagiyal düplikasyon kistleri, teratom, nöroblastom, mediastinal kistler ekstrensek obstrüksiyonun nedenleri olarak tanımlanmıştır (8). Hislop ve Reid normal boyuttaki alveollerin sayısında artış anlamına gelen polialveolar lobu KLA etyolojisinde tanımlanmıştır (9). Olgumuzda etyolojide intrensek veya ekstrensek herhangi bir neden saptanmamıştır.

Kardiyovasküler malformasyonlar, pektus ekskavatum, ön mediastinal defekt, diyafragmatik herni, hiatal herni, kondroektodermal displazi, kondrodistrofi, aplastik böbrek, yarık damak, pilor stenozu, sistinozis, omfalosel KLA ile birlikteliği tanımlanan anomalilerdir (8).

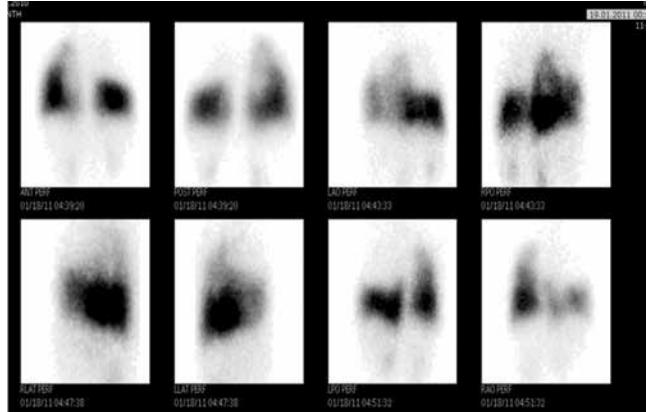
Klinik bulgular asemptomatikten hayatı tehdit eden solunum sıkıntısına kadar değişkenlik gösterebilir, genel



Resim 1. Akciğer grafisi



Resim 2. Toraks bilgisayarlı tomografisi



Resim 3. Perfüzyon sintigrafisi

olarak erken yaşta klinik bulguların başlaması daha ciddi semptomlarla ilişkilidir (10). Hastaların çoğu orta derecede solunum sıkıntısı ile başvururlar. Semptomları genellikle hayatın ilk günlerinde başlar ve amfizematöz lob genişleyerek çevreye bası yaptıkça solunum sıkıntısı

artar. İkinci en sık başvuru şekli hafif solunum sıkıntısıdır. Bu hastalarda genellikle tekrarlayan akciğer infeksiyonları ve öksürük bulunur. Asemptomatik hastalar rutin akciğer grafisi incelemesi sırasında saptanırlar. Acil lobektomi gerektiren çok ağır solunum sıkıntısı bulunan olgular en az görülen gruptur (3). Olgumuzda akciğer infeksiyonunun eşlik ettiği orta derecede solunum sıkıntısı mevcut olup klinik semptomları semptomatik tedavi ile gerileme göstermiştir.

Solunum sıkıntısı olan bir süt çocuğunda başlangıç radyolojik değerlendirmesi olan akciğer grafisi KLA için yeterli bilgiyi sağlar. Kesin tanı için radyolojik ikinci aşama toraks BT'dir. Bu etkilenen lobun lokalizasyonunu, genişliğini, komşu lobların yapısını, ateletazi ve mediastinal şift varlığını gösterir (11). Olgumuzda çekilen akciğer grafisi ön taniyi sağlarken, toraks BT'si ile yabancı cisim aspirasyonu gibi ayırıcı taniya giren durumlardan ayırmada yol gösterici olmuştur. Radyonüklid ventilasyon-perfüzyon sintigrafileri azalmış ventilasyon ve etkilenen lobda perfüzyon yokluğunu gösterir. Bu teknik ayrıca etkilenen lobun fonksiyonel olup olmadığını, bası altında kalan akciğerin normal fonksiyon gösterip göstermediğini ortaya çıkarır (12-15). Olgumuzda perfüzyon sintigrafisi ile etkilenen lobun kanlanmadığı ve böylelikle oksijenizasyonda rol almadığı anlaşılmıştır. Bronkoskopi hava yolundaki dinamik değişiklikleri göstermede, hava yolunda obstrüksiyona yol açabilecek yabancı cisim ve dıştan basıyı belirlemede faydalıdır. Hava yolundaki dinamik değişiklikleri saptamada fleksibl bronkoskopi rijid bronkoskopiden daha faydalıdır (8). Olgunun yapılan bronkoskopisinde özellik izlenmedi.

Ayırıcı tanıda pnömatosel, pnömotoraks, karşı akciğerde hipoplazi, diyafragma hernisi, konjenital adenomatooid malformasyon, yabancı cisim aspirasyonuna bağlı obstrüktif amfizem, mukus tıkaçları, endobronşiyal kitleler, postinfeksiyöz lobar amfizem yer alır (16,17).

Semptomatik çocuklardan oluşan olgu sunumlarında en çok önerilen tedavi lobektomidir (3,7,8). Antenatal olarak teşhis edilen KLA olgularının klinik seyirleri birbirinden farklıdır. Bir kısmı in utero kaybolmuştur (18,19). Bir kısmında etkilenen lob boyutlarında küçülme ve asemptomatik takip olurken, bir kısmında yenidoğan döneminde ciddi solunum sıkıntısı gelişmiştir (20).

Her ne kadar ciddi semptomatik çocuklarda cerrahi en uygun tedavi gibi gözüksede asemptomatik ve hafif semptomlu çocuklara yaklaşım belirsizdir. Tharkal ve ark. hafif semptomları olan yedi olguyu konservatif olarak izlemiştir. Dört olguya, izleyen aylarda tekrar cerrahi uygulanmıştır (7).

Konservatif tedavi, semptomları hafif seyreden bazı infantlarda ve büyük çocuklarda tercih edilebilir (21). Tanı ve tedavide pek çok yenilik olduysa da cevap bekleyen sorular halen bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Mei-Zahav M, Konen O, Manson D, Langer JC. Is congenital lobar emphysema a surgical disease? *J Pediatr Surg* 2006;4:1058-61.
2. Shanti CM, Klein MD. Cystic lung disease. *Semin Pediatr Surg* 2008;17:2-8.
3. Karnak I, Senocak ME, Ciftci AO, Büyükpamukçu N. Congenital lobar emphysema: diagnostic and therapeutic considerations. *J Pediatr Surg* 1999;34:1347-51.
4. Blau H, Barak A, Karmazyn B, et al. Postnatal management of resolving fetal lung lesions. *Pediatr* 2002;109:105-8.
5. Quinton AE, Smoleniec JS. Congenital lobar emphysema-the disappearing chest mass: antenatal ultrasound appearance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:169-71.
6. Ulku R, Onat S, Özçelik C. Congenital lobar emphysema: differential diagnosis and therapeutic approach. *Pediatr Int* 2008;50:658-61.
7. Thakral CL, Maji DC, Sajwani MJ. Congenital lobar emphysema: experience with 21 cases. *Pediatr Surg Int* 2001;17:88-91.
8. Özçelik U, Göçmen A, Kiper N, Doğru D, Dilber E, Yalçın EG. Congenital lobar emphysema: evaluation and long-term follow-up of thirty cases at a single center. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:384-91.
9. Hislop A, Reid L. New pathological findings in emphysema of childhood: 1. Polyalveolar lobe with emphysema. *Thorax* 1970;25:682-90.
10. Chao MC, Karamzadeh AM, Ahuja G. Congenital lobar emphysema: an otolaryngologic perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:549-54.
11. Man DW, Hamdy MH, Hendry GM, Bisset WH, Forfar JO. Congenital Lobar Emphysema: problems in diagnosis and management. *Arch Dis Child* 1983;58:709-12.
12. Mauney FM, Sabiston DC. The role of pulmonary scanning in the diagnosis of congenital lobar emphysema. *Am Surg* 1970;36:20-7.
13. Padilla L, Orzel JA, Kreins CM, Weiland FL. Congenital lobar emphysema: segmental lobar involvement demonstrated on ventilation and perfusion imaging. *J Nucl Med* 1985;26:1343-344.
14. Oates E, Sarno RC. Solubilized xenon 133 lung scintigraphy. *J Pediatr Surg* 1988;23:1002-4.
15. Markowitz RI, Mercurio MR, Vahjen GA, Gross I, Touloukian RJ. Congenital lobar emphysema. The roles of CT and V/Q scan. *Clin Pediatr (Phila)* 1989;28:19-23.
16. Murray GF, Talbert JL, Haller JA. Obstructive lobar emphysema of the newborn infant. Documentation of the "mucus plug syndrome" with successful treatment by bronchotomy. *J Thorac Cardiovas Surg* 1967;53:886-90.
17. Cooney DR, Menke JA, Allen JE. "Acquired" lobar emphysema: a complication of respiratory distress in premature infants. *J Pediatr Surg* 1977;12:897-904.
18. Blau H, Barak A, Karmazyn B, et al. Postnatal management of resolving fetal lung lesions. *Pediatr* 2002;109:105-8.
19. Quinton AE, Smoleniec JS. Congenital lobar emphysema-the disappearing chest mass: antenatal ultrasound appearance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:169-71.
20. Olutoye OO, Coleman BG, Hubbard AM, et al. Prenatal diagnosis and management of congenital lobar emphysema. *J Pediatr Surg* 2000;35:792-5.
21. Çeliksoy MH, Söğüt A, Sancak R, Köken Ö. Konjenital lobar amfizem. *Abant Med J* 2014;3:289-92.



Çocuklarda Karın Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Herediter Anjioödem

A Rare Cause of Abdominal Pain in Children: Hereditary Angioedema

Deniz Özçeker, Zeynep Tamay, Agop Çitak*, Muhammet Bulut**, Nermin Güler

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

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

Özet

Hereditör anjioödem (HA); tekrarlayan anjioödem atakları ile seyreden, nadir görülen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Anjioödem en sık kol ve bacaklarda, yüzde, boyunda, solunum yollarında, genital bölgede ve visseral organlarda görülür. İntestinal mukoza ödemi geçici obstrüksiyona ve akut batın ile karışabilen şiddetli karın ağrılarına neden olabilir. Burada olgu sunuları eşliğinde karın ağrısı ile gelen çocukta bu nadir nedeni çocuk ve acil hekimlerinin hatırlamasını sağlamak amaçlandı. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 98-100*)

Anahtar Sözcükler: Çocuk, hereditör anjioödem, karın ağrısı

Abstract

Hereditary angioedema (HA) is a rare, autosomal-dominant genetic disorder presenting with recurrent attacks of angioedema. The most commonly involved organs include the extremities, face, neck, upper respiratory tract, genital region and the gastrointestinal tract. Edema of the intestinal mucosa can cause temporary obstruction and severe abdominal pain that can be confused with acute abdomen. Pediatricians and emergency physicians should keep in mind this rare disease in the differential diagnosis of severe abdominal pain. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 98-100*)

Key Words: Child, hereditary angioedema, abdominal pain

Giriş

Hereditör anjioödem (HA); tekrarlayan anjioödem atakları ile seyreden C1 inhibitör eksikliğine veya fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Her iki cinste de eşit oranda görülen hastalığın prevalansının 50.000 ile 100.000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Anjioödem olgularının yaklaşık olarak %2'inden sorumludur (1). Anjioödem en sık ekstremiteler, orofarinkste ve visseral organlarda görülür. İntestinal mukoza ödemi geçici obstrüksiyona ve akut batın ile karışabilen şiddetli karın ağrılarına neden olabilir. Abdominal ataklar tüm atakların genellikle %50'sine eşlik eder. Hereditör anjioödem tanısı konulmadan önce hastaların bir kısmı gereksiz yere apendektomi ya da eksploratif laparotomi geçirmiş olabilirler (2). Tedavide androjen steroidler, taze donmuş plazma ve C1 inhibitör konsantreleri kullanılır. Nadir görüldüğü için akla gelmemesi nedeni çoğunlukla olgular geç tanı alır. Burada olgu

sunuları eşliğinde karın ağrısı ile gelen çocukta bu nadir nedeni çocuk ve acil hekimlerinin hatırlamasını sağlamak amaçlandı (Tablo 1).

Olgu Sunumları

Olgu 1

On dört yaşında erkek hasta, kusma ve karın ağrısı yakınması ile acil servise başvurdu. Başvurusundan 4 yıl önce bir merkezde hipertansiyonu saptanmış ve 1 yıl süreyle propranolol kullanmıştı. Ancak başvurduğunda herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Fizik muayenesinde tansiyon arteriyel 180/130 mmHg idi; yaygın batın hassasiyeti dışında özellik yoktu. Yapılan tam kan sayımında lökosit:15,300/mm³, Hb: 16 gr/dL, trombosit: 318,000/mm³ idi. Abdominal ultrasonografide bilateral barsak ansları arasında minimal sıvı tespit edildi. Çocuk cerrahisi ile konsülte edilen hastada cerrahi girişim düşünülmüdü. Öykü derinleştirildiğinde annesinde HA olduğu öğrenildi.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Deniz Özçeker
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 214 20 00 E-posta: denizozceker@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 28 Ağustos 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22 Eylül 2014

XX. Ulusal Klinik Alerji ve İmmünoloji Kongresi

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

Tablo 1. Hereditör anjiyoödemli alan olguların özellikleri

	Yaş	Cins	Aile öyküsü	Yakınma	Serum C4 düzeyi (mg/dL)	Serum C1 inh düzeyi (mg/dL)
Olgu 1	14	E	+	Karın ağrısı	7,5	6,1
Olgu 2	7	K	+	Anjiyoödem Karın ağrısı	5,9	6,9
Olgu 3	12	E	-	Anjiyoödem Karın ağrısı	5,9	8,1
Olgu 4	17	K	+	Anjiyoödem Karın ağrısı	0,1	2,7

Serum C4 düzeyi düşük (7,5 mg/dL) bulunan hastaya taze donmuş plazma verildi. Bakılan serum C1 inhibitör düzeyi 6,1 mg/dL saptanan hastaya HA tanısı konuldu.

Olgu 2

Yedi yaşında kız hasta, 4 yıldır zaman zaman yüzünde, gözünde ve dudaklarında tekrarlayan şişme ve karın ağrısı yakınması ile başvurdu. Bu ataklara ürtiker ve kaşıntı eşlik etmiyordu. Yakınmaları antihistaminik tedaviye cevap vermiyordu ve çoğunlukla 48-72 saat içerisinde kendiliğinden geçiyordu. Çocukluk çağı aşıları zamanında yapılmış ve herhangi bir yan etki izlenmemiş. Aile öyküsünden teyze ve dayısında HA olduğu ve onlarda da zaman zaman kol ve bacaklarda şişme olduğu öğrenildi. Hastanın başvuru fizik muayenesi normal idi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde, tam kan sayımında lökosit: 11,000/mm³, Hb: 13,1 gr/dL, trombosit: 316,000/mm³, eozinofil: 160 10³/µL idi; serum total IgE: 50,3 IU/mL ölçüldü. Abdominal ultrasonografide serbest peritoneal sıvı ve barsak duvarında ödem saptandı. Serum C4 düzeyi 5,9 mg/dL (10-40 mg/dL) ve C1 inhibitör düzeyi 6,99 mg/dL (24-40 mg/dL) saptanan hastaya HA tanısı konularak C1 inhibitör konsantrisi raporu düzenlendi ve takibe alındı.

Olgu 3

On iki yaşında erkek hasta, bir yaşından itibaren yüzünde, gözünde ve ekstremitelerinde olan şişme ve tekrarlayan karın ağrısı yakınması ile başvurdu. Atakların 48 saat sonra kendiliğinden geçtiği, kaşıntı ve ürtikerin olmadığı ifade edildi. Ailesinde benzer öykü olmayan hastanın başvuru anında fizik muayenesi normal idi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde, tam kan sayımında lökosit: 10,200/mm³, Hb: 13,3 gr/dL, trombosit: 318,000/mm³, eozinofil: 306 10³/µL idi. Serum total IgE: 84 IU/mL, C4: 5,9 mg/dL (10-40 mg/dL), C1 inhibitör: 8,1 mg/dL (24-40 mg/dL) olan hastaya HA tanısı konularak takibe alındı. İzleminde atakları sık olan hasta traneksamik asit ile uzun süreli profilaksiye alındı.

Olgu 4

On yedi yaşında kız hasta, beş yıldır olan yüzünde, gözünde ve dudaklarında şişme yakınması ile başvurdu. Aynı zamanda tekrarlayan karın ağrıları da oluyordu. Atopik dermatiti de olan hastanın şişmeleri antihistaminik tedaviye yanıt vermiyordu. Babasında ve erkek kardeşinde de benzer bulguların olduğu öğrenilen hastanın fizik muayenesinde yüzünde anjiyoödem mevcuttu. Yapılan

laboratuvar tetkiklerinde, tam kan sayımında lökosit: 8,650/mm³, Hb: 13,1gr/dL, trombosit: 275,000/mm³, eozinofil: 40 10³/µL idi. Abdominal ultrasonografide serbest peritoneal sıvı saptandı. Serum C4 düzeyi 0,14 mg/dL ve serum C1 inhibitör düzeyi 2,75 mg/dL olan hastaya HA tanısı konularak taze donmuş plazma verildi. Ataklarda kullanılmak üzere C1 inhibitör konsantrisi reçete edilerek takibe alındı.

Tartışma

Hereditör anjiyoödem ilk defa 1888 yılında William Osler tarafından tanımlanmıştır (3). Klasik kompleman sisteminin başlangıç proteinlerini düzenleyen fonksiyonel ya da kantitatif kompleman C1 komponent inhibitörü (C1 INH) eksikliğiyle karakterize, nadir görülen otozomal dominant (OD) karakterli kalıtsal bir hastalıktır (4-6). Diğer OD hastalıklarda olduğu gibi olguların %25'inde aile öyküsü bulunmaz ve cinsiyet farkı gözletmez.

Bizim olgularımızın üçünde aile öyküsü varken bir tanesinde yoktu. HA'nın üç farklı fenotipi tanımlanmıştır. Tip-1 HA, C1-INH serum seviyelerinin düşüklüğü ile karakterize iken, tip 2'de seviyeleri normal ya da yüksek olmasına rağmen yeterli fonksiyona sahip değildir. Tip 3'de ise, C1-INH seviyeleri kantitatif olarak normaldir ancak HA kliniği mevcuttur (7). C1 inhibitör düzeylerinde düşme genellikle ilk 2 dekatta oluşur ve buna bağlı olarak klinik bulgular gelişir (2). Olgularımızın tümü tip 1 HA idi ve üç olgumuz 2. dekatta tanı almışlardı.

Atakların sıklığı ve şiddeti hastalar arasında ve yıllar içinde aynı hastada büyük oranda farklılıklar gösterebilir (8). Genellikle hastalık semptomları, erken başlayan hastalarda, geç başlayan hastalara oranla daha ağır seyretme eğilimindedir. Olgularımızın birinde yakınmalar (olgu 3) bir yaşında başlamıştı. Sık tekrarlayan atakları olması nedeni ile uzun süreli profilaksiye alınmıştır.

Anjiyoödem atakları vücudun herhangi bir bölgesini etkileyebilir; ancak en çok ekstremitelerde, yüzde, dilde ve visseral organlarda görülürken daha nadir olarak; mesane, üretra, omuz, kalça şişliği veya plevral efüzyon şeklinde karşımıza çıkabilir (9).

Kural olmamakla birlikte, tipik bir atak genellikle 24 saat içinde en üst seviyeye ulaşır; sonraki 48-72 saat içinde yavaş bir düzelme izleyerek 72-96 saatte sonlanır (10). Olgularımızda atak süresi ortalama 48-72 saat idi.

Abdominal ataklar tüm atakların genellikle %50'sine eşlik eder (2). Hatta bazı vakalarda en sık rastlanan semptom karın ağrısı olabilir (olgu 1'deki gibi). HA ile ilişkili karın ağrısı, gastrointestinal sistemdeki ödeme bağlıdır; çoğu kez hastalar yanlılıkla akut batın veya ailesel akdeniz ateşi tanılarını almalarına neden olur. Bizim olgumuz (olgu 1) başlangıçta akut batın olarak değerlendirilmiş ancak, izleminde HA olduğu anlaşılmıştır.

Herediter anjiyoödem en korkulan komplikasyonu larinks ödemedir. Laringeal ödem genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar ve atakların %1'inden daha azında görülür (9,11). Olgularımızın hiçbirinde larinks ödemi görülmemiştir.

Rutin laboratuvar testleri HA'da normaldir, alerji deri testleri negatiftir. Olgularımızda da hemogram ve biyokimyasal değerler normal sınırlarda idi. HA'lı olguların hemen tümünde C4 düzeyleri hem ataklar arasında hem de ataklar sırasında düşük; C1 ve C3 düzeyleri normaldir (9). Olgularımızın tamamında C4 düzeyi düşük idi.

Serum C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyon ölçülmesi, hem tanıyı koydurur hem de tip 1 ve tip 2 arasında ayırım yapılmasını sağlar (10). Hastaların C1 inhibitör düzeyleri %5-30 arasındadır. Hedeflenen %50 civarında olmasıdır (12,13). Nadir olarak C1 inhibitör düzeyi normal bulunabilir. Bunların bir kısmında F-XII mutasyonu bulunur (tip 3 HA) (14).

Alerjik ve idyopatik anjiyoödemlerin tedavisinde kullanılan kortikosteroid, antihistaminik ve epinefrin HA'nın tedavisinde yeri yoktur. Olgularımıza da tanı almadan önce bu tedavilerin uygulandığı ancak yanıt alınmadığı aileleri tarafından bildirilmiştir. HA tedavisinin önemli bir parçası hasta ve ailesinin eğitimidir. Hasta ve ailelerine atakları tetikleyen faktörler detaylı olarak anlatılmalıdır ve eğitici kartlar hazırlanmalıdır. Hasta bireylerinin yakınları taranmalıdır.

Ülkemizde atakların tedavisinde eksik olan C1 inhibitörü yerine koymak üzere taze donmuş plazma ve rekombinant C1 inhibitör (CetorR) tedavileri kullanılmaktadır. Olgularımızın ikisine atakta olmaları nedeni ile acil şartlarda taze donmuş plazma verilirken (olgu 1 ve 4) diğer iki olgumuza (olgu 2 ve 3) rekombinant C1 inhibitör (CetorR) tedavisi planlandı.

Günümüzde genel olarak ayda birden fazla atak yaşayan, ayda 5 günden fazla bu ataklardan etkilenen veya solunum yolu obstruksiyonu öyküsü bulunan hastalara uzun süreli profilaksi önerilir, ancak kriterler net değildir (10). Biz de olgu 2'ye sık tekrarlayan atakları olması nedeni ile uzun süreli profleksiyi başladık.

Uzun süreli proflekside üç grup ilaç kullanılmaktadır. Bunlar anabolik steroidler, antifibrinolitikler ve C1 inhibitörlerdir (15). Biz olgumuzda traneksamik asid tercih ettik.

HA'lı olgularda diğer bir tedavi yaklaşımı, atakları tetiklediği bilinen dış çekimi veya cerrahi operasyon gibi girişimler sırasında veya travmadan hemen sonra hastaların akut atak geçirmelerini önlemeye yöneliktir. Bu tedavi yaklaşımına, kısa süreli profilaksi denilmektedir (15). Hiç bir olgumuzda kısa süreli tedavi kullanmak zorunda kalmadık.

HA, nadir görülen, çoğunlukla tekrarlayan anjiyoödem ve karın ağrısı atakları ile seyreden OD kalıtılan bir hastalıktır.

Ürtikerin eşlik etmediği anjiyoödem ataklarında veya akut batın düşündürülen ciddi karın ağrılarında ayırıcı tanıda HA mutlaka düşünülmelidir. Böyle hastalarda aile öyküsü HA açısından soruşturulmalıdır.

Kaynaklar

1. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C-1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992;71:206-15.
2. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.
3. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362-7.
4. Frank MM. Hereditary angioedema: a half century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:626-8.
5. Fabiani JE, Paulin P, Simkin G, Leoni J, Palombarani S, Squiquera L. Hereditary angioedema: therapeutic effect of danazol on C4 and C1 esterase inhibitors. *Ann Allergy* 1990;64:388-92.
6. Witschi A, Krahenbühl L, Frei E, Saltzman J, Spath PJ, Müller UR. Colorectal intussusception: An unusual gastrointestinal complication of hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:96-8.
7. Hermann G, Scheider L, Krieg T, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Efficacy of danazol treatment with the new variant of hereditary angioedema (HAE III). *Br J Dermatol* 2004;150:155-7.
8. Winnewisser J, Rossi M, Späth P, et al. Type I hereditary angioedema: variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241:39-46.
9. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the diagnosis, therapy, and management of Hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:30-40.
10. Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:13-18.
11. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:653-68.
12. Cugno M, Zanichelli A, Foeni F, et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009;15:69-78.
13. Quastel M, Harrison R, Cicardi M, et al. Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1983;71:1041-6.
14. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:709-24.
15. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1491-3.



Makroskopik Hematürinin Nadir Bir Nedeni: Nutcracker Sendromu

A Rare Cause of Macroscopic Hematuria: Nutcracker Syndrome

Nilgün Selçuk Duru, Hale Sandıkçı, Mahmut Çivilibal, Yıldırım Savaş*, Murat Eevli

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

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

Özet

Sol renal venin aort ve üst mezenterik arter arasında sıkışmasından kaynaklanan Nutcracker sendromu nadir rastlanan bir anatomik-patolojik durumdur. Hastalar hematüri, proteinüri, sol yan ağrısı gibi bulgular gösterir. Bu yazıda, makroskopik hematüri ile başvuran 13 yaşındaki bir hastayı sunduk. Hematüriyi araştırmak için yapılan laboratuvar testleri normal bulundu. Batın tomografisinde sol renal venin aort ve superior mezenterik arter arasında sıkışmış olduğu görülerek Nutcracker sendromu tanısı kondu. Sonuç olarak hematürinin ayırıcı tanısında Nutcracker sendromu akla getirilir ise radyolojik bulgular ile kolaylıkla tanıya ulaşılabilmektedir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 101-3*)

Anahtar Sözcükler: Çocuk, hematüri, nutcracker sendromu, renal ven

Abstract

Nutcracker syndrome caused by compression of the left renal vein between the abdominal aorta and the superior mesenteric artery is a rare anatomic-pathological condition. The patients have symptoms such as hematuria, proteinuria, and left flank pain. In this paper, we report a 13-year-old boy who presented with macroscopic haematuria. Routine laboratory tests for the evaluation of hematuria were normal. Abdominal computed tomography revealed that the left renal vein was compressed between the aorta and the superior mesenteric artery. A diagnosis of nutcracker syndrome was established. If Nutcracker syndrome is considered in the differential diagnosis of haematuria, it is easily diagnosed by imaging techniques. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 101-3*)

Key Words: Children, hematuria, nutcracker syndrome, renal vein

Giriş

Nutcracker sendromu ya da fenomeni tipik olarak sol renal venin aort ve superior mezenterik arter (SMA) arasında sıkışması nedeni ile bu seviyede sol renal vende darlık, öncesindeki renal ven segmentinde ise dilatasyon olarak tanımlanmaktadır (1). Literatürde Nutcracker fenomeni ve sendromu genellikle eş anlamlı olarak kullanılsa da ilkinde yalnızca anatomik bir varyant olarak sol renal vende semptom vermeyen bir dilatasyon saptanırken ikincisinde anatomik bozukluğun yanı sıra klinik yakınma ve bulgular da gözlenir (2-4).

Oluşmasındaki nedenler olarak renal pitoz, sol renal venin yüksek çıkımı ya da SMA'nın anormal dar açılı aortik çıkımı düşünülmür. Ancak pankreas kitlelerini ve

lenfadenomegalileri de etyolojisinde göz önüne almak gerekir (1).

Nutcracker sendromlu hastalar hematüri, ortostatik proteinüri, pelvik konjesyon, solda varikosel, yan ağrısı gibi yakınma ve bulgular gösterir (2-4). Kadınlar erkeklerden daha çok etkilenir. Genellikle hastalar yaşamlarının üçüncü ya da dördüncü dekatında ilk belirtileri gösterir (2,4). Egzersiz semptomların açığa çıkmasını kolaylaştırır (5).

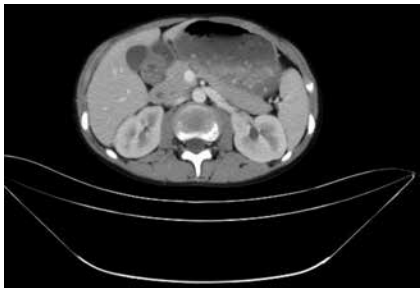
Bu yazıda bir çocuk olgu makroskopik hematürinin nadir bir nedeni olarak Nutcracker sendromuna dikkat çekmek amacı ile sunulmuştur.

Olgu

On üç yaşındaki erkek olgu iki gündür devam eden koyu renkli idrar yapma, ateş, kusma, karın ağrısı ve her

iki bacak üst kısmında ağrı yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Ateş nedeniyle iki kez parasetamol şurup verilmişti. Özgeçmişinde zor doğum öyküsü olduğu, mor doğduğu ve üç yıl önce menenjit geçirdiği belirtildi. Soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik bakıda, ağırlık: 43 kg (25-50 p), boy: 165 cm (75-90 p), kalp tepe atımı: 80/dak, vücut sıcaklığı: 36 °C, kan basıncı: 100/65 mmHg bulundu. Genel durumu iyi olan hastada sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Laboratuvar değerlerinde beyaz küre sayısı 17930/mm³, hemoglobin 13,9 g/dL, MCV 86,3 fL, trombosit 246,000/mm³ olarak bulundu. İdrar tetkikinde görünüm çay rengi, pH 5, dansite 1030, protein (+) olarak saptandı. İdrarın mikroskopik incelemesinde bol eritrosit ve lökosit belirlendi. Olgunun günlük idrar miktarı oligüri sınırının üstünde bulundu. Biyokimyasal tetkikleri normal sınırlar içinde idi (üre: 32,8 mg/dL, kreatinin: 0,54 mg/dL, ürik asit: 3,89 mg/dL, glukoz: 114 mg/dL, Na: 135 mEq/L, K: 3,74 mmol/L, ALT: 18 U/L, AST: 27 U/L, Ca: 9,8 mg/dL, kolesterol: 209 mg/dL, trigliserid: 142 mg/dL, CK: 53,83 U/L, protein 6,61g/dL, albumin 3,96 g/dL total bilirubin: 1,25 mg/dL). C-reaktif protein (CRP: 75) ve anti-streptolizin O (ASO: 642 IU/mL; N: <200 IU/mL) düzeyleri yüksek bulundu. Olgunun kanama profili (PT: 11,57 sn, APTT: 20,3 sn, INR: 0,88) normaldi. Eritrosit çökme hızı: 12 mm/saat, serum C3 düzeyi 119 mg/dL (N: 90-180 mg/dL), C4 40,0 mg/dL (N: 10-40), IgA 167,3 (N: 70-400), IgG 796,9 (N: 700-1600), IgM 68,3 (N: 40-230) olarak normal sınırlar içindeydi. Anti DNA, Anti ds DNA, Anti fosfolipid IgG, Anti fosfolipid IgM, Anti kardiyolipin IgG, Anti kardiyolipin IgM, Anti nükleer antikor (ANA), MPO ANCA, c-ANCA negatif bulundu. İki kez yapılan 24 saatlik idrarda protein düzeyi sırasıyla 4900 ve 3112 mg/gün olarak bulundu. Renal biyopsi planlandı ancak üçüncü kez yapılan 24 saatlik idrarda protein düzeyi 12,95 mg/güne gerileyince ertelendi. Alport hastalığı açısından yapılan kulak burun boğaz ve göz muayenesinde özellik saptanmadı. PPD testi ve viral seroloji negatif olarak değerlendirildi. Hastanın anne, babası ve kardeşlerinin idrar tetkikleri normaldi. Renal ultrasonografide (USG) sağ böbrek parenkim ekusunun grade 1 parenkimal hastalıkla



Resim 1. Aort ve SMA açısında daralma ve renal ven distalinde darlık öncesi dilatasyon

uyumlu olarak artması dışında patolojik bulgu yoktu. Batın bilgisayarlı tomografisinde (BT) her iki böbrek parankim dansitesi, toplayıcı sistemleri doğal bulundu. Aort ve SMA açısı daralmış olup sol renal ven bu seviye distalinde dilate görünümdeydi (Resim 1). Klinik ve radyolojik bulgular ile hastaya Nutcracker sendromu tanısı kondu. Egzersiz kısıtlaması ve nefroloji polikliniğinden kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Tartışma

Sol renal venin aort ve superior mezenterik arter (SMA) arasında sıkışması ile oluşan Nutcracker sendromu bazı yazarlar tarafından anterior tip olarak adlandırılmaktadır. Sol renal vende sıkışma nadiren de sirkumaortik veya retroaortik seyirli sol renal venin aort ile vertebra korpusu arasında sıkışmasına bağlı olarak da meydana gelebilir. Bu tip ise posterior Nutcracker sendromu olarak tanımlanmıştır (2).

Tanısı güçlkle konulan Nutcracker sendromunda en sık görülen bulgu hematüridir. Genellikle mikroskopik ve bazen de makroskopik seyreder. Hematürinin nedeni olarak artan basınç nedeniyle renal kaliksler seviyesindeki ince duvarlı venlerin duvarında yırtıklar oluşması gösterilmiştir (4). Okada ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tanı konulamayan hematürili çocukların 1/3'ünde Nutcracker sendromu saptanması etyolojisi bulunamayan hematürili hastalarda akla getirilmesinin önemini göstermiştir (6). Olgumuz makroskopik hematüri nedeni ile tetkik edildi. İlk başta yapılan laboratuvar tetkikleri ile hematürinin sık görülen nedenleri üriner sistem infeksiyonları, hiperkalsiüri ve akut glomerulonefrit dışlandı.

Hastada iki kez nefrotik düzeyde proteinüri saptandı. Renal biyopsi planlandı ancak tekrar yapılan üçüncü bir tetkik de proteinüri kayboldu. Nutcracker sendromlu hastalarda hematüriden daha az görülmele birlikte ortostatik proteinüriye %14 oranında rastlanmaktadır. Etiyolojisi basınç artışına bağlı olarak kalisiyel sistemden kaçak olmasına bağlanmıştır (4). Belirsiz yan ağrıları, pelvik konjesyon bulguları da klinik yakınmalar arasındadır. Vajinanın sol tarafında hassasiyet, dizüri, dismenore, varikosel, gluteal ve alt ekstremitede variköz venlerin oluşumu, çok az hasta grubunda da karın ağrısı ve gastrointestinal semptomlar saptanmıştır (7). Olgumuzda da karın ağrısı, bel ağrısı ve uylukların üst kısmına vuran ağrı yakınmaları vardı.

Klinik olarak uyumlu bir hastada, radyolojik tetkikler Nutcracker sendromunu da dikkate alarak değerlendirilmelidir. Kesin tanı koymada geleneksel yöntem olan sol renal venografi invazivdir. Renkli doppler USG, kontrastlı BT, BT anjiyo, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR anjiyo invaziv olmayan seçeneklerdir (4,7-9). Olgumuzda kontrastlı BT ile sol renal ven basısı saptanmış ve Nutcracker sendromu tanısı konmuştur (Resim 1).

Genellikle tedavi endikasyonu olarak anemi oluşturan şiddetli hematüri, yaşam kalitesini bozan şiddetli yan ağrıları görülmekte, bu derecede ağır bulguları olmayan hastalarda ise izlem ve konservatif tedavi önerilmektedir. Özellikle çocuklarda yaşın ilerlemesi ile birlikte anatomik bozuklukta düzelme beklenir. Tedavi seçenekleri arasında gonado-kaval bypass, sol renal ven transpozisyonu, sol böbreğin oto-transplantasyonu gibi standart cerrahi girişimlerin yanında son yıllarda sol renal ven stentlemesi gibi endovasküler girişimler tedavinin ilk basamağı haline gelmiştir. Renal varislerin eksizyonu ile medial nefropeksi günümüzde kullanılmamaktadır. Tedavi yöntemleri konusunda tam bir görüş birliği olmasa da açık cerrahi ve sol renal ven transpozisyonu daha az komplike olmasının yanı sıra daha az böbrek iskemisi yaratması nedeniyle diğerlerinden üstündür. Endovasküler girişimlerin ise uzun süre antikoagülan tedavi gerektirmeleri ve uzun dönem komplikasyonlarının bilinmemesi dezavantajlarıdır (8,10).

Sonuç olarak, sendromun nadir olarak tanımlanmasındaki en önemli etkenlerden biri tanısız incelemelerde akla getirilmemesi olabilir. Hematüri ile gelen olgularda sık rastlanan tanılar dışlandıktan sonra görüntüleme yöntemleri ile bu sendromun da araştırılması uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Kurç E, Barutca H, Kanyılmaz M, Sargın M, Şahin S. Nutcracker sendromu. Turk Gogus Kalp Damar 2013;21:146-50.
2. Preza Fernandes J, Amorim R, Gomes MJ, Oliveira V, Reis A, Ribeiro-Castro J. Posterior nutcracker syndrome with left renal vein duplication: a rare cause of haematuria in a 12-year-old boy. Case Rep Uro. doi: 10.1155/2012/849681.
3. Shin JJ, Lee JS. Nutcracker phenomenon or nutcracker syndrome? Nephrol Dial Transplant 2005;20:2015.
4. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. Mayo Clin Proc. 2010;85:552-9.
5. Sezik S, Atilla ÖD. Makroskopik Hematürinin Nadir Bir Nedeni. Tr J Emerg Med 2013;13:7.
6. Okada M, Tsuzuki K, Ito S. Diagnosis of the nutcracker phenomenon using two-dimensional ultrasonography. Clin Nephrol 1998;49:35-40.
7. Ozel A, Tufaner O, Kaya E, Maldur V. US and MDCT diagnosis of a rare cause of haematuria in children: Posterior nutcracker syndrome. J Ultrasound. 2011; 4:89-91.
8. Ahmed K, Sampath R, Khan MS. Current trends in the diagnosis and management of renal nutcracker syndrome: a review. Eur J Endovasc Surg 2006;31:410-6.
9. Fitoz S, Ekim M, Ozcakar ZB, Elhan AH, Yalcinkaya F. Nutcracker syndrome in children: the role of upright position examination and superior mesenteric artery angle measurement in the diagnosis. J Ultrasound Med 2007;26:573-80.
10. Tüzün KH, Arslan C, Deşer SB, Engin E, Junusbeko Y. Nutcracker Sendromu: Olgu Sunumu. Damar Cer Derg 2012;21:51-4.



İnsan Isırığı ile Yaralanmış Bir Yenidoğan Olgu Sunumu

Case Report of a Newborn Injured By Human Bite

Emel Ataoğlu, Nilgün Selçuk Duru, Murat Eevli, Onur Vermezoğlu

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

Özet

Isırık, hayvan ya da insan dişleri ile oluşturulan yaralanma türüdür. Kedi ve köpek ısırıklarından sonra 3. sırada yer alan insan ısırıkları; karışık oral flora ile kontaminasyona ve enfeksiyon sonucu dokuların süratli tahrip olmasına yol açabileceklerinden ciddi yaralanmalardandır. Daha çok kavga, tecavüz, cinayet ve çocuk istismarı gibi durumlarda karşılaşılmaktadır. Oral kavite β -hemolitik streptokok, anaeroblar ve diğer birçok bakterileri içerir. Isırık sonrası septisemi, ağır nekrotizan fasiit, HIV enfeksiyonu, ekstremitte kaybı ve ölümler bildirilmiştir. Hastanın erken başvurusu ve tedavisi yara enfeksiyonlarının sayısını ve ciddiyetini azaltır. Yazımızda insan ısırığı ile yüzünden yaralanmış dokuz günlük bir kız bebeğin sunumunu yaparak tedavi yaklaşımlarını literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 104-6)

Anahtar Sözcükler: İnsan ısırığı, yüz yaralanması, yenidoğan

Abstract

Bite is a type of wound received from the teeth of an animal, including humans. Human bites are third leading cause of all bites after dog and cat bites. Human bites are severe wounds due to the risk of contamination with mix oral flora and rapid tissue destruction. Bite wounds created by humans are seen in variety of circumstances including aggression, rape, murder, and child abuse. Oral cavity contains beta-hemolytic streptococci, anaerobes and other microorganisms. There have been reported cases of septicemia, severe necrotizing fasciitis, HIV infection, and death caused by human bites. Early reporting and treatment of bite wounds decrease the number and severity of wound infection. Here, we present the case of human bite in a nine-day-old girl and discuss the treatment approaches in the light of the relevant literature. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 104-6)

Key Words: Human bite, facial injury, newborn

Giriş

İnsanların yaklaşık yarısı yaşamlarının bir döneminde bir hayvan ya da insan tarafından ısırılmalarına karşın her zaman bir sağlık kuruluşuna başvurmadıkları için bu yaralanmalar olduğundan daha düşük oranda görülür (1). Köpek ısırıklarının iyi dökümante edilmesine karşın insan ısırıkları ile ilgili sınırlı sayıda yayına rastlanır. Oysa ki bu nedenle oluşan enfeksiyonların, hayvan ısırıklarına oranla daha tehlikeli olduğu bildirilmektedir (2).

Burada, dokuz günlük bir yenidoğan bebeğin sunumu yapılarak insan ısırıklarında yara bakımı, tedavi yöntemleri ve immünizasyonun literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

Olgu

Aralarında akrabalık olmayan 33 yaşında baba ile 28 yaşında annenin sekizinci gebeliğinden sekizinci canlı

doğum olarak sezaryen ile doğan kız bebek sağ yanağında ısırık yarası olduğu için yenidoğan ünitemize yatırıldı. Bir gün önce komşularının üç yaşındaki çocuğu tarafından ısırılmış olduğu öğrenildi. Doğumda hepatit B aşısı yapılmıştı. Anne gebeliğinde düzenli izlenmiş ve tetanoz aşısı uygulanmıştı. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, yenidoğan refleksleri canlıydı. Boyu 51 cm, ağırlığı 3120 gr, baş çevresi 34 cm bulundu. Sağ yanak bölgesinde 3x3 cm boyutlarında hiperemik, ekimotik, üzerinde diş izleri bulunan; kurutlanmaya başlamış bir lezyon gözlemlendi (Resim 1). Kalp tepe atımı 136/dk, solunum sayısı 40/dk, rektal ateş 37.4 °C bulundu. Sistem bulgularında patoloji saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; glukoz: 107 mg/dL, üre: 15 mg/dL, total bilirubin: 15,4 mg/dL, indirekt bilirubin: 14,71 mg/dL, ALT: 65U/L, AST: 90 U/L, LDH: 500U/L, CK: 150 mg/dL, Na: 134 mmol/L, K: 5,55 mmol/L, Cl: 109 mmol/L, Ca: 10,2 mg/dL, lökosit

sayısı: 13200/mm³, trombosit sayısı: 549,000/mm³, Hb: 15,4 gr/dL, Htc: %48,2 idi. Lökosit formülünde %34 PNL, %66 lenfosit bulundu. Tam idrar tetkiki normaldi. Hastanın yara yeri serum fizyolojik ile yıkanıp mupirosin krem ile pansumanı yapıldı. İntra venöz ampisilin 50 mg/kg/doz ve sefotaksim 50 mg/kg/doz başlandı. Tedavi yedi güne tamamlandı. Hemokültüründe üreme olmayan, CRP düzeyi normal sınırlarda olan hasta taburcu edildi.

Tartışma

Isırık yaralarından sorumlu olarak ilk sırada köpekler yer almış olup ikinci sıra çalışmanın yapıldığı merkeze göre insanlar ve kediler olarak değişmiştir (3). İnsan ısırıkları psikiyatrik hastalar, ilaç bağımlıları, alkolikler ve bu grupların tedavileri ile uğraşanlarda daha sık görülmektedir (4). Gözden kaçırılmaması gereken bir bulgu olarak da istismara uğrayan çocuklarda karşımıza çıkabilir. İnsan dişleri geniş yüzeyli olduğu için dar yüzeyli hayvan ısırıklarına göre daha fazla yırtık ve ezilmelere neden olurlar. Maksiller köpek dişleri arasındaki aralık üç cm'den fazla olduğu zaman bu ısırık bir erişkine ait olup istismar düşündürür (5). Olgumuz yalnız bırakıldığı üç yaşındaki bir çocuk tarafından ısırılmıştı o nedenle istismar düşünülmedi. Aileye yenidoğan bebeklerin küçük çocuklar ile yalnız bırakılmaması konusunda eğitim verildi.

Yara yeri; enfeksiyon riski ve tedavide izlenecek yöntemlerin seçimi açısından önemlidir. Isırık yaraları vücudun herhangi bir yerinde oluşmakla birlikte %60-75'i üst ekstremitelerde, %10-20'si gövdede, %5'i alt ekstremitelerde yer alır (1). Bir eklem ya da tendon üzerindeki 5 mm derinliğindeki bir yara; tendon deformitesi ve septik artrit riski taşır. Böyle bir yara acilen tedavi edilmezse amputasyona bile sebep olabilir. Bu nedenle el ve özellikle kapalı yumruk yaralanmaları enfeksiyon açısından yüksek risklidir (1). Bu bölgedeki yaralanmalar sütüre edilmez, enfekte dokular debride edilir, kapalı bölgelere drenaj uygulanır ve çoğu kez yatış gerektirir. Yüz ısırıkları ise kozmetik nedenler ile farklı bir önem taşır. Yüzde damarlanmanın daha iyi olması enfeksiyondan koruyucu bir faktör olup uygun koşullarda enfeksiyon hızı %3'ün altındadır (6). El yaralanmalarından farklı olarak bu lokalizasyondaki ısırıklarda sütüre edilerek yaranın kapatılması önerilmektedir (7). Doku kaybının da olduğu yüz yaralanmalarında debridman sonrası erken sütüre edilip deri greftlemesi ya da lokal flap yapılması ile %90 oranında tam yara iyileşmesi bildirilmiştir (8). Yüzünden yaralanan olgumuzda yara yerinde yırtık olmadığı için sütüre edilmesine gerek görülmemiştir.

Enfeksiyon riski açısından önemli diğer bir faktör de hastanın sağlık kuruluşuna başvuru zamanıdır. Tedavinin 12 saatten geç başlanması bir risk faktörüdür (2). Henry ve ark. (4) enfeksiyon hızını 12 saat içerisinde gelen hastalarda

%17 bulurken daha geç başvuranlarda %29 saptamışlardır. Hastamızın ısırılmadan 24 saat sonra getirilmesi enfeksiyon riskini arttırmaktaydı.

Isırık yerinden yara kültürleri başlangıçta genellikle önerilmez. Başlangıç kültür sonuçları ile sonradan gelişen enfekte organizmaların korele olmadığı gösterilmiştir. Hasta geç başvuruda bulunursa, enfeksiyon bulguları varsa, yara kültürü yararlıdır. İnsan ısırıklarından sonra bakteriyel enfeksiyon riski %10-20 olarak bildirilmiştir (4). İnsan ısırıklarında en baskın organizmalar grup A beta hemolitik streptokoklar, Stafilokok aureus, Corrynebacterium spp. ve Eikenella corrodens'tir (1,2,4). Ek olarak tüberküloz ve tetanoz da ısırma ile bulaşabilecek bakteriyel hastalıklardandır. Olgumuzdan alınan yara kültürlerinde üreme olmadı. Viral enfeksiyonlardan Hepatit B, C, herpes simpleks ilk sıralarda yer alırken HIV geçişi önemsenmeyecek kadar azdır (1). Viral serolojinin bilinmediği durumlarda HIV ve hepatitler için 6., 12. ve 24. haftalarda tekrarlanan kan testleri yapılmalıdır (1,4).

Hastanın ilk değerlendirmesi ve erken yara bakımı sağlanması önemlidir. Derhal ve uygun şekilde yapılmış yara temizliği enfeksiyon riskini oldukça azaltır. Yıkama solüsyonu olarak serum fizyolojik veya serum fizyolojik ile seyreltilmiş betadin kullanılır. Bu solüsyonlar bulunamazsa sabun ve akan su da yeterli olabilir. Doku hasarına neden olabilecek hidrojen peroksit ve alkolden kaçınmak gerekir (1). Olgu yenidoğan olduğu için yara yerinin temizlenmesinde serum fizyolojik kullanıldı ve mupirosin krem ile pansuman yapıldı.

İnsan ısırıklarında profilaktik antibiyotik kullanımı ile ilgili kesinleşmiş bir fikir birliği yoktur. Bazı yazarlar bütün insan ısırığı yaralanmalarının yüksek enfeksiyon riski taşıdığına ve antibiyotik profilaksisine alınmasının uygun olduğuna inanırken diğerleri kapalı yumruk yaralanmaları gibi özel durumlarda profilaksi yapılmasının gerekli



Resim 1. İnsan ısırığına bağlı, sağ yanak bölgesinde 3x3 cm boyutlarında, hiperemik, ekimotik, üzerinde diş izleri bulunan ve yer yer kurutulmaya başlamış lezyonun yandan görünümü

olduğunu savunurlar (9,10). Medeiros ve Saconato bir derlemelerinde profilaktik antibiyotik kullanımının kedi ve köpek ısırıklarında infeksiyon hızında bir azalma sağlamazken insan ısırıklarında anlamlı bir düşüşe sebep olduğu sonucuna vardılar (11). Olgumuza da yenidoğan oluğu ve 12 saatten geç getirilmesi nedeni ile hastane yatışı yapılarak sistemik antibiyotik kullanıldı ve sorunsuz iyileşme sağlandı.

İmmünizasyonda en önemli olan hastalıklar tetanoz ve hepatit B'dir. Çocuklar erken yaşlarda aşılandığı ve yeterli antitoksin seviyesine sahip oldukları için tetanoz oldukça enderdir. Fakat daha önceki immunizasyon üzerinden 5 yıl geçmiş ise booster dozu ile tetanoz profilaksisi şarttır. Eğer hasta daha önce aşılanmamışsa, iki ve daha az primer immunizasyon yapılmışsa, aşının üzerinden 10 yıl geçmişse ya da immün yetmezlik nedeniyle yeterli antikor dozu oluşturamamışsa 250 ünite human tetanoz immünglobulin ile pasif immünizasyon yapılır. Bizim olgumuzda, hastanın annesine gebeliği sırasında tetanoz aşısı yapıldığı için tetanoz profilaksisi uygulanmadı. Hepatit B; HIV'e göre 100 kat, Hepatit C'ye göre 10 kat daha fazla bulaşma riski taşır. Bu nedenle ısırılan kişinin hepatit B ve C taşıyıcılığı, ısırılan kişinin de immünizasyon durumu iyi sorgulanmalıdır. Hepatit B aşılması ve gerekirse serum uygulanmalıdır (1). Olgumuza hepatit B aşısının ilk dozu yapılmıştı. Aşılamanın devam ettirilmesinin önemi konusunda aile uyarıldı.

Sonuç olarak insan ısırıklarının neden olduğu yaralanmalar farklı riskler taşıması nedeniyle önemlidir. Bu olgu ile insan ısırığı ile yaralanmada erken tedavi ve

aşılamanın öneminin yanısıra yenidoğanlarda bu denli doku tahribatı ve enfeksiyon riski yüksek bir yaralanmada parenteral antibiyotik kullanımının gerekliliğini vurguladık.

Kaynaklar

1. Conion HA. Human bites in the classroom: Incidence, Treatment, and complications. J sch Nurs 2007;23:197-201.
2. Akgülle HA, Kocaoğlu B, Erol B, Tetik C. Human hand bite causing soft tissue infection and finger amputation: a case report. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2009;15:201-4.
3. MacBean CE, McD Taylor D, Ashby K. Animal and human bite injuries in Victoria, 1998-2004. MJA 2007;186:38-40.
4. Henry FP, Purcell EM, Eadie PA. The human bite injury: a clinical audit and discussion regarding the Management of this alcohol fuelled phenomenon. Emerg Med J 2007;24:455-8.
5. Kara B, Biçer Ü, Gökalp AS. Çocuk istismarı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47:140-51.
6. Callaham M. Controversies in antibiotic choices for bite wounds. Ann Emerg Med 1988;17:1321-30.
7. Olaitan PB, Uduzue AO, Ugwueze GC, Ogbonnoya IS, Achebe UJ. Management of human bites of the face in Enugu, Nigeria. African Health Sciences 2007;7:50-4.
8. Donkor P, Bankas DO. Study of primary closure of human bite injuries to the face. J of Oral and Maxillofacial Surgery 1997;55:479-81.
9. Merchant RC, Zabbo CP, Mayer KH, Becker BM. Factors associated with delay to emergency department presentation, antibiotic usage and admission for human bite injuries. Can J Emerg Med 2007;9:441-8.
10. Tan W, Nazir NN, Chiu CK, Ko M. Chronic osteomyelitis secondary to human bite: a case report. Malaysian Orthopaedic J 2012;6:40-1.
11. Medeiros I, Saconato H. Antibiotic prophylaxis for mammalian bites. Cochrane Database Syst Rew 2001;CD001738.



Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty in a Patient with Congenital Diaphragmatic Bochdalek Hernia

Konjenital Diyafragmatik Bodalek Hernili Hastada Perkütan Koroner Anjiyoplasti

Mehmet Mustafa Can

Haseki Education and Research Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey

Abstract

Herniations through the foramen of Bochdalek are very rare diaphragmatic hernias in adults. Even in infants, respiratory distress syndrome manifests as a complication of a disease, it may be asymptomatic until late in life. Although the presence of atherosclerotic process do not differ from normal, angiographic characteristics of these vessels, such as the orifice configuration, exit angulation, the route of the artery and the location of the stenotic lesions are much more different. We report an extremely rare case of percutaneous treatment of a coronary stenosis in a patient whose heart was displaced to the right side of the chest due to congenital diaphragmatic Bochdalek hernia. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 107-9*)

Key Words: Bochdalek hernia, angioplasty

Özet

Bodalek açıklığından çıkan diyafragmatik hernilerin erişkinlerde sıklığı azdır. Çocuklarda respiratuvar stres sendromu olarak komplike olabileceği de yaşamın son dönemlerine kadar asemptomatik seyredebilir. Atresklerotik süreç normal popülasyondan farklı seyretmese de damarların giriş şekli, ters açılanması, arterin izleyiş yönü ve darlık lezyonları gibi anjiyografik karakteristikleri biraz daha farklıdır. Biz bu olguda konjenital diyafragmatik herni yüzünden kalbi göğsün sağ tarafına doğru yer değiştiren hastada yapılan perkütan koroner işlemi anlattık. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 107-9*)

Anahtar Sözcükler: Bodalek herni, anjiyoplasti

Case Report

A seventy-year-old male with a history of uncontrolled hypertension and dyslipidemia was admitted to our hospital with typical anginal pain at rest. At the time of admission, his blood pressure and pulse rate were 150/90 mmHg and 88 beats per minute, respectively. Physical examination showed a diminished breath sounds at auscultation. The electrocardiogram on admission revealed reduction in R wave voltage across the chest leads. Telecardiography showed sliding of the heart to the right side of the thorax and presence of bowels on the left side of the thorax (Figure 1). Initial diagnosis was acute coronary syndrome and laboratory evaluation showed normal cardiac enzymes and high troponin levels. Gastroenterology consultation was assessed and congenital diaphragmatic hernia was diagnosed after evaluation. Due to unstable cardiovascular condition of

the patient, coronary angiogram was performed. The transfemoral approach was used but the left coronary arteries could not be cannulated with a standard left Judkins 6 F catheter. The positions of the aorta and coronary ostium were changed due to the displacement of the heart as a consequence of the hernia. Coronary ostiums were more vertical and the distance and the angle between the contralateral part of the aorta and coronary ostium were different from the normal coronary anatomical positions. We could not cannulate the coronary arteries in spite of repeated attempts using different maneuvers with the Judkins catheter which had a short and bent tip. For easy back-up and good engagement to the coronary artery ostium, extra back up (EBU) diagnostic catheter was chosen. Severe lesions were seen in the proximal and mid segments of the left anterior descending artery (LAD) (Figure 2). The right and circumflex arteries were normal.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mehmet Mustafa Can
Haseki Education and Research Hospital, Clinic of Cardiology, İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 459 40 41 E-mail: mehmetmustafacan@yahoo.com

Received/Geliş Tarihi: 01 August 2014 **Accepted/Kabul Tarihi:** 09 September 2014

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



Figure 1. Displacement of the heart to the right side of thorax and presence of bowel images on the left side of the thorax



Figure 2. Extra back-up catheter comes into contact with a line on the aortic wall and is supported by the contralateral part of the left coronary artery ostium and severe lesions in proximal and mid segments of left anterior descending coronary artery in left anterior oblique cranial view. And presence of bowel images on the lateral part of the angiographic view

Subsequently, after changing the diagnostic catheter with guiding EBU catheter, percutaneous transluminal coronary angioplasty for the stenosis in the LAD was performed. The lesions were directly stented with 3.0x25 mm and 3.0x18 mm bare metal stents, respectively (Figure 3). Following the procedure, the patient was discharged on day three with conventional double-antiplatelet treatment (aspirin and clopidogrel). At one year, the patient was still asymptomatic and in good clinical condition.



Figure 3. Left coronary angiogram in left anterior oblique position after stenting proximal and mid left anterior descending

Discussion

The goal of coronary angiography is to define the coronary anatomy and the degree of luminal obstruction of the coronary arteries. It is most commonly used to determine the presence and extent of obstructive coronary artery disease and to assess the feasibility and appropriateness of various forms of therapy, such as revascularization by percutaneous or surgical interventions. It can be considered as a feasible and safe procedure in routine daily practice. Despite improvements in coronary stent designs, difficulties in delivery may still be encountered in certain rare circumstances which affect the heart and/or coronary artery anatomical positions such as dextrocardia, hernia and coronary anomalies (1). Since there are no standardized guidelines to select a catheter for these abnormalities, the choice of diagnostic and interventional guide catheters that provide adequate access to the coronary arteries and support for stent deployment is much more complex than routine invasive procedures in such abnormalities. The anatomy of this anomaly and the operator's preferences are key factors for performing angiography successfully (2-5). The operators are occasionally faced with multiple technical challenges that require frequent catheter changes to find the best fitting catheter. For the safety and effectiveness of the procedure, and to prevent the prolonging of time, an optimal guide must be chosen to provide a stable platform for the operator to advance devices to the coronary artery through the lesion. In daily practice, the most commonly used guides are Judkins, Amplatz and EBU

guides. Each guide has different properties for different anatomical variations. Due to vertical configuration of the coronary orifice in our case, Judkins catheter was not the appropriate choice for the procedure. For this reason EBU guiding catheter was chosen. It has a longer secondary curve that is designed to rest on the opposite aortic wall for strong and stable platform. Although Bochdalek hernia is not the main subject of this case, the abnormal anatomic variation, angulation and the course of coronary arteries in these patients make invasive procedures more complex for the operator. To prevent wasting time in trying different guiding catheters and techniques, the operator must select proper equipment, and special consideration should be given during invasive procedures.

References

1. Mullins ME, Stein J, Saini SS, Mueller PR. Prevalance of incidental Bochdalek's hernia in a large adult population. *Am J Roentgenol* 2001;177:363-6.
2. Topaz O, DiSciascio G, Goudreau E, Cowley MJ, Nath A, Kohli RS, Vetrovec GW. Coronary angioplasty of anomalous coronary arteries: notes on technical aspects *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;21:106-11.
3. Oral D, Dağalp Z, Pamir G, Alpman A, Omürlü K, Erol C, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of anomalous coronary arteries: case reports. *Angiology* 1996;47:77-82.
4. Udaya Prashant P. Successful angioplasty of anomalous coronary arteries with total occlusions. *J Invasive Cardiol* 2012;24:228-32.
5. Pellizzón OA, Scaglione L, Chiesa AE, Gonzalez MD. Spontaneous termination of ventricular fibrillation in a patient with congenital coronary anomaly. *Congenit Heart Dis* 2012;7:109-12.