



# Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2015  
Cilt/Volume 53  
Sayı/Issue 3  
Eylül/September



# Acil Servislerde Isırık İzlerinin Çocuk İstismarı Açısından Değerlendirilmesi

## *Evaluation of Bite Marks in Terms of Child Abuse in Emergency Departments*

Ahsen Kaya, Beytullah Karadayı\*, Sinan Uygun, Şükriye Karadayı\*\*, Hüseyin Afşin\*\*\*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*\*Halk Sağlığı Kurumu, İstanbul, Türkiye

\*\*\*Adli Tıp Kurumu, İstanbul, Türkiye

### Özet

Çocuk istismarı olgularının tespit edilebileceği öncelikli yerler arasında acil servisler gelmektedir. Bu olguların tespitinde anamnez, fizik muayene ve biyolojik materyal elde etmek için örnek alma en önemli basamaklardır. Fizik muayene bulguları içinde özellikle ısırık izi gibi şekilli bulguları tanımak çocuk istismarı için tanı koydurucu olabilmektedir. Saldırı ya da savunma yarası olarak da karşımıza çıkabilen ısırık izleri, şüpheli olgularda delil niteliği taşıyabilmektedir. Bu nedenle, ısırık izlerinin daha doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için olanaklar dahilinde bir adli diş hekiminden ya da bu konuda eğitim almış bir uzmandan yardım istenmesi akılda tutulmalıdır. Bu derlemede, fiziksel ve cinsel istismar olgularında görülebilecek bir bulgu olan ısırık izlerinin özellikleri ile istismar tanısı konulurken dikkat edilmesi gereken unsurları vurgulamak ve özellikle yoğun çalışma koşullarına sahip acil servislerdeki hekim ve yardımcı sağlık personelinin bu konuya dikkatini çekmek amaçlandı. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 181-6*)

**Anahtar Sözcükler:** Acil servis, fiziksel istismar, cinsel istismar, ısırık izi

### Abstract

Emergency services are one of the priority places where child abuse cases could be detected. Medical history, physical examination and sampling for obtaining biological material are the most important steps in the determination of these cases. Among the physical examination findings, identifying shaped findings, such as bite marks especially may be diagnostic for child abuse. Bite marks seen as an attack wound or as a defense wound could have an evidential value in suspected cases. Therefore, in order to evaluate bite marks accurately, to ask for a help from a forensic dentist or an expert trained in this regard should be kept in mind. In this review, it was aimed to emphasize the characteristics of bite marks as a finding that could be seen in physical and sexual abuse cases and to highlight elements that should be considered in the diagnosis of abuse and, especially to draw the attention of physicians and allied health staffs who work in emergency services that have intense working conditions. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 181-6*)

**Key Words:** Emergency department, physical abuse, sexual abuse, bite mark

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Ahsen Kaya  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 505 287 33 27 E-posta: pekcanahsen@yahoo.com

**Geliş Tarihi/Received:** 13 Kasım 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03 Şubat 2015

**23-25 Ekim 2014 tarihlerinde Bayburt'ta düzenlenen 11. Uluslararası Adli Bilimler Kongresi'nde poster bildiri olarak tebliğ edilmiştir.**

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

## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü çocuk istismarını, “çocuğun sağlığını, fiziki ve psikolojik gelişimini olumsuz etkileyen, bilerek yada bilmeyerek yapılan hareket ya da davranışlar” olarak tanımlamakta olup, çocuk istismarını fiziksel, duygusal, cinsel istismar ve ihmal olarak dört grupta sınıflandırmak mümkündür (1).

İstismar olgularında deri yaralanmaları en sık görülen yaralanmalardır (2-4). Ekimoz, sıyrık, yanık, kesi ve ısırık izi gibi travmatik lezyonlar sıklıkla görülebilen deri bulguları arasında yer almaktadır (2,3,5-7). Bu lezyonlar istismar dışı yaralanmalar sonucu da görülebilmektedir (3,6,7).

Çocuk istismarı olgularının tespit edilebileceği öncelikli yerler arasında bulunan acil servislerde, başta hekimler olmak üzere diğer sağlık personelinin istismar olasılığı açısından dikkatli olması gerekmektedir (8). Çünkü çoğu zaman istismar tanısı koymak için gerekli olan ilk ve en önemli basamak, istismardan şüphelenmek olarak karşımıza çıkmaktadır (3,6,8).

Isırık izlerinin bilimsel alanda bazı cinayetlerin çözümünde kanıt olarak kullanıldığı bilinmektedir (9-11). Günümüzde, “bir kişinin dişlerinin başka bir kişinin derisinde yaptığı izlerin karşılaştırılması” kavramı, mahkemeler tarafından kabul görmekte ve bu konudaki çalışmaların sayısı gittikçe artmaktadır (12).

Bu derlemede, fiziksel ve cinsel istismar olgularında görülebilecek bir bulgu olan ısırık izlerinin özellikleri, ayırıcı tanısı ile istismar tanısı koymada dikkat edilmesi gereken unsurları vurgulamak ve özellikle yoğun çalışma koşullarına sahip acil servislerde çalışan hekim ve yardımcı sağlık personelinin bu konuya dikkatini çekmek amaçlanmıştır.

## Isırık İzlerinin Özellikleri

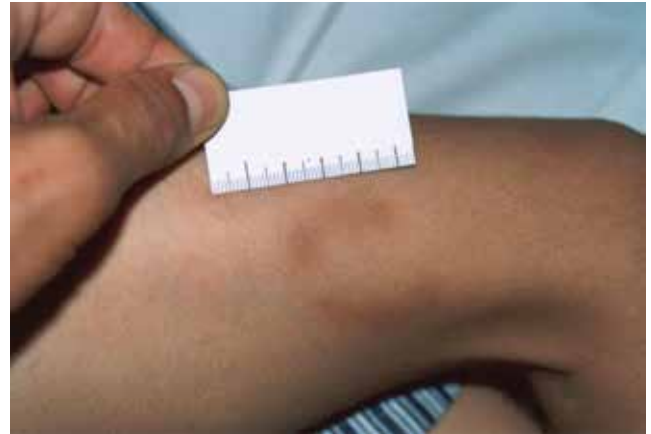
Isırık izleri, dişlerin dokuyu sıkıştırması sonucu küçük kan damarlarının kopmasına bağlı olarak meydana gelen ezilme (kontüzyon) sonucunda oluşmaktadır (13). Saldırı ya da savunma yarası olarak karşımıza çıkabilen ısırık izleri, sıklıkla cinsel saldırı, darp, cinayet olguları ile çocuk, eş ve yaşlı istismarı olgularında görülebilmektedir (9,13-16). Yaralanmanın ciddiyeti saldırganın mental durumu hakkında da araştırmacılara ipucu verebilmektedir (17). Bu konuda adli diş hekimleri tarafından çalışmalar sürdürülmektedir (9,15,17,18).

Isırık izleri tipik olarak, biri üst dişler, diğeri alt dişlerin oluşturduğu iki ayrı kemer ve aralarında bir boşluk veya dağınık bir morluktan oluşan birer yarım daireden oluşmaktadır (6,10,15,16). Isırık izinde çift kemer görüntüsü, insan ısırığının yaygın bir görüntüsüdür

(9) (Resim 1). Bununla birlikte, giysili yerlerin ısırılması gibi faktörler nedeniyle ısırık izi değişik şekillerde de görülebilmekte olup, sadece bir diş kemerinin görüntüsü şeklindeki izlere de sıklıkla rastlanmaktadır (6,10,15).

Isırık izlerinde, kontüzyon/ekimoz, abrazyon, laserasyon, peteşiyal kanama, indentasyon (diş izleri), avülsiyon ve doku kaybı şeklinde yaralanma bulguları görülebilmektedir (9,10,15,16,19). İnsan ısırıklarında sıklıkla kontüzyon, abrazyon ve laserasyon görülmekte olup, avülsiyon hayvan ısırıklarına göre daha nadir bir bulgudur (16,20). Diğer travma bulgularının dışında, özellikle cinsel istismar olgularında emmeye bağlı ekimoz, ısırık izine eşlik etmektedir (Resim 2).

Uygulanan kuvvet miktarı, anatomik lokalizasyon (yağ dokusu durumu, deri kalınlığı, elastikiyeti ve damarlanması), yaralanma zamanı ile değerlendirme yapılanaya kadar geçen zaman (iyileşme derecesi), vücuda temas eden diş sayısı, ısırılan bölgenin giysili olup olmaması, eylemin amacı (cinsel saldırı ya da istismar, fiziksel şiddet, cinayet vs.), ısırma eylemini gerçekleştiren kişinin ağız-diş yapısı, ağız sağlığı ile emme gibi eşlik eden eylemlerin bulunması yaralanma şiddetini ve ısırık izinin görüntüsünü etkileyen faktörlerdir (9,10,15,16). Yaralanma şiddeti az ise ısırık izi de belli belirsiz olacak ve dolayısıyla ısırık izini herhangi bir bireysel özelliğe dayandırmak güçleşecektir (9,15).



**Resim 1.** Bir çocuk istismarı olgusunda ısırık izine bağlı çift kemer görüntüsü



**Resim 2.** Bir çocuk istismarı olgusunda emmeye bağlı oluşan ekimoz

Isırmaya bağlı yaralanmalar sırasıyla köpek, kedi, insan ve kemirgen ısırıkları ile gerçekleşmektedir (20-22). Çeşitli şekillerde olabilen hayvan ısırık izleri, insan ısırık izlerine göre genellikle daha dar kavisli ve genellikle daha derin, bazen de deride ufak bir delik şeklinde olabilmektedir (6,7,10,20,23). Doku yırtılması hayvan ısırıklarında insan ısırıklarına göre daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır (7,10,20,23). Köpek ısırıklarına bağlı yaralanmalar sıklıkla 20 yaş üzeri erkeklerde, ezici tarzda iken, kedi ısırığına bağlı yaralanmalar delici tarzdadır ve yaralanma bölgesi sıklıkla ekstremitelerdir (21). Çoğu fare kaynaklı olan kemirgen ısırıkları, özellikle 5 yaş altı çocukların yüz ve ellerinde görülmektedir (21,22).

Hayvan ısırıklarına göre genellikle daha yüzeysel olabilen insan kaynaklı ısırıklar, sıklıkla 20-30 yaş arası erkeklerde, el parmakları, kol ve baş-boyun bölgesinde görülmektedir (21). Çocuklarda görülen insan ısırıkları sıklıkla çocukların birbirleri ile kavgaları esnasında görülmekte olup, adolesanlarda ve erişkinlerde spor aktiviteleri ya da cinsel ilişki sırasında meydana gelmektedir (22). Isırık izlerine; kadınlarda bir cinsel saldırı sırasında sıklıkla meme ve bacaklarda, erkeklerde ise genellikle omuz ve kollarda, savunma durumlarında ise kollar ve ellerde sık rastlanmaktadır (9).

### **İstismar Bulgusu Olarak Isırık İzleri**

Amerika'da acil servis başvurularının 1/600'ünü insan ısırığına bağlı yaralanmaların oluşturduğu ve çocuk yaş grubunda özellikle 2-4 yaş grubunda insan ısırığına bağlı izlerin görüldüğü belirtilmektedir (22). Bu olguların bir kısmının istismar olgusu olabileceğini düşünmek yanlış olmayacaktır. Özellikle acil serviste çalışan hekimlerin -bu olguları ilk gören hekimler olmaları nedeniyle de- başta istismarı tanıma ve sonrasında adli olgu bildiriminde bulunma olmak üzere, tedavi ve istismarı önleme görevleri bulunmaktadır. Bu görevlerini yerine getirirken, istismar dışı olgularda da olduğu gibi, anamnez, fizik muayene ve gerekli tetkiklerin yapılması aşamalarının titizlikle yerine getirilmesi gerekmektedir (3,24,25).

#### **Anamnezde;**

- Çocuğun vücudundaki ısırık izinin sıklıkla bir başka çocuk, özellikle çocuğun kardeşi tarafından yapıldığı iddia edilir. Bu durum, nadir görülen bir durum olmamakla birlikte, istismar şüphesini aydınlatmak için anne-baba, varsa bakıcı, çocuk ve ısırıldığı iddia edilen kardeşle de görüşülüp, öykü alınması, ısırık izini meydana getirdiği belirtilen kardeşin gelişim düzeyinin (örneğin, dişlerinin çıkıp çıkmadığının) yaralanmayı meydana getirmeye yeterli olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir.

- Bazen de öyküde çocuğun kendisi tarafından ısırık izlerinin meydana getirildiği belirtilmektedir. Bu durumda, izlerin eller ve kollar gibi çocuğun rahatlıkla erişebileceği vücut bölgelerinde olması beklenir. Bu nedenle, vücudun hangi kısımlarının ısırıldığına bu bakış açısı ile irdelenmesi önemlidir (6,9).

- Zaman içinde diğer lezyonlarda olduğu gibi ısırık izinde de değişiklikler meydana gelebileceğinden ısırığa maruz kalma zamanı sorgulanmalıdır (9,16).

- Isırık izinin şekli çocuğun olay anındaki pozisyonu ile de değişebileceğinden, çocuğun ısırılma anındaki pozisyonu da sorulmalıdır (9).

- Isırık izleri biyolojik materyal açısından önemli bir delil olabileceğinden derinin yıkanıp yıkanmadığı sorgulanmalıdır (9).

#### **Fizik muayenede;**

- Çocuğun vücudunda ısırık izi varlığı büyük oranda istismarı göstermektedir (6,7,9,20,23). Bununla birlikte, ısırık iz veya izlerine eşlik eden diğer bir travma bulgusunun olup olmadığının araştırılması istismar olasılığını güçlendirmesi nedeniyle önemlidir (6).

- İstismar amaçlı eylemler sonucunda meydana gelen ısırık izleri genellikle birden fazla, net görünümü veya emme izleriyle birlikte görülebilmektedir (3).

- Çocuklar üzerinde tespit edilen ısırık izlerinin öykü ile uyumunun değerlendirilmesi için erişkin bir kişi, diğer bir çocuk, çocuğun kendisi veya bir hayvan tarafından meydana getirilip getirilmediği araştırılmalıdır (6).

- Erişkin ısırıklarında genellikle iki kanın dış arasındaki mesafe 2,5 cm'den fazladır ve sıklıkla bir başka çocuk ya da çocuğun kendisi tarafından ısırılma sonucu oluşan ısırık izine göre daha belirgin bir ekimoz ve laserasyon görülebilmektedir (6,7,16,20,23,26). Erişkin ısırıkları büyük oranda istismarı göstermekte olduğundan, muayeneyi yapan hekimin ısırık izinde bu durumu göz önünde bulundurması önemlidir (6,16,23).

- Bebeklerde, sıklıkla cezalandırma amacıyla yapılan ısırık izleri görülmekte olup, daha büyük çocuklarda özellikle ergenlerde cinsel veya fiziksel istismar sonucu oluşmuş izleri görmek mümkündür (3,16).

- Anatomik lokalizasyon olarak çocuklarda sıklıkla, genital bölge, bacaklar ve sırt bölgesinin ısırıldığı görülmektedir (16,27). İstismarın türüne göre değerlendirme yapıldığında, fiziksel istismar olgularında lezyonlar sıklıkla baş, yüz, yanak, kulak, burun, parmaklar, eller, kollar ve bacaklarda, cinsel istismar olgularında lezyonlar sıklıkla memeler, dudaklar, boyun, omuzlar, kalça, uyluk iç yüzü ve genital bölgede görülmektedir (9,15).

### **Enfeksiyon Riski Açısından İnsan Isırıkları**

İstismar şüphesi olan olgularda istismarın tespiti ile adli sürecin başlatılması önemli olmakla birlikte, çocuğun

**Tablo 1. Isırık yaralarında enfeksiyon açısından yüksek risk taşıyan durumlar\***

|   |
|---|
| Isırılan kişinin 2 yaş altında veya 50 yaş üzerinde olması                              |
| Ek hastalık öyküsü (splenektomi, DM, karaciğer ve damar hastalıkları, kanser, HIV gibi) |
| Isırık bölgesinde önceden var olan ödem   |
| Kronik alkol bağımlılığı  |
| İmmünespresif ilaç kullanım öyküsü  |
| Kedi ve insan ısırıkları  |
| Delici tarzda, geniş avulsiyon meydana getiren yaralanmalar                             |
| Kontamine yaralar   |
| El, el bileği ve ayaktaki ısırık yaraları   |
| Bebek ve ergenlik öncesi çocuklarda yüz ve saçlı deri yaralanmaları                     |
| Crush tarzda (kemik, eklem, tendon, nörovasküler yapı) yaralanmalar                     |
| Yaralanmanın eklem komşuluğunda olması  |
| İlk tıbbi müdahalenin gecikmesi (24 saatten sonra başvuru)                              |
| Uyumsuz yara temizliği ve debritleme  |
| * M. Rodriguez'in çalışmasından uyarlanmıştır.  |

sağlığını korumak sağlık personelinin öncelikli görevidir. Bu nedenle, istismar olgularında ısırığa bağlı yaralanmalardaki enfeksiyon riski göz ardı edilmemelidir.

İnsan ısırıkları hayvan ısırıklarına göre daha yüzeysel olmasına rağmen, insan ağız florasının 500'ün üzerinde bakteri türü içermesi enfeksiyon riskinin %10-50 gibi yüksek bir oranda olmasına neden olmaktadır (15,22). Isırıklarda enfeksiyon açısından yüksek risk taşıyan durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, insan ısırık yaralarını kedi, köpek gibi hayvan ısırıklarından ayıran en önemli özelliği, insan ısırıklarında *Eikenella corrodens* varlığı ve *Pasteurella multocida* yokluğudur (22,28). Bunun yanında insan ısırıklarında  $\beta$ -laktamaz üreten mikroorganizmalar yüksek oranda bulunmakta olup, enfeksiyonların çoğu *Staphylococcus aureus* kaynaklıdır (21,22,28,29). İnsan ısırıkları ile sistemik enfeksiyonlar da geçebilmektedir. Tüberküloz, bunlar içinde en çok bilinenidir (21,22).

Çocuk istismarı olgularında görülebilen insan ısırıklarında enfeksiyon riskine karşılık olarak yara temizliği yapılmalı, tetanoz profilaksisi ile lokal ve sistemik antimikrobiyal tedavi erken dönemde (12-24 saat içinde) başlanmalıdır (21,22,28,29).

## Isırık İzlerinin Eşlik Ettiği İstismar Olgularında Yapılması Gerekenler

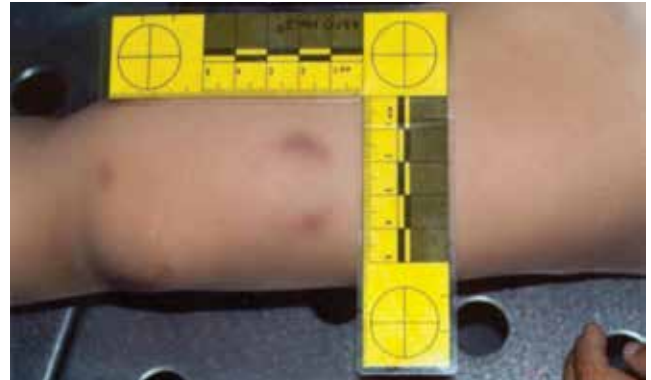
- Acil servise başvuran olgularda, öncelikle çocuğun acil tedavi ihtiyacı olup olmadığı araştırılmalı, varsa tedaviye hemen başlanmalıdır. Sonrasında ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve çocuğun tam bir fizik muayenesi yapılmalıdır. Isırma nedeniyle oluşabilecek enfeksiyon riskine karşılık ilk 12-24 saat içinde müdahale edilmesi, yara temizliği, tetanoz profilaksisi yanında hem lokal, hem de sistemik olarak uygun tedavinin başlanması önem taşımaktadır.

- Çocuk istismarı olgularının bir ekip işi olduğu unutulmamalı ve gerekli konsültasyonları istenmelidir.

- Tüm ısırık izleri herhangi bir karşılaştırma analizine alınmadan önce adli önemi belirlenmelidir. Çocuğun cinsel ya da fiziksel istismarından şüphelenildiği andan itibaren hastane polisi, kolluk kuvvetleri ya da adli makamlarla ve sosyal hizmet uzmanları ile iletişime geçilmeli, bildirimde bulunulmalıdır.

- Tüm fizik muayene bulguları adli olaylarda delil niteliği taşıyabileceğinden muayene formuna ayrıntılı olarak kaydedilmelidir. Isırık izi tanımlanırken, ısırığın anatomik lokalizasyonu, ısırığın yüzey kenarları (düz, kıvrımlı, düzensiz), ısırık bölgesindeki dokunun karakteristikleri [altında bulunan dokular (kemik, eklem, kas, yağ doku), ısırığın bulunduğu deri bölgesinin hareketli ya da stabil olup olmadığı], ısırığın şekli (yuvarlak, oval, düzensiz, hilal şeklinde), ısırığıdaki ekimozun rengi, ısırığın boyutu (dikey ve yatay çap), ısırığıdaki yaralanma tipi (ekimoz, abrazyon, laserasyon vb. varlığı) tanımlanmalıdır (19).

- Isırık izlerinin daha doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için olanaklar dahilinde adli diş hekiminden ya da bu konuda eğitim almış bir uzmandan yardım istenmelidir. Adli diş hekimleri ısırık izlerini inceleyerek, şüphelilerden elde ettikleri dental kalıplar ile karşılaştırma yapabilirler. Dişlerdeki gelişimsel ve edinsel



**Resim 3.** Çocuk istismarına bağlı ısırık izi görüntüsü ve Amerikan Adli Diş Hekimliği Kurulu'nun (ABFO) No: 2 ölçeği

özellikler (genetik dış anomalileri ile dış kaybı, kırıkları gibi özellikler) izlerin fiziksel olarak karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır (9). Adli dış hekiminin olmadığı durumlarda çocuk istismarı konusunda deneyimli bir pediatrist ya da bir çocuk dış hekiminden yardım istenmelidir.

- Uygun şekilde fotoğraflanmamış ısırık izi görüntüleri kanıt olarak kullanılamayacağından ve fotoğraflamanın püf noktaları bulunduğundan, mümkünse adli dış hekim tarafından lezyonlar fotoğraflanmalıdır. Amerikan Adli Dış Hekimliği Kurulu'nun (ABFO) No: 2 ölçeği bu fotoğraflar için iyi bir skaladır (10,23) (Resim 3). Bu skalaya ulaşamadığı takdirde bir cetvel ve ölçüsü bilinen bir bozuk para ölçüm ve fotoğraflama için kullanılabilir (10,15,20,23). Hastanın yattığı süre içinde de ısırık yarasının iyileşme sürecini gösteren fotoğraflar çekilmesi önerilmektedir (10,15,16).

- Yara bölgesinden DNA sürüntüsü çift sürüntü şeklinde alınmalıdır. Birinci sürüntü distile su ile nemlendirilmiş swap ile ikincisi kuru swap kullanılarak alınmalıdır (10,30). İstismar delili olabilecek diğer biyolojik örnekler de usulüne uygun olarak alınmalıdır.

Tüm bunlar, çocuklarda ısırık izlerinin eşlik ettiği, fiziksel ya da cinsel istismar olgularında olayın aydınlatılması için oldukça önemlidir. Ayrıca, ayrıntılı inceleme ile bulguların doğru yorumlanması istismar ayırıcı tanısında önemli olup, eğer çocuktaki bulgular istismara bağlı ise çocuğun tekrar istismara uğraması, kazaya bağlı ise aile ya da bir başka bireyin istismarcı olarak suçlanması engellenecektir.

## Sonuç

Acil servisler, çoğunlukla ısırığa bağlı yaralanmaların ilk kez görüldüğü ve ilk müdahalesinin yapıldığı yerlerdir. Bu nedenle acil servis hekimlerinin, ısırık izlerini çocuk istismarı açısından değerlendirebilmesi ve adli olgu niteliği taşıyan bu olgularda yapılması gerekenlerle ilgili bilgilerinin olması gerekmektedir.

**Konsept:** Ahsen Kaya, Beytullah Karadayı, **Dizayn:** Ahsen Kaya, Beytullah Karadayı, **Veri Toplama veya İşleme:** Ahsen Kaya, Beytullah Karadayı, Şükriye Karadayı, Hüseyin Afşin, **Analiz veya Yorumlama:** Ahsen Kaya, Beytullah Karadayı, Şükriye Karadayı, Hüseyin Afşin, **Literatür Arama:** Ahsen Kaya, Beytullah Karadayı, Sinan Uygun, Şükriye Karadayı, Hüseyin Afşin, **Yazan:** Ahsen Kaya, Beytullah Karadayı, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. World report on violence and health: Summary, Geneva, 2002. Available from: URL: [http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/violence/world\\_report/en/summary\\_en.pdf](http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/summary_en.pdf). Accessed September 03, 2014.
2. Ayvaz M, Aksoy MC. Çocuk istismarı ve ihmali: Ortopedik yönleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:27-33.
3. Aksoy E, Çetin G, Inancı MA, Polat O, Sözen MŞ, Yavuz F. Çocuk istismarı ve ihmali. İçinde: Türk Tabipler Birliği, editör. Birinci basamak için adli tıp el kitabı. TTB Yayınları, Ankara, 1997. p. 64-71.
4. Önal SÇ, Celbiş O, Özdemir B, Yöndem Özdemir M. Çocuk istismarı. Türk Nöroşirürji Dergisi 2013;23:124-7.
5. Johnson CF. Çocuk tacizi ve ihmali. İçinde: Akçay T, çeviri editörü. Nelson Pediatri Cilt I, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008. p. 121-31.
6. Dubowitz H, Bennett S. Physical abuse and neglect of children. Lancet 2007;369:1891-9.
7. Kara B, Biçer Ü, Gökalp AS. Çocuk istismarı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47:140-51.
8. Vatansever Ü, Duran R, Yolsal E, ve ark. Pediatrik acilde çocuk istismarı ve ihmali olasılığını akılda tutalım. Türk Pediatri Arşivi 2004;39:120-4.
9. Verma K, Joshi B, Joshi CH, Paul MP. Bite marks as physical evidence from the crimescene- an overview. Open Access Scientific Reports 2013;2:2-6.
10. Bell K. Identification and documentation of bite marks. J Emerg Nurs 2000;26:628-30.
11. Pierce LJ, Strickland DJ, Smith ES. The case of Ohio v. Robinson. An 1870 bite mark case. Am J Forensic Med Pathol 1990;11:171-7.
12. Afşin H. Adli dış hekimliği. İstanbul: Toprak Ofset, Adli Tıp Kurumu Yayınları; 2004.
13. O'Shaughnessy PE. Introduction to forensic sciences. Dent Clin North Am 2001;45:217-26.
14. Pretty A, Hall RC. Forensic dentistry and human bite marks: issues for doctors. Hosp Med 2002;63:476-82.
15. Pretty IA. Forensic dentistry: 2. Bitemarks and bite injuries. Dent Update 2008;35:48-61.
16. Wagner GN. Bitemark identification in child abuse cases. Pediatr Dent 1986;8:96-100.
17. Afsin H, Karadayı B, Cagdir SA, Ozaslan A. Role of bite mark characteristics and localizations in finding an assailant. J Forensic Dent Sci 2014;6:202-6.
18. Walter RD. Anger biting. The hidden impulse. Am J Forensic Med Pathol 1985;6:219-21.
19. Guidelines and standards: Bite mark guidelines and standards. ABFO (2000). American Board of Forensic Odontology, Colorado Springs. Available from: URL: <http://gbforensic-services.com/bitemarks.html>. Accessed September 05, 2014.
20. Nuzzolese E, Lepore M, Montagna F, et al. Child abuse and dental neglect: the dental team's role in identification and prevention. Int J Dent Hyg 2009;7:96-101.
21. Karakaş A, İlhan H, Turhan V. Hayvan ve insan ısırıkları: profilaksi ve tedavi yaklaşımı. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2010;67:153-60.
22. Rodriguez M. Bite wound infections. Available from: URL: [http://www2.massgeneral.org/id/hms/handouts20032004/martin4\\_04.pdf](http://www2.massgeneral.org/id/hms/handouts20032004/martin4_04.pdf). Accessed September 05, 2014.

23. No authors listed. Oral and dental aspects of child abuse and neglect. American Academy of Pediatrics. Committee on Child Abuse and Neglect. American Academy of Pediatric Dentistry. Ad Hoc Work Group on Child Abuse and Neglect. Pediatrics 1999;104:348-50.
24. Freitag R, Lazowitz S, Kini N. Psychosocial aspects of child abuse for primary care pediatricians. Pediatr Clin North Am 1998;45:391-401.
25. Taner Y, Gökler B. Çocuk istismarı ve ihmali: psikiyatrik yönleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:82-6.
26. Yaşar ZF, Gültekin Akduman G. Çocuk ihmali-istismarı ve adli diş hekimliği. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007;6:389-94.
27. Pretty IA, Sweet D. Anatomical location of bitemarks and associated findings in 101 cases from the United States. J Forensic Sci 2000;45:812-4.
28. Smith PF, Meadowcroft AM, May DB. Treating mammalian bite wounds. J Clin Pharm Ther 2000;25:85-99.
29. Griego RD, Rosen T, Orengo IF, Wolf JE. Dog, cat, and human bites: a review. J Am Acad Dermatol, 1995;33:1019-29.
30. Sweet D, Lorente M, Lorente JA, Valenzuela A, Villanueva E. An improved method to recover saliva from human skin: the double swab technique. J Forensic Sci 1997;42:320-2.



# Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Enflamatuvar bir Belirteç: Visfatin

## *An Enflammatory Marker in Chronic Renal Failure Patients: Visfatin*

Yavuz Ayar, Emel Işıktaş Sayılar, Mahmut Yavuz, İsmail Arslan\*, Çiğdem Aksu\*, Coşkun Ateş\*, Fatih Pektaş\*\*, Özlem Tüysüz\*\*\*, Naile Bolca Topal\*\*, Melahat Dirican\*\*\*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

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

\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

\*\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Visfatin adipoz dokudan özellikle enflamasyon durumunda salınan bir sitokindir. Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında visfatin düzeyi ilişkisini göstermeye çalıştık.

**Yöntemler:** Uludağ Üniversitesi Nefroloji kliniğine başvuran 50 kronik KBY hastası (28 erkek, 22 kadın) ve 31 sağlıklı gönüllü (13 erkek, 18 kadın) toplam 81 kişi değerlendirmeye alındı. Visfatin düzeyi ile beraber biyokimyasal parametreler parathormon (PTH), lipit parametreleri, albümin, C reaktif protein (CRP), kreatinin, üre, immünglobülinler vd. incelendi.

**Bulgular:** KBY hastalarında visfatin düzeyi anlamlı derecede artmış bulunmuştu ( $p<0,001$ ). Albümin, hemoglobin, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve yüksek dansiteli kolesterol (HDL) düzeyleri hasta grubunda azalmış olarak gözlenmekteydi ( $p<0,001$ ). Trigliserit ( $p=0,003$ ), CRP ( $p=0,005$ ), prokalsitonin (PCT) ( $p<0,001$ ), IgG3 ( $p=0,003$ ), ferritin ( $p<0,001$ ) düzeyleri de enflamasyonun göstergesi olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artmıştı.

**Sonuç:** KBY kendisi enflamatuvar bir süreçtir. Visfatin düzeyleri KBY hastalarında enflamasyonun göstergesi olarak yüksek tespit edilmektedir. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 53: 187-91*)

**Anahtar Sözcükler:** Kronik böbrek yetmezliği, visfatin, enflamasyon

### Abstract

**Aim:** Visfatin is a cytokine released from adipose tissue, especially in inflammation. In our study, we tried to show the relationship of visfatin levels with chronic renal failure (CRF) as an enflammatory marker.

**Methods:** We included 50 CRF patients (28 male, 22 female) who attended Uludağ University Nephrology Clinic and 31 healthy volunteers (13 male, 18 female). Visfatin levels and biochemical parameters, such as parathyroid hormone (PTH), lipid parameters, albumin, C-reactive protein (CRP), creatinine, urea, immunoglobulins, etc. were examined.

**Results:** In CRF patients, visfatin levels were found to be significantly increased ( $p<0.001$ ) and albumin, hemoglobin, body mass index (BMI) and high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels were decreased ( $p<0.001$ ). Triglycerides ( $p=0.003$ ), CPR ( $p=0.005$ ), procalcitonin ( $p<0.001$ ), IgG3 ( $p=0.003$ ), and ferritin ( $p<0.001$ ) levels were significantly higher in patient group than in control group as an enflammatory marker.

**Conclusion:** CRF is an independent enflammatory process. Visfatin levels in patients with chronic renal failure patients are determined to be high as an indicator of enflammation. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 53: 187-91*)

**Key Words:** Chronic renal failure, visfatin, enflammation

### Giriş

Beyaz adipoz doku, adipokin adı verilen lokal ve/veya sistemik etkilere sahip biyolojik aktif maddelerin önemli bir kaynağıdır. Bazı adipokinlerin uygunsuz salınımı, endotel disfonksiyonu, enflamasyon, ateroskleroz, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı gibi obeziteyle ilişkili patolojik durumlarda rol oynayabilir (1). Kronik böbrek hastalığında renal atılımlarının azalması nedeniyle serum adipokin

düeyleri yükselmiştir (2). Kronik enflamasyon ve insülin direnci, kronik böbrek yetmezliğindeki iki önemli patolojik durumdur. Adipoz dokunun salgıladığı diğer moleküllerle birlikte pro-enflamatuvar moleküller, üremiyle ilişkili insülin direncinin etiyolojisinde önemli bir rol oynarlar (3). Visfatin, B hücre matürasyonunu uyardığı pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF) ve nötrofil apoptozisini inhibe ettiği için sitokin olarak adlandırılmıştır. Visfatin nikotinamid



adenin dinükleotid biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan nikotinamiden, nikotinamid mononükleotid sentezini sağlayan enzim olan nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) olarak da bilinmektedir (4,5). Visfatin/Nampt, vasküler enflamasyon ve ateroskleroza başlatan aktif bir oyuncudur. Sitokin ve kemokin salgılanması, makrofaj sağkalımı, endotel hücrelerince lökosit çağırılması, damar düz kas enflamasyonu ve plak destabilizasyonu üzerine etkileri bu adipokini, aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde aktif bir faktör yapar (5). Kronik böbrek hastalarında serum visfatin düzeyleri yükselmiştir ve visfatin ile enflamasyon arasında ilişki vardır (6-8). Ancak bazı çalışmalar visfatin ile C reaktif protein (CRP) veya IL6 düzeyleri arasında ilişki gösterememiştir (6,9). Bu nedenle bu çalışmada, ileri evre kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda visfatin ve enflamasyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Yöntemler

### Hastalar

Çalışmaya K/DOQI 2013 kılavuzuna göre evre 4 veya evre 5 kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı almış olan ardışık stabil 50 hasta (KBY grubu) ve 31 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) toplam 81 kişi dahil edildi (10). Diyabetes mellitus, aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, hipertansiyon, ritim bozukluğu, aktif veya kronik enfeksiyon, sigara kullanımı, renin anjiyotensin sistem blokörü, statin veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaç alanlar ve 18 yaşın altında olanlar çalışma dışı bırakıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilonun (kg), boy uzunluğunun (m<sup>2</sup>) karesine bölünmesiyle elde edildi. Evre 4 ve 5 diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), CKD-EPI kreatinin formülü ile hesaplandı (11). Çalışmada etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alındı. Yine hastalardan olur formu onayı alındı.

### Laboratuvar Analizi

Kan numuneleri 12 saat açlık sonrası elde edildi. Bir örnek standart laboratuvar yöntemleri ile tam kan sayımı için etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) bir tüpe alındı. Diğer bir örnek düz antikoagülansız bir tüpe alınarak 37 °C'de 10 dakikada 3000 devirde santrifüje edildi ve sonra serum örnekleri ayrıştırılarak küçük plastik tüplere alındı. Rutin biyokimyasal parametreler (glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, düşük dansiteli kolesterol-LDL, yüksek dansiteli kolesterol-HDL, trigliserid, serum albumin, kalsiyum-Ca, fosfor-P, demir-Fe, toplam demir bağlama kapasitesi-TDBK ve alkalen fosfataz-ALP) Abbott otoanalizör ile ölçüldü. Transferrin satürasyonu (TSAT), (Fe/TDBK)×100 formülü ile hesaplandı. Parathormon (PTH) ve ferritin düzeyleri immunoradiometric assay ile, CRP ve prokalsitonin (PCT) (Siemens KİT) lazer nefelometri ile,

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1 ve IgA2 (Siemens KİT) ve visfatin (Human Visfatin ELISA Kit, Eastbiopharm, Hangzhou, China) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler frekans ve yüzde değeriyle ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım varsa bağımsız çift örneklem için T-testi (independent samples t test), yoksa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler gruplar arasında Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi kullanılarak incelenmiş, Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Analizler SPSS v. 22 (IBM Acquires SPSS Inc., Somers, NY, USA) programında yapılmış olup, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

KBY olan hastaların 21'i hemodiyaliz ve 9'u periton diyalizi tedavisi alıyorlardı (evre 5D). Diyaliz süreleri sırasıyla 7,2±5,2 yıl ve 6,5±3,5 yıldır. Kalan 20 hastanın 15'inde henüz diyaliz tedavisi başlanmamıştı (evre 5), 5'inde evre 4'tü. KBY grubundaki hastaların ortalama yaşları ve BMI'leri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla 47,5±13,3'e karşılık 33,6±8,4 yıl ve 29,3±2,8'e karşılık 25,4±4,6 kg/m<sup>2</sup>, p<0,001). KBY grubunda 28 erkek ve 22 kadın, kontrol grubunda 13 erkek ve 18 kadın vardı. Cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0,218). KBY grubundaki diyalize girmeyen 20 hastanın ortalama eGFR değerleri 10,4±5,2 mL/dk, kontrol grubundakilerin 110,3±12 mL/dk idi. (p<0.001)

KBY grubundaki hastaların ortalama serum kreatinin değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı daha yüksek (7,65±2,96'ya karşılık 0,78±0,13 mg/dL, p<0,001), hemoglobin değerleri daha düşüktü (11,6±1,9'a karşılık 14,1±1,3 g/dL, p<0,001). KBY grubunun serum HDL kolesterol, trigliserid, albumin, kalsiyum, fosfor, PTH ve ferritin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı daha yüksek bulundu. Serum glukoz, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile TSAT değerleri arasında fark yoktu. Her iki grubun lökosit değerleri benzerdi. KBY grubunda serum visfatin, CRP ve PCT düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı daha yüksek bulundu (Tablo 1). Ig düzeyleri karşılaştırıldığında; sadece serum IgG2 düzeyleri KBY grubunda ve IgG3 düzeyleri de kontrol grubunda diğer gruba göre daha yüksek saptandı (Tablo 2).

Tüm katılımcılarda korelasyon analizi serum visfatin düzeylerinin CRP (r=0,249, p=0,025), PCT (r=0,362,

p=0,001), ferritin (r=0,400, p<0,001), trigliserid (r=0,338, p=0,002), kreatinin (r=0,428, p<0,001), VKİ (r=0,336, p=0,002) ve yaş (r=0,293, p=0,008) ile pozitif, albumin (r=-0,287, p=0,009), HDL kolesterol (r=-0,332, p=0,002) ve eGFR (r=-0,427, p<0,001) ile negatif ilişki gösterdiğini ortaya koydu. Her iki gruptaki 40 kadın (26,4±12,2 ng/mL) ve 41 erkeğin (29,7±16,3 ng/mL) visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,521). Ayrıca KBY grubunda ve kontrol grubunda ayrı ayrı kadın ve erkeklerin visfatin düzeyleri de benzer bulundu (p>0,05).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalar periton diyalizi, hemodiyaliz ve non-diyaliz olarak 3 gruba ayrıldılar. Her üç grubun serum visfatin, CRP ve PCT düzeyleri arasında fark yoktu. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında da aynı parametreler benzer bulundu (Tablo 3). Diyaliz gruplarında visfatin, CRP ve PCT düzeyleri ile diyaliz süreleri arasında ilişki yoktu.

### Tartışma

Çalışmamızda visfatin konsantrasyonlarının evre 4 ve 5 kronik böbrek hastalarında sağlıklı kişilere göre anlamlı arttığını bulduk. Visfatin kemik iliği, iskelet kası, karaciğer ve adipoz dokudan salınan önemli bir enflamatuvar

proteindir. Obezitede metabolik bozukluklar, ateroskleroz, akut koroner sendromda plak destabilizasyonu ve karotis arter plakları gibi klinik durumlarda zararlı bir etkidir (12-14). Diyaliz hastalarında serum visfatin konsantrasyonları artmıştır (15,16). Evre 5 kronik böbrek hastalarının serum visfatin düzeyleri, evre 3-4 hastalardan ve sağlıklı kişilerden daha yüksek bulunmuştur (17). Ancak çalışmamızda muhtemelen gruplardaki hasta sayılarının daha az olması nedeniyle, diyaliz ve non-diyaliz grupların serum visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Son bir çalışma diyaliz hastalarının yanı sıra, hafif böbrek fonksiyon bozukluğunda bile anlamlı visfatin birikimi olduğunu rapor etmiştir (18). Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ilerledikçe serum visfatin düzeyleri artmaktadır. Yaşlı kişilerde böbrek atılım bozukluğunun plazma visfatin/Nampt düzeylerini etkilemediği gösterilmesine karşın, çoğu çalışma bulgularımız ile uyumlu olarak, diyalize girmeyen hastalarda visfatin düzeylerinin GFR ile negatif ilişkili olduğu yönündedir (19).

Tip 2 diyabetiklerde ve kronik böbrek hastalığında yapılan çalışmalarda yüksek visfatin düzeyleri endotel disfonksiyonuna yol açmıştır. Tip 2 diyabetiklerde; visfatin, insülin duyarlılığı, adiponektin, CRP ve fibrinojen ile

**Tablo 1. Grupların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması**

|                           | KBY grubu (n=50) | Kontrol grubu (n=31) | p değeri |
|---------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Glukoz (mg/dL)            | 91±22            | 83±18                | 0,163    |
| Toplam kolesterol (mg/dL) | 188±50           | 194±41               | 0,560    |
| HDL kolesterol (mg/dL)    | 37±12            | 46±8                 | <0,001   |
| LDL kolesterol (mg/dL)    | 114±40           | 127±39               | 0,152    |
| Trigliserid (mg/dL)       | 190±135          | 116±70               | 0,003    |
| Albumin (g/dL)            | 3,6±0,5          | 4,2±0,2              | <0,001   |
| Kalsiyum (mg/dL)          | 8,7±0,7          | 9,2±0,3              | <0,001   |
| Fosfor (mg/dL)            | 4,4±1,2          | 3,6±0,6              | 0,001    |
| PTH (pg/mL)               | 388±437          | 54±24                | <0,001   |
| Ferritin (ng/mL)          | 569±575          | 44±34                | <0,001   |
| TSAT (%)                  | 33±20            | 29±11                | 0,876    |
| Lökosit (K/μL)            | 7529±2344        | 6604±1787            | 0,064    |
| Visfatin (ng/mL)          | 32,4±15,8        | 21,0±8,1             | <0,001   |
| CRP (mg/dL)               | 1,38±2,64        | 0,41±0,29            | 0,005    |
| PCT (ng/mL)               | 0,33±0,40        | 0,05±0,001           | <0,001   |

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PTH: Parathormon, TSAT: Transferrin saturasyonu, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, KBY: Kronik böbrek yetmezliği

**Tablo 2. Grupların immüno globulin düzeylerinin karşılaştırılması**

|                  | Hemodiyaliz grubu (n=21) | Periton diyalizi grubu (n=9) | Diyaliz grubu (n=30) | Non-diyaliz grup (n=20) |
|------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Visfatin (ng/mL) | 31,9±14,0                | 31,9±12,4                    | 31,9±13,3            | 33,1±19,2               |
| CRP (mg/dL)      | 1,38±1,93                | 0,45±0,36                    | 1,10±1,67            | 1,81±3,65               |
| PCT (ng/mL)      | 0,40±0,51                | 0,39±0,39                    | 0,40±0,47            | 0,24±0,25               |

**Tablo 3. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması\***

|              | <b>KBY grubu (n=50)</b> | <b>Kontrol grubu (n=31)</b> | <b>p değeri</b> |
|--------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------|
| IgA1 (mg/dL) | 202±113                 | 162±54                      | 0,250           |
| IgA2 (mg/dL) | 51±26                   | 52±21                       | 0,888           |
| IgG1 (mg/dL) | 757±277                 | 693±144                     | 0,326           |
| IgG2 (mg/dL) | 316±112                 | 425±138                     | <0,001          |
| IgG3 (mg/dL) | 81±47                   | 55±31                       | 0,003           |
| IgG4 (mg/dL) | 68±84                   | 65±52                       | 0,254           |
| IgM (mg/dL)  | 91±49                   | 121±68                      | 0,095           |

KBY: Kronik böbrek yetmezliği, Ig: Immüoglobulin, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin  
\*p>0,05

bağlantısız olarak doğrudan beta hücre fonksiyonunda kötüleşmeye neden olur (20,21). Diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığında adiponektin ve visfatin, GFR ve CRP düzeyleri ile doğrudan güçlü bir ilişki içindedir. Dört yüz altı non-diyabetik kronik böbrek hastasında endotel fonksiyonunun tüm evrelerde (evre 1-5) bozulduğu, ancak visfatin konsantrasyonlarının evre 3-5'te yükseldiği gösterilmiştir (15). Çalışmamızda da evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalarında visfatin düzeyleri benzerdi.

Yirmi iki kronik böbrek yetmezliği hastasında; visfatin, trigliserid, hsCRP, kreatinin ile koagülasyon (protrombin fragmanları 1+2, TAT: trombin-antitrombin kompleksi), fibrinolizis (PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör, PAP: plazmin-antiplazmin kompleksi) ve endotelial fonksiyon veya hasar (vWF: von Willebrand faktör, ICAM-1: hücre içi adezyon molekülü, VCAM-1: vasküler hücre adezyon molekülü, CD146, CD44, CD40L ve E-selectin) belirteçleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (22). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında visfatin düzeyleri, koroner arter hastalığı varlığında daha yüksektir ve ateroskleroz belirteci E-selektin ile bağımsız ilişkilidir (23). Böbrek nakli sonrası endotel disfonksiyonu normale dönerken visfatin düzeyleri de azalır (24). Yüz on yedi evre 4 ve 5 kronik böbrek hastasında plazma visfatin konsantrasyonları endotel disfonksiyonu, hsCRP, trigliserid, LDL kolesterol düzeyleri ve karotis intima media kalınlığı ile pozitif, HDL kolesterol ve eGFR ile negatif ilişkilidir (25). Diyalize giren kronik böbrek hastalarında serum visfatin, IL-6 ve hsCRP düzeyleri girmeyenlere göre daha yüksek ve aralarında ilişki bulunmuştur (18). Bu gözlemler visfatinin üremide ateroskleroz gelişiminde enflamasyon ve lipid bozukluğu ile önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, 40 non-diyabetik kronik böbrek hastasında serum visfatinle birlikte endotel disfonksiyon (ICAM-1 ve VCAM-1) ve enflamasyon (interlökin-6, IL-6 ve CRP) belirteçlerinin de yüksek olması ve visfatinle pozitif

korelasyon göstermesi bu düşünceleri desteklemektedir (8). Çalışmamızda da serum visfatin düzeyleri CRP, trigliserid ile pozitif, HDL kolesterol ve eGFR ile negatif ilişki bulundu. Serum visfatin düzeylerinin yüksek bulunduğu 33 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada diyabetik ve non-diyabetiklerin visfatin düzeyleri arasında fark saptanmadı ve visfatin ile VKİ veya IL-6 arasında da ilişki yoktu (6). Diyalize başlayan 246 evre 5 kronik böbrek hastasında, serum visfatin düzeyleri ile VKİ arasında ilişki bulunmamasına karşın, çalışmamızda visfatin düzeyi VKİ ile pozitif, albümin ve HDL kolesterol ile negatif ilişki gösterdi (26). Benzer bir şekilde 66 hemodiyaliz hastasında da visfatin ile CRP arasında ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada kadın veya erkeklerde de bu ilişki yoktu. Ancak visfatin kadın hastalarda diyaliz süresi ve fibrinojen düzeyi ile ilişkilidir (9). Çalışmamızda da visfatin ve diyaliz süreleri arasında ilişki yoktu.

Plazma PCT'nin başlıca kaynağı dolaşımdaki makrofajlardır (27). Hemodiyaliz hastalarında PCT'nin, infeksiyöz ve enflamatuvar olaylarda yükseldiği gösterilmiştir (28,29). Son bir çalışma akut enfeksiyonu olmayan hemodiyaliz hastalarında PCT ve CRP konsantrasyonlarının enfeksiyon, diyabet ve vasküler girişten bağımsız yükseldiğini göstermiştir. 0,8 ng/mL PCT değeri bu kişilerde normal referans değerinin üst sınırı olarak değerlendirilmiştir (30). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında enfeksiyonu olmayan kronik böbrek hastalarında CRP gibi PCT düzeylerinin de arttığını ve visfatin ile ferritin, CRP ve PCT arasında pozitif ilişki olduğunu saptadık. İmmün yetmezliklerin tanısında, birçok enfeksiyon ve immün durumun tanımlanmasında, immüoglobulinler ve alt grupları değerlendirilir. Çalışmamızda sadece IgG3 kronik böbrek hastalarında anlamlı yükseldi, ama visfatin ile Ig düzeyleri arasında ilişki yoktu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, erken evre kronik böbrek hastalarının çalışmaya dahil edilmemesi ve kısmen hasta sayımızın düşük olmasıdır.

## Sonuç

Kronik böbrek hastalarında ileri evrelerde serum visfatin, CRP ve PCT artışı olmaktadır. Bu nedenle bu hasta grubu, endotel disfonksiyonu ve enflamasyon ilişkili aterosklerotik kalp hastalıkları ve buna bağlı mortalite riski altındadır. Bu hastalarda serum visfatin ve CRP gibi belirteçlerin erken evrelerde de izlemde kullanılması, ateroskleroz riski olan hastaları tanımda yararlı olabilir.

**Etik Kurul Onayı:** 01/06/2014 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından alındı, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Yavuz Ayar, Emel Işıktaş

Sayılar, Mahmut Yavuz, **Dizayn:** Yavuz Ayar, Mahmut Yavuz, İsmail Arslan, Çiğdem Aksu, Coşkun Ateş, Fatih Pektaş, **Veri Toplama veya İşleme:** Yavuz Ayar, Fatih Pektaş, Özlem Tüysüz, Naile Bolca Topal, Melahat Dirican, **Analiz veya Yorumlama:** Yavuz Ayar, Mahmut Yavuz, Naile Bolca Topal, Melahat Dirican, Fatih Pektaş, Özlem Tüysüz, **Literatür Arama:** Yavuz Ayar, Emel Işıktaş Sayılar, **Yazan:** Yavuz Ayar, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

- Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013;33:2-13.
- Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P. Adipose tissue and inflammation in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2006;151:165-74.
- Manolescu B, Stoian I, Atanasiu V, Busu C, Lupescu O. Review article: The role of adipose tissue in uraemia-related insulin resistance. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13:622-8.
- Uzun G, Özdem S. Visfatin ve etkileri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2013;11:119-30.
- Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Enflamm* 2013;2013:946427.
- Eleftheriadis T, Pissas G, Remoundou M, et al. Increased visfatin in hemodialysis patients is associated with decreased demands for recombinant human erythropoietin. *Ren Fail* 2013;35:1399-403.
- Mu J, Feng B, Ye Z, et al. Visfatin is related to lipid dysregulation, endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2011;24:177-84.
- Bessa SS, Hamdy SM, El-Sheikh RG. Serum visfatin as a non-traditional biomarker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: an Egyptian study. *Eur J Intern Med* 2010;21:530-5.
- Celap I, Simundic AM, Nikolac N, et al. Visfatin is not associated with inflammatory markers in patients on hemodialysis. *Clin Lab* 2013;59:1253-9.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;1:3.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:268-74.
- Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:202-7.
- Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007;115:972-80.
- Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:959-65.
- Tang X, Chen M, Zhang W. Association between elevated visfatin and carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013;38:553-9.
- Axelsson J, Witaszp A, Carrero JJ, et al. Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;49:237-44.
- Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek A, et al. Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (visfatin/NAMPT) concentration is not related to kidney function in elderly subjects. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:793-9.
- Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek A, et al. Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (visfatin/NAMPT) concentration is not related to kidney function in elderly subjects. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:793-9.
- López-Bermejo A, Chico-Julía B, Fernández-Balsells M, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes* 2006;55:2871-5.
- Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007;56:451-8.
- Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure. *Adv Med Sci* 2008;53:32-6.
- Lu YC, Hsu CC, Yu TH, et al. Association between visfatin levels and coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis* 2013;7:446-52.
- Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT: a novel marker of endothelial damage? *Clin Transplant* 2009;23:241-8.
- Mu J, Feng B, Ye Z, et al. Visfatin is related to lipid dysregulation, endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2011;24:177-84.
- Carrero JJ, Witaszp A, Stenvinkel P, et al. Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:901-6.
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134:49-55.
- Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffl H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol* 2002;15:297-301.
- Level C, Chauveau P, Delmas Y, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:980-6.
- Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, et al. Pro-calcitonin and inflammation in chronic hemodialysis. *Medicina (B Aires)*. 2013;73:411-6.



# Mesanein Skuamoz Hücreli Karsinomları: 15 Yıllık Deneyim

## *Squamous Cell Carcinoma of the Bladder: 15 Years of Experience*

Burak Arslan, İbrahim Halil Bozkurt\*, Tarık Yonguç\*, Bülent Günlüsoy\*, Tansu Değirmenci\*, Özgü Aydoğdu\*, Süleyman Minareci\*, M. Fatih Akbulut, A. Yalçın Berberoğlu, Z. Gökhan Gürbüz

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

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

### Özet

**Amaç:** Mesanein skuamoz hücreli karsinomları (SHK) hakkında 15 yıllık klinik deneyimimizi sunmaktır.

**Yöntemler:** Eylül 1998 ile Mayıs 2013 arasında İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma hastanesinde mesane tümörü nedeniyle transüretal rezeksiyon uygulanan 3590 hastanın verileri geriye yönelik olarak incelendi. SHK saptanan toplam 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, intraoperatif özellikler ve hastaların takibine ait bilgiler dosya taraması ile belirlendi.

**Bulgular:** Hastaların tanı anındaki medyan yaşı 62 (40-85), erkek kadın oranı 9,5: 1 idi. En sık tümör yerleşim yerleri sırasıyla sol yan duvar, trigone, sağ yan duvar, arka duvar, kubbe ve mesane boynu idi. Hastaların 8'inde (%16,7) tanı anında uzak metastataz saptandı. Yirmi bir hastaya radikal sistektomi + pelvik lenfadenektomi uygulandı. Bu hastalardan 17'sine adjuvan tedavi olarak radyoterapi, 4'ünde ise kemoterapi uygulandı. Ameliyatı kabul etmeyen 19 hastaya primer tedavi olarak kemoterapi + radyoterapi uygulandı. İki hasta TUR-MT sonrası ek tedavi kabul etmedi. Radikal sistektomi + adjuvan tedavi uygulanan hastalarda medyan yaşam süresi 27 ay (25-32 ay), primer radyoterapi + kemoterapi uygulanan hastalarda ise 17 ay (16-19 ay) olarak saptandı.

**Sonuç:** Mesanein SHK'sı agresif seyirlidir ve bu hastaların yaşam beklentisi düşüktür. Kemoterapi ve radyoterapinin tedavideki rolü sınırlıdır. Hastalığın prognozu açısından erken radikal sistektomi iyi bir seçenektir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 192-5*)

**Anahtar Sözcükler:** Skuamoz hücreli karsinom, radikal sistektomi, transizyonel hücre dışı mesane kanseri

### Abstract

**Aim:** To present our 15 years of clinical experience on squamous cell carcinoma (SCC) of the bladder.

**Methods:** A total of 3590 patients with bladder tumors operated between September 1998 and May 2013 were retrospectively evaluated. A total of 42 patients with SCC confirmed by histopathology were included in this study. The patients' characteristics, including age, gender, smoking history, tumor size, and location, pathological tumor stages, treatment modalities, and survival rates were all evaluated.

**Results:** The median age of the patients at diagnosis was 62 years (range: 40-85) and the male-to-female ratio was 9.5: 1. The most common locations of tumors were left lateral, trigone, right lateral, posterior, dome, and bladder neck, respectively. Eight patients (16.7%) had metastasis at the time of diagnosis. Twenty-one patients underwent radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy ± adjuvant treatment (chemotherapy/radiotherapy) and 19 patients, who refused surgery, received radiotherapy ± chemotherapy. The median survival time in patients with squamous cell carcinoma who underwent radical cystectomy + adjuvant therapy was 27 months (range: 25-32) and 17 months (range: 16-19) in those who received radiotherapy + chemotherapy.

**Conclusions:** SCC of the urinary bladder are aggressive tumors with low survival rates. The role of chemotherapy and radiotherapy in treatment is limited. Early radical cystectomy is a good treatment option for a favorable prognosis. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:192-5*)

**Key Words:** Squamous cell carcinoma, radical cystectomy, non-transitional cell carcinoma

## Giriş

Mesane karsinomu üriner sistemin en sık görülen tümörleridir. Genel kanser insidansına bakıldığında erkeklerde 7. sırada, kadınlarda ise 17. sırada gelir (1). Malign mesane kanserlerinin %90'undan fazlası transizyonel hücreli tümörlerdir (THT) (2). Mesanenin THT dışı tümörleri bütün mesane tümörlerinin %5-7'sini oluşturur; %3 skuamoz hücreli karsinoma (SHK), %2 adenokarsinoma, %1 indiferansiye karsinoma ve daha nadir olarak da küçük hücreli karsinomlar ve lenfoma (3). Bu tümörler nadir görülmesine rağmen ürologlar tarafından akılda tutulmalı, özellikle alışılmadık dışında görüntü veren mesane kitlelerinde düşünülmelidir. Sigara kullanımı, bazı mesleksel etkenler, çevresel karsinojenlere maruziyet, üriner sistem enfeksiyonları, mesane taşları, parazitik enfestasyonlar ve kronik mesane irritasyonları mesane kanseri gelişimi için bilinen risk faktörleridir (4). SHK biliharzial enfestasyonlara bağlı olup olmamasına göre iki gruba ayrılır. Bu iki grup farklı epidemiyolojik, patogenetik ve klinikopatolojik özellikler taşırlar. Bilharzial SHK genellikle hastalığın endemik olarak görüldüğü Doğu Afrika ve Ortadoğu'da 5. dekada tanı alır (5). Biliharzial olmayan SHK genellikle hayatın 7. dekadında ortaya çıkar. Nörojenik mesane veya spinal kord yaralanması olan, kronik üriner enfeksiyona yatkın ve daimi üretral kataterizasyon uygulanan hastalar özellikle risk altındadır. Bu çalışmada son 15 yıldaki verilerimizi tarayarak saptadığımız mesanenin skuamoz hücreli kanserlerinin klinik özelliklerini ve seyrini sunmayı amaçladık.

## Yöntemler

Eylül 1998 ile Mayıs 2013 arasında İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma hastanesinde mesane tümörü nedeniyle transüretal rezeksiyon (TUR-MT) uygulanan 3590 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. SHK saptanan toplam 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Histolojik tanıdan sonra patolojisinde invaziv tümör saptanan hastalar evreleme amacıyla tüm batin ve göğüs bilgisayarlı tomografisi, lüzum halinde de tüm vücut kemik sintigrafisi ile değerlendirildi. Histolojik değerlendirmede tümörün gelişim paterni, invazyon derinliği, anjiogenez özellikleri, nekroz, mitoz, immün boyama, diferansiyasyon özellikleri, yüzeyel epitel değişimleri, nöral ve vasküler invazyon özellikleri değerlendirildi. Bütün olgularda pansitokeratin, sitokeratin 7 ve 21, karsinoembriyonik antijen ve epitelyal membran antijeni boyandı. Hastaların demografik özellikleri, intraoperatif özellikler ve hastaların takibine ait bilgiler dosya taraması ile belirlendi.

## Bulgular

Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Hastaların tanı anındaki medyan yaşı 62 (40-85), erkek

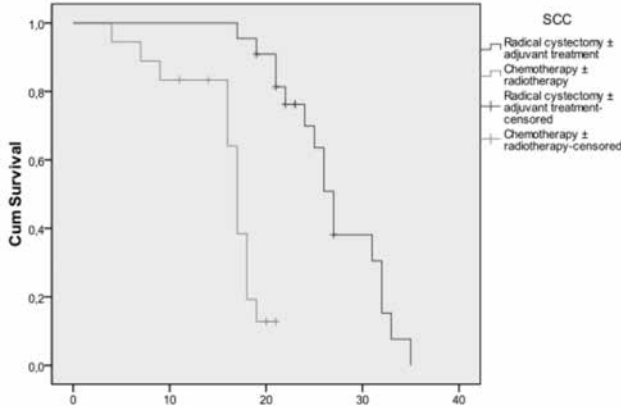
kadın oranı 9,5: 1 idi. Tümör büyüme paterni hastaların 10'unda (%23,8) polipoid-infiltratif, 13'ünde (%30,9) difüz-infiltratif, 4'ünde (%9,6) solid-nodüler ve 1'inde (%2,4) tübülovillöz yapıda idi. 14 hastada (%33,3) eş zamanlı çoklu büyüme paterni saptandı. En sık tümör yerleşim yerleri sırasıyla sol yan duvar, trigone, sağ yan duvar, arka duvar, kubbe ve mesane boynu idi. Hastaların 8'inde (16,7%) tanı anında uzak metastataz saptandı. Yirmi bir hastaya radikal sistektomi + pelvik lenfadenektomi uygulandı. Bu hastalardan 17'sine adjuvan tedavi olarak radyoterapi, 4'ünde ise kemoterapi uygulandı. Ameliyatı kabul etmeyen 19 hastaya primer tedavi olarak kemoterapi + radyoterapi uygulandı. En sık uygulanan kemoterapi rejimleri MVAC ve gemsitabin + cisplatin idi. İki hasta TUR-MT sonrası ek tedavi kabul etmedi. Radikal sistektomi + adjuvan tedavi uygulanan hastalarda medyan yaşam süresi 27 ay (25-32 ay), primer radyoterapi + kemoterapi uygulanan hastalarda ise 17 ay (16-19 ay) olarak saptandı (Şekil 1).

## Tartışma

Mesanenin THT dışı tümörleri nadir görülür ve bu tümörlerin nereden kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Bu tümörlere nadiren rastlanıldığı için bu

**Tablo 1. Hastaların genel özellikleri**

| Özellikler                          | Skuamoz hücreli karsinom (n=42) (%) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Yaş; medyan (yıl)                   | 62 (40-85)                          |
| Cinsiyet                            |                                     |
| Erkek                               | 38 (90,4)                           |
| Kadın                               | 4 (9,6)                             |
| Sigara kullanım hikayesi            |                                     |
| Var                                 | 26 (61,9)                           |
| Yok                                 | 16 (38,1)                           |
| Tümör boyutu                        |                                     |
| <3 cm                               | 13 (30,9)                           |
| 3-6 cm                              | 23 (54,8)                           |
| >6 cm                               | 6 (14,3)                            |
| Tümör evresi                        |                                     |
| Lokalize                            | 8 (19,1)                            |
| Bölgesel yayılım                    | 27 (64,2)                           |
| Uzak metastaz                       | 7 (16,7)                            |
| Çoklu odak                          |                                     |
| Var                                 | 21 (50,0)                           |
| Yok                                 | 21 (50,0)                           |
| Tedavi                              |                                     |
| Radikal sistektomi ± Adjuvan tedavi | 21 (50,0)                           |
| Radyoterapi ± Kemoterapi            | 19 (45,2)                           |



**Şekil 1.** Skuamoz hücreli karsinomlu hastaların genel sağ kalımı

hastaların klinik gidişatı ve tedavisi hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Literatürdeki birçok çalışma mesanenin THT dışı tümörlerinin farklı bir biyolojik davranış içinde olduğunu ortaya koymuştur (6). Mesanenin SHK ürotelyal kanserlerin %2-7'sini oluşturur (7). Kronik şistozoma hematobium enfeksiyonuna bağlı bilharzial SHK insidansı Kuzey Afrika ülkelerinde %58,8-80,7 arasında bildirilmiştir (8,9). Bilharzial olmayan SHK batı dünyasında mesane tümörlerinin %5'inden azını oluşturur ve çoğunlukla üriner sistem enfeksiyonları, taş, yabancı cisim veya kronik mesane çıkım tıkanıklığına ikincil enflamasyona bağlı oluşur (10). Bilharzial SHK'da erkek/kadın oranı 4-5: 1 olarak bildirilmişken bu oran bilharzial olmayan SHK'de 1,3-1,8: 1 olarak bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda SHK olgularından hiçbiri S. hematobium ile ilişkili değildi, hastaların çoğunda predispozan faktör olarak sigara kullanımı ve mesane taşları mevcuttu. Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı literatürde belirtilenden çok fazla idi (9,5: 1). Mesane SHK hastaları genellikle ileri evrelerde tanı alırlar, olguların %75'inden fazlasını T3-T4 hastalar oluşturur (11). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, hastaların %80,9'unun tanı anında ileri evrede saptanmıştır. Rundle ve ark. 114 hastalık bilharzial olmayan SHK serisinde, tümör yerleşiminin daha çok trigon ve lateral duvarlarda (sırasıyla 56 ve 99 hasta) olduğunu belirtmiştir. Aynı seride mesanenin 3 duvarını veya fazlasını kaplayan tümörler yalnızca 22 hastada saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda hastaların yarısında mesanenin en az iki duvarında tümör saptanmıştır.

Mesane SHK olan hastalar genellikle ileri evrelerde tanı alsalar da, literatürde uygulanan değişik tedavi modalitelerine bağlı olarak farklı yaşam süreleri bildirilmiştir. Girgin ve ark. (13) SHK için radikal sistektomi yapılan hastalarda ortalama 19 ay sağ kalım bildirmişlerdir. Ghoneim ve ark. ise SHK için radikal sistektomi yapılan hastalarda 5 yıllık genel sağ kalımı %46,4 olarak raporlamışlardır

(14). Richie ve ark. (15) 25 hastalık bir seride radikal sistektomi + lenf nodu disseksiyonu ile 5 yıllık sağ kalımı %48 olarak bildirmişler ve en önemli prognostik faktörün tümör evresi olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada 19 hastanın tümü lokal ileri evrede saptanmış ve radikal sistektomi uygulanmıştır. Histopatolojik incelemede hastaların %74'ünde ekstrevezikal tutulum, %26'sında üst üriner sistem invazyonu, %35'inde prostatik üretra tutulumu tespit edilmiştir. Bu hastaların ortalama 52 aylık takibinde hastaların %63'ü lokal nüks sonucu hayatını kaybetmiş yalnızca bir hastada uzak metastaz saptandığı bildirilmiştir (10). SHK'da uzak metastaz sık değildir, hastaların çoğu lokal yayılım nedeniyle hayatını kaybeder (16). Radyoterapi ± kemoterapi tedavisi ile %5-18 gibi daha kötü 5-yıllık genel sağ kalım oranları bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda ortalama genel sağ kalım 22 ay olarak bulunmuştur.

#### Sonuç

Mesanenin adenokarsinomu agresif seyirlidir ve bu hastaların yaşam beklentisi düşüktür. Kemoterapi ve radyoterapinin tedavideki rolü sınırlıdır. Hastalığın prognozu açısından erken radikal sistektomi iyi bir seçenektir.

#### Teşekkür

Makaleye yaptıkları bilimsel katkılarından dolayı Dr. Z. Gökhan Gürbüz, Dr. A. Yalçın Berberoğlu ve Dr. M. Fatih Akbulut'a teşekkür ederim.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, **Hasta Onayı:** Çalışmamız dosya tarama şeklinde retrospektif olarak yapılmıştır. Hastalara herhangi bir ek tetkik ya da girişim yapılmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan ameliyat öncesi bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Burak Arslan, **Dizayn:** Burak Arslan, **Veri Toplama veya İşleme:** Burak Arslan, İbrahim Halil Bozkurt, Tarık Yonucu, Bülent Günlüsoy, Tansu Değirmenci, Özgü Aydoğdu, Süleyman Minareci, **Analiz veya Yorumlama:** Mehmet Fatih Akbulut, Ahmet Yalçın Berberoğlu, Zafer Gökhan Gürbüz, **Literatür Arama:** Burak Arslan, İbrahim Halil Bozkurt, Mehmet Fatih Akbulut, Ahmet Yalçın Berberoğlu, Zafer Gökhan Gürbüz, **Yazan:** Burak Arslan, İbrahim Halil Bozkurt, **Hakem Değerlendirme:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

#### Kaynaklar

1. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132:1133-45.

2. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology* 2007;69:255-9.
3. Fortuny J, Kogevinas M, Chang-Claude J, et al. Tobacco, occupation and non-transitional-cell carcinoma of the bladder: an international case-control study. *Int J Cancer* 1999;80:44-6.
4. Bachir BG, Kassouf W. Cause-effect? Understanding the risk factors associated with bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:1499-502.
5. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int* 2004;93:216-20.
6. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guillé F. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU Int* 2005;95:497-502.
7. Vakar-López F, Abrams J. Basaloid squamous cell carcinoma occurring in the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:455-9.
8. Khaled HM. Bladder cancer and bilharziasis today. *Cancer J* 1993;6:65-71.
9. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981;48:2643-8.
10. Serretta V, Pomara G, Piazza F, Gange E. Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries. Report on 19 consecutive cases. *Eur Urol* 2000;37:85-9.
11. El-Sebaie M, Zaghoul MS, Howard G, Mokhtar A. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol* 2005;10:20-5.
12. Rundle JS, Hart AJ, Mc George A, Smith JS, Malcolm AJ, Smith PM. Squamous cell carcinoma of bladder. A review of 114 patients. *Br J Urol* 1982;54:522-6.
13. Girgin C, Sezer A, Uc R, Ermete M, Ozkan U, Gurel G. Outcome of the treatment of invasive non-transitional cell carcinoma. *Int J Urol* 2003;10:525-9.
14. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158:393-9.
15. Richie JP, Waisman J, Skinner DG, Dretler SP. Squamous carcinoma of the bladder: treatment by radical cystectomy. *J Urol* 1976;115:670-2.
16. Raghavan D. Progress in the chemotherapy of metastatic cancer of the urinary tract. *Cancer* 2003;97:2050-5.
17. Johnson DE, Schoenwald MB, Ayala AG, Miller LS. Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1976;115:542-4.





# İnkarsere Femoral Hernilerde Anterior Yaklaşımla Preperitoneal Mesh Yerleştirilmesi (23 Hastalık Deneyimimiz)

## *Preperitoneal Mesh Placement with Anterior Approach in Incarcerated Femoral Hernia (Our Experiences with 23 Cases)*

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

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

### Özet

**Amaç:** İnkarsere femoral fıtıkların acil onarımında preperitoneal mesh yerleştirmenin etkinliğini araştırmak, morbidite ve rekürrensini ortaya koymaktır.

**Yöntemler:** 2009-2012 yılları arasında acil cerrahi kliniğimize inkarsere inguinal fıtık nedeniyle başvuran ve eksplorasyonda femoral fıtık tespit edilen 23 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Her hastaya anterior yaklaşıma uygun şekilde transvers inguinal insizyon yapılmış olup, hastalara transvers fasya açılarak Cooper ligamanı ile conjoint tendonun arasına preperitoneal alana polypropilen mesh yerleştirilmiştir.

**Bulgular:** Ortalama yaş 54,2 olup (39-85), 16 (%69) hasta kadın 7 (%31) hasta erkek idi. Hastalardan beşinin öncesine ait fıtık şikayetleri yoktu. Altı (%26) hastada barsak rezeksiyonu ve anastomoz uygulandı. Onyeddi (%74) hastada sıkışan ince barsaklar veya omentum batına redükte edildi. Ameliyat sırasında ek komplikasyon gelişmedi. Barsak rezeksiyonu yapılan hastalarda hastanede kalış süresi ortalama 5,3 gün iken rezeksiyon yapılmayan hastalarda ise 2,1 gün idi. Takiplerde 3 (%13) hastada hematoma-seroma, 2 (%8) hastada yara yeri enfeksiyonu tespit edildi. İki-dört yıllık takipte hiçbir hastada nüks saptanmadı. Sinir hasarına bağlı kronik ağrı görülmedi.

**Sonuç:** Acil ameliyat edilen inkarsere femoral fıtıklarda barsak rezeksiyonu yapılsın ya da yapılmazın anterior yaklaşımla preperitoneal mesh yerleştirme komplikasyonlar ve nüks açısından güvenlidir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 196-8*)

**Anahtar Sözcükler:** İnkarsere femoral herni, nüks, polipropilen mesh

### Abstract

**Aim:** To investigate the effectiveness of preperitoneal mesh placement with anterior approach in incarcerated femoral hernia and to reveal morbidity and recurrence rates.

**Methods:** Twenty-three patients with incarcerated inguinal hernia, who were admitted to our emergency surgery clinic between the years 2009 and 2012 and found to have incarcerated femoral hernia during exploration, were included in the study. All patients underwent inguinal transverse incision suitable for anterior approach. By cutting transversalis fascia, polypropylene mesh was placed preperitoneally between Cooper's ligament and the conjoint tendon.

**Results:** The mean age was 54.2 (39-85) years; 16 (69%) subjects were men, 7 (31%) were women. Five patients had no complaints related to hernia before being admitted to the hospital. Six (26%) patients underwent bowel resection and anastomosis. Small intestines or omentum incarcerated in the hernia sac were reduced into the abdomen in 17 (74%) patients. There was no complication during surgical interventions. Average length of hospital stay in patients with resection and anastomosis were 5.3 days, and 2.1 days in patients with no resection. In follow-up, 3 (13%) patients had hematoma-seroma and 2 (8%) patients had wound infection. In 2-4 years follow-up, no recurrence was detected. Chronic pain related to nerve damage was not observed.

**Conclusion:** Preperitoneal mesh placement with anterior approach in incarcerated femoral hernia as an emergency is safe in terms of complications and recurrence either with or without intestinal resection. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 196-8*)

**Key Words:** Incarcerated femoral hernia, polypropylene mesh, recurrence

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Cihad Tatar

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 533 659 98 89 E-posta: tatarcihad@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 06 Eylül 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19 Eylül 2014

**16-20 Nisan 2014 tarihlerinde Antalya'da düzenlenen**

**19. Ulusal Cerrahi Kongresi'nde Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.**

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

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

## Giriş

Kasık fıtığı tüm popülasyonun %3-8'ini etkilemektedir (1). Her iki cinsiyette en sık indirekt fıtık görülmektedir. Femoral fıtık ise kadınlarda daha sıktır (1-3). Bu fıtıkların %1,3-3'ü acile inkarserasyon nedeniyle başvurmaktadır (2). Femoral fıtıklarda inkarserasyon oranı %22-35 arasında değişmektedir (2,4). Mesh kullanımı rutine girmeden önce femoral fıtık inkarserasyonu nedeniyle acil ameliyat edilen hastalara McVay doku onarımı önerilmektedir. Barsak rezeksiyonu yapılanlarda tüm komplikasyon oranları %53'e kadar yükselebilmektedir (5). Fakat son yıllarda inkarserasyon ve strangülasyon nedeniyle barsak rezeksiyonu ve anastomoz yapılan olgularda da mesh yerleştirilmesini destekleyen yayınlar mevcuttur (4-8). McVay tekniğinde nüks oranları %11,2'dir (3). Nüks dışı komplikasyon oranları %25'tir (9). Enfeksiyon oranları ise %8-23 arasında bildirilmiştir (4,8). Biz bu çalışmada inkarsere inguinal fıtık nedeniyle eksplore ettiğimiz ve femoral fıtık bulduğumuz 23 hastada klasik McVay onarımı yerine alt ucu Cooper ligamanına tutturulmuş (2 cm flep şeklinde preperitoneal alana uzanan) polipropilen meshi conjoint tendon arkasına preperitoneal yerleştirerek elde ettiğimiz sonuçları değerlendirdik.

## Yöntemler

Bu çalışmaya 2009-2012 yılları arasında Acil Cerrahi birimine inkarsere inguinal fıtık nedeniyle başvuran ve eksplorasyon kararı verilen (Bulantı-kusma, gaz gaita deşarjının olmaması semptomları olan, fizik muayene bulgularında, irredüktabl ağrılı şişliğin eşlik ettiği, laboratuvar bulgularında lökositoz, görüntüleme; ADBG de hava-sıvı seviyesi, USG de peristaltizm kaybının olduğu barsak segmentinin veya dolaşımı bozulmuş omentumun tespit edildiği) anterior onarıma uygun ve kese preparasyonunun kolay olacağı şekilde transvers inguinal insizyon yapılan ve ameliyat sırasında femoral fıtık bulunan 23 hasta dahil edildi.

Hastaların tümüne preoperatif 1 gr Sefazolin profilaksisi yapıldı. Femoral fıtık olarak değerlendirilen bu hastalarda fıtık kesesi içeriği kontrol edildi iskemik nekroz bulgusu olmayan veya kısmi iskemisi olup inguinal ligaman kesilerek genişletilen femoral kanal ile rengi düzelen peristaltizmi geri dönen ince barsaklar batına redükte edildi. Rezeksiyon gerektiren hastalarda ise barsak rezeksiyonunu takiben ucuca elle çift kat üzerinden anastomoz yapıldı. Barsak rezeksiyonu yapılan veya kısmi iskemisi olan hastalarda fıtık kesesi açıklığından batın içine dren yerleştirildi. Yalnızca kısmi omentum rezeksiyonu yapılan veya iskemi bulgularının gelişmediği ince barsak sıkışmalarında ise batın içerisine dren yerleştirilmedi.

Periton kapatıldıktan sonra transvers fasya kesilip açılarak Cooper ligamanı tanımlanıp pubik tüberkül

ve femoral ven arasına üç adet prolen suture ile mesh preperitoneal alana 2 cm flep şeklinde uzatılarak yerleştirildi. Üstten conjoint tendon-rektus abdominis kasının arkasına preperitoneal alana yayılıp polypropilen mesh conjoint tendona sabitlenecek şekilde uygun 3-4 suture ile tespit edildi. Medial ve lateralden uygun ek sutureler ile güçlendirildi. Tüm hastalara mesh üzerine aspiratif dren yerleştirildi.

Uyguladığımız cerrahi metodun klasik cerrahi kitaplarında belirtilen posterior preperitoneal mesh yerleştirme ameliyatına göre farkı, anterior mesh yerleştirileceği gibi (Lichtenstein) insizyon yapıp transvers fasyayı açarak preperitoneal alana conjoint tendonu açmadan meshi yaymak, Kugel ameliyatına göre farkı ise acilde daha alttan bir insizyonla (Kugel ameliyatında insizyon internal inguinal ringin 3 cm üzerinde yer alır) yalnız transvers fasya açılarak conjoint tendonu kesmeden mesh yerleştirilmesidir. Transvers fasya ve kas onarımı yapılmadan eksternal oblik kasın fasyası anatomiye uygun kapatılmıştır.

## Bulgular

Ortalama yaş 54,2 olup (39-85), 16 (%69) hasta kadın 7 (%31) hasta erkek idi. Hastalardan 5'inin öncesine ait fıtık şikayetleri yoktu. On üç (%56) hastanın kronik bir hastalığı mevcuttu. Dört hastada iskemik kalp hastalığı, üç hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve altı hastada diabetes mellitus mevcuttu. Diabetes mellitus hastalığı olanlardan dördünde kronik hipertansiyon da mevcuttu. On altı (%69) hastanın fıtığı sağ tarafta 7 (%31) hastanın fıtığı ise sol taraftaydı. Tüm hastalara spinal anestezi uygulandı. İki hastada genel anesteziye geçildi. Altı (%26) hastaya ince barsak nekrozu nedeniyle rezeksiyon uygulanıp el ile uc uca anastomoz yapıldı. On yedi (%74) hastada sıkışan ince barsaklar veya omentum batına redükte edildi. Beş (%21) hastada kısmi ince barsak iskemisi inguinal ligaman kesildiğinde renk değişikliği ve peristaltizm geri döndüğü için batına redükte edildi. On iki (%52) hastada ise barsak iskemisi yoktu. Ameliyat sırasında ek komplikasyon gelişmedi.

İskemik kalp hastalığı olan 75 ve 85 yaşındaki iki hasta sırasıyla iki ve üç gün yoğun bakım ünitesinde kaldı. Barsak iskemi bulgusunun olmadığı 12 hastaya postoperatif 6.-12. saatte, kısmi iskemisi olan hastalara postop 2. gün, rezeksiyon anastomozlu hastalara ise gaz gaita deşarji olmak kaydıyla 4. gün oral gıda başlandı. Toleransı iyi olan hastalar taburcu edildi.

Batın içine dren konulan, oral gıda başlandığında da fistül bulgusu olmayan hastaların batın drenleri çekildi. Mesh üzerin yerleştirilen aspiratif drenlerden gelen miktar günlük 30 cc'nin altına düştüğünde çekildi.

Rezeksiyon yapılan hastalarda hastanede kalış süresi ortalama 5,3 gün iken rezeksiyon yapılmayan hastalarda

ise 2,1 gün idi. Takiplerde üç (%13) hastada hematoma-seroma, iki (%8) hastada yara yeri enfeksiyonu tespit edildi. İki-dört yıllık takipte hiç bir hastada nüks saptanmadı. Sinir hasarına bağlı kronik ağrı görülmedi.

Üç (%13) hastada gelişen hematoma-seroma kesi aralanarak boşaltıldı. İki (%8) hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. Mesh enfeksiyonu düşündürcek bir bulgu tespit edilmedi.

Hastaların 2-4 yıllık takiplerinde skrotal sıvı birikimi, testiküler enfarkt ve atrofi, sinir hasarına bağlı kronik ağrı, duyu kaybı, fistül gelişimi görülmedi.

### Tartışma

İnkarsere femoral fitiklarda doku onarımı olan McVay ameliyatı yıllardan beri uygulanmaktadır (3). Nüks dışı komplikasyon oranı %25 (9), enfeksiyon oranı %8-23, seroma-hematoma oranı %12-26 (4,8) olarak bildirilmektedir.

Tüm elektif kasık fitiklarında Lichtenstein gerilimsiz prolen mesh tekniği iyi sonuçlar vermektedir (10,11). Acil inkarsere fitik onarımlarında doku onarımları (Bassini, Shouldice, Mc Vay) fitik tiplerine göre önerilmekle birlikte komplikasyonlar ve nüks açısından tekrar ameliyat gerektirmesi nedeniyle, nüks oranı daha düşük olan preperitoneal mesh yerleştirilmesi; her ne kadar inkarsere-strangüle fitik olgularında uygulanmasının başta enfeksiyon riskini artırmak üzere morbiditeyi arttırdığı ileri sürülmesine rağmen (12,13), acil inkarsere femoral fitik olgularında da uygulanmıştır. Enfeksiyon riskini ve morbiditeyi artırmadığını da ileri süren yayınlar mevcuttur (4,8).

Yaptığımız çalışmada hiç nüks görülmedi ve enfeksiyon oranı %8 olarak saptanmıştır ki literatürdeki sonuçlarla kıyaslanabilir.

Sentetik materyal kullanmamızın bir diğer dayanağı da çalışmadaki hastaların çoğunluğunun yaşlı olmasına bağlı olarak, bağ dokusunun zayıf olması nedeniyle yapılacak doku onarımının nüks oranının fazla olacağını düşünmekteyiz.

Bu doğrultuda nüksün hiç görülmediği çalışmamızda inkarsere-strangüle femoral fitik onarımında, anterior yaklaşımla preperitoneal mesh uygulamasını sunduk ve literatürle uygun olacak şekilde başta enfeksiyon olmak üzere genel morbiditede bir artış olmadığını gördük.

### Sonuç

Anterior inguinal insizyonla transvers fasya açılarak posterior preperitoneal mesh yerleştirmenin acil inkarsere femoral fitiklar için, barsak rezeksiyonu yapılsın ya da yapılsın, uygun tedavi yöntemi olduğunu

düşünmekteyiz.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız retrospektif olduğu için etik kurulu onayı alınmamıştır, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Sefa Tüzün, Mikail Çakır, **Dizayn:** Mikail Çakır, Anıl Savaş, Sefa Tüzün, **Veri Toplama veya İşleme:** Mikail Çakır, Anıl Savaş, Cihad Tatar, **Analiz veya Yorumlama:** Mikail Çakır, Anıl Savaş, Cihad Tatar, Sefa Tüzün, **Literatür Arama:** Mikail Çakır, Anıl Savaş, Cihad Tatar, **Yazan:** Mikail Çakır, Anıl Savaş, Cihad Tatar, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Ger R, Mishrick A, Hurwitz J, Romero C, Oddsen R. Management of groin hernias by laparoscopy. *World J Surg* 1993;17:46-50.
2. Rutkow IM. A selective history of groin hernia surgery in the early 19th century. *The anatomic atlases of Astley Cooper, Franz Hesselbach, Antonio Scarpa, and Jules-Germain Cloquet. Surg Clin North Am* 1998;78:921-41.
3. Brunicaudi Charles F. Inguinal Hernias. In: *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th Ed. 2010.chapter 37
4. Dahlstrand U, Wollert S, Nordin P, Sandblom G, Gunnarsson U. Emergency femoral hernia repair a study based on a national register. *Ann Surg* 2009;249:672-6.
5. Sawayama H, Kanemitsu K, Okuma T, Inoue K, Yamamoto K, Baba H. Safety of polypropylene mesh for incarcerated groin and obturator hernias: a retrospective study of 110 patients. *Hernia* 2014;18:399-406.
6. Elsebae MM, Nasr M, Said M. Tension-free repair versus bassini technique for strangulated inguinal hernia: a controlled randomized study. *Int J Surg* 2008;4:302-5.
7. Atila K, Guler S, Inal A, Sokmen S, Karademir S, Bora S. Prosthetic repair of acutely incarcerated groin hernias: a prospective clinical observational cohort study. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:563-8.
8. Emir S, Sözen S, Yazar FM, ve ark. İnkarsere inguinal herni onarımında yama kullanımının güvenilirlik ve etkinliği: Bir klinik çalışma. *Kafkas J Med Sci* 2012;2:15-20.
9. Alimoğlu O, Kaya B, Okan I, ve ark. Femoral hernia: a review of 83 cases. *Hernia* 2006;10:70-3.
10. Luijendijk RW, Hop WC, van den Tol MP, et al. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. *N Eng J Med* 2000;343:392-8.
11. Lichtenstein IL. Herniorrhaphy. A personal experience with 6,321 cases. *Am J Surg* 1987;153:553-9.
12. Taylor SG, O' Dwier PJ. Chronic groin sepsis following tension-free inguinal hernioplasty. *Br J Surg* 1999;86:562-5.
13. Gilbert AI, Felton LL. Infection in inguinal hernia repair: considering biomaterials and antibiotics. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:126-30.



# Bebeklerde Beslenme Şeklinin Büyüme Üzerine Etkileri

## Effects of Nutrition Types on Growth in Infants

Merve Yıldırım, Kamil Şahin, Murat Elevli, H. Nilgün Selçuk Duru, Mahmut Çivilibal

Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Anne sütü ile beslenme, ideal fiziksel, zihinsel ve davranışsal gelişimi sağlamakta, bulaşıcı ve kronik hastalıklardan korumaktadır. Bu çalışmada, bebeklerin ilk altı aydaki beslenme şekillerinin büyüme üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** İlçemizdeki bir aile sağlığı merkezine başvuran 0-6 ay arası bebeklerin tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Beslenme şekillerine göre sadece anne sütü (grup AS, n=63), sadece formül mama (grup FM, n=30) ve anne sütü ile birlikte formül mama (grup AF, n=38) alan bebekler olarak üç grupta incelendi. Bebeklerin yaşa göre ağırlık, boy ve baş çevreleri; doğumda, 1., 2., 3., 4. ve 6. aylarda ölçüldü ve gruplara göre değerlendirildi.

**Bulgular:** Anne sütüyle beslenen grupta normal doğum oranı (%41,3), formüle ile beslenen gruptan (%31,6) daha yüksekti. Bebeklerin altı aylık takibinde; sadece anne sütü alanların 1., 2. ve 3. aylardaki kilo artışları, 2. aydaki boy artışları ve 1., 2. ve 3. aylardaki baş çevresi büyümeleri diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Karışık beslenen bebeklerde ise; boy artışı 4. ve 6. aylarda diğer gruplardan daha yüksekti ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Anne sütüyle beslenen bebekler formüle ile beslenen bebeklere göre ilk aylarda daha hızlı büyümekte, ilerleyen dönemlerde büyümeleri yavaşlamaktadır. Ancak daha sağlıklı, mental gelişimleri iyi ve obeziteden korunarak büyümektedirler. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 199-203*)

**Anahtar Sözcükler:** Anne sütü, formül mama, beslenme, büyüme, süt çocuğu

### Abstract

**Aim:** Breastfeeding ensures ideal physical, intellectual and behavioral development of infants, and also protects them against infections and chronic diseases. In this study, we aimed to evaluate the impact of feeding patterns on physical growth and mental development of infants in the first 6 months of life.

**Methods:** In this study, we retrospectively analyzed medical files of infants aged between 0 and 6 months who were referred to a provincial family health center. According to their feeding patterns, they were divided into 3 groups as only breastfed group (group AS, n=63), only formula-fed group (group FM, n=30), and the group of infants fed with both breast milk, and baby formulas (group AF, n=63). Weight, height and head circumferences of the infants were measured at birth, and at postnatal months 1., 2., 3., 4., and 6. and were evaluated for each group.

**Results:** Normal birth rate was higher in the breastfed group (41.3%) when compared with the formula-fed babies (31.6%). During 6 weeks of the follow-up period, statistically significant increases were detected in body weights of the infants fed only with breast milk at months 1., 2. and 3., in body heights at month 2, and in head circumferences at months 1., 2. and 3. ( $p<0.05$ ). The increase in body height in the infants fed both with breast milk and baby formulas was higher at months 4, and 6 than those in the other groups.

**Conclusion:** Breast-fed babies grow faster than formula-fed babies within the first months of life, but later on, their growth rates slow down. However, they grow up with a healthier life and mental capabilities as well as being protected from deleterious effects of obesity. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:199-203*)

**Key Words:** Breast milk, formula milk, nutrition, growth, infant

## Giriş

Anne sütü; yeni doğanda büyüme ve gelişme için gerekli olan tüm sıvı, enerji ve besin öğelerini içeren, biyoyararlılığı yüksek, sindirimi kolay doğal bir besindir. Anne sütünün ve emzirmenin hem bebek hem de anne için başta beslenme olmak üzere, gelişimsel, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönden birçok yararı vardır (1). Ne yazık ki kadınların iş yaşamına girmesiyle, tek başına anne sütü ile beslenme süresi istenilen düzeyin altında kalmıştır (2).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 yılı raporuna göre, sadece anne sütü ile beslenme oranı 2. ayda %68,9, 3. ayda %42, 5. ayda iken %23,6 olarak tespit edilmiştir. Yirmi dört aya kadar ek besinler ile birlikte anne sütü verme oranı %20,3 bulunmuştur (3).

Büyümenin en hızlı olduğu 0-2 yaş arasında, oluşan büyüme geriliğinin iki yaş sonrasında düzeltilmesi oldukça güçtür. Bu nedenle, süt çocuğu ve küçük çocukların beslenmesiyle ilgili alışkanlıkların bu dönemde kazandırılması ve annelerin bu konuda bilinçlendirilmesi gerekmektedir (4).

Çalışmamızın amacı; yaşamın ilk 6 ayındaki beslenme şeklinin bebeklerin büyümesi üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

## Yöntemler

Çalışmamızda, İstanbul ili Fatih ilçesinde bulunan Hekimoğlu Ali Paşa Aile Sağlığı Merkezine Şubat 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında getirilen bebeklerin büyüme-gelişme çizelgelerini de içeren kayıtları geriye dönük incelendi.

Beslenme şekillerine göre; sadece anne sütü (grup AS, n=63), sadece formül mama (grup FM, n=30) ve anne sütü ile birlikte formül mama (grup AF, n=38) alan bebekler olarak üç gruba ayrıldı. Bu bebeklerin yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre baş çevresi; doğumda 1., 2., 3., 4. ve 6. aylardaki ölçümleri kaydedildi.

Preterm doğanlar, 6. ayını doldurmamış, çeşitli nedenlerle takipleri yarım kalmış ve konjenital ve/veya kronik hastalığı olanlar ile beslenme şekli net olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tartı ölçümü, bebeğin bütün kıyafetleri ve bezi çıkarılıp, dijital bebek terazisine yatırılarak yapıldı. Bebeklerin boyları, uygun boy ölçüm aleti ile yatay pozisyonda,

okspital çıkıntısı yere gelecek ve tepe kısmının ölçüm aletinin yüksek tahta kısmına değecek ve bakış doğrultusu zemin ile 90 derece açı yapacak ve omuzlar yere değecek şekilde yerleştirildikten sonra hareketli ayak tahtası ayaklar 90 derece dorsofleksiyonda iken ayak tabanına sıkıca bastırılarak ölçülmüştür. Ayak tahtasının hizasındaki rakam çocuğun boyu olarak kaydedilmiştir.

Baş çevresi ölçümü, esnemeyen bir mezura ile alında kaşların üzerinden ve oksipital bölgenin en çıkık bölgesinden (protuberensia oksipitalis eksterna) geçirilerek, baş sabit tutularak yapılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Bağımsız, ikiden çok gruplar arası karşılaştırmaları sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında One-Way ANOVA, sağlamadığında Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Tukey, non parametrik testte Man Whitney-U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 27 kız, 36 erkek anne sütü ile beslenen 63 bebek, 16 kız, 14 erkek formül mama ile beslenen 30 bebek, 18 kız 20 erkek karışık beslenen 38 bebek alındı. Üç grupta yer alan bebeklerin cinsiyetleri benzerdi ( $p=0,634$ ), doğum şekilleri anlamlı olarak farklıydı ( $p < 0,001$  Tablo 1). Anne sütü ile beslenen grupta normal doğum oranı, formül mama ile beslenen grupta bilinmeyen oranı, karışık beslenen grupta sezeryan oranındaki yükseklik dikkat çekiciydi.

Doğumdaki boy, tartı ve baş çevresi üç gruptaki bebeklerde benzer iken; 1., 2. ve 3. aylarda ölçülen tartı ve baş çevreleri ile 2. aydaki boy ortalamalarında anlamlı farklıklar saptandı (Tablo 2).

Anne sütü ile beslenenlerin formül mama ile beslenenlere göre tartı ve baş çevresi 1., 2., 3. aylarda, boy ölçümü ise 2. ayda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Anne sütü ile beslenen bebeklerin karışık beslenen bebeklere göre

**Tablo 1. Çalışma gruplarının cinsiyet ve doğum şekline göre sınıflandırılması**

|             |              | Anne sütü<br>n (%) | Formül mama<br>n (%) | Karışık beslenenler<br>n (%) | p      |
|-------------|--------------|--------------------|----------------------|------------------------------|--------|
| Cinsiyet    | Kız          | 27 (42,9)          | 16 (53,3)            | 18 (47,4)                    | 0,634  |
|             | Erkek        | 36 (57,1)          | 14 (46,7)            | 20 (52,6)                    |        |
| Doğum şekli | Normal doğum | 26 (41,3)          | 8 (26,7)             | 12 (31,6)                    | <0,001 |
|             | Sezeryan     | 32 (50,8)          | 12 (40,0)            | 26 (68,4)                    |        |
|             | Bilinmiyor   | 5 (7,9)            | 10 (33,3)            | 0 (0,0)                      |        |

tartı 1., 2., 3. aylarda ve baş çevresi 2. ayda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 3).

Beslenme gruplarında büyüme artış ortalamaları, ağırlık 0-1 ay arasında, boy 4-6. ay arasında, baş çevresi 0-1., 2. ve 3., 3. ve 4., 4. ve 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (sırası ile  $p=0,001$ ,  $p=0,015$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,018$ ,  $p=0,016$  Tablo 4).

### Tartışma

Beslenme şekli, yaşamın ilk yıllarında büyüme üzerine, yaşamın ilerleyen yıllarında ise morbidite ve mortalite üzerine etkilidir. Anne sütü başta gastrointestinal, merkezi

sinir ve solunum sistemleri olmak üzere birçok sistemin gelişimini sağlayan büyüme faktörleri içerir. Bebeklerin beslenmesinde anne sütü altın standart olmasına rağmen, çeşitli sebeplerle formül mamalar verilmektedir.

Anne sütü ve formül mama ile beslenen bebeklerin büyüme özelliklerinin birbirinden farklı olacağı fikrinden hareketle yaptığımız çalışmada, anne sütü ile beslenen grubun tartı alımının 1., 2. ve 3. ayda sadece formül mama ve karışık tipte beslenen grubun tartı alımından fazla olduğunu saptadık. Sonraki aylarda ise 3 grup arasında tartı alımında anlamlı farklılık yoktu. Ülkemizden Donma ve ark. (5) ile Öztürk ve ark. (6) çalışmalarında, anne sütü

**Tablo 2. Çalışma gruplarının tartı, boy ve baş çevrelerinin karşılaştırılması**

|             |       | Anne sütü     | Formül mama   | Karışık beslenenler | p      |
|-------------|-------|---------------|---------------|---------------------|--------|
| Kilo        | Doğum | 3341,3±323,7  | 3192,5±307,2  | 3204,7±433,5        | 0,077  |
|             | 1. Ay | 4497,1±452,4  | 4140,8±606,6* | 4066,6±511,9*       | <0,001 |
|             | 2. Ay | 5767,8±669,4  | 5287,0±636,4* | 5216,1±661,7*       | <0,001 |
|             | 3. Ay | 6495,7±775,6  | 6041,8±698,6* | 6017,4±750,6*       | 0,002  |
|             | 4. Ay | 7159,8±890,3  | 6865,7±850,4  | 6763,6±838,0        | 0,064  |
|             | 6. Ay | 8124,4±1088,0 | 7968,0±987,4  | 7874,7±972,9        | 0,659  |
| Boy         | Doğum | 50,5±1,9      | 49,8±1,1      | 50,0±2,2            | 0,220  |
|             | 1. Ay | 54,4±1,9      | 53,7±1,6      | 53,5±2,1            | 0,069  |
|             | 2. Ay | 58,7±2,2      | 57,4±1,9*     | 57,7±2,1            | 0,012  |
|             | 3. Ay | 61,5±2,1      | 60,9±2,5      | 60,8±2,2            | 0,231  |
|             | 4. Ay | 64,7±2,4      | 64,1±2,9      | 63,9±2,2            | 0,584  |
|             | 6. Ay | 68,2±2,4      | 68,2±2,9      | 68,2±2,4            | 0,913  |
| Baş çevresi | Doğum | 34,5±1,1      | 34,6±0,6      | 34,8±1,0            | 0,552  |
|             | 1. Ay | 37,0±1,2      | 36,3±0,8*     | 36,5±1,1            | 0,007  |
|             | 2. Ay | 39,1±1,0      | 38,4±1,1*     | 38,6±1,4*           | 0,005  |
|             | 3. Ay | 40,5±1,0      | 39,6±1,1*     | 40,3±1,3            | 0,005  |
|             | 4. Ay | 41,8±1,0      | 41,3±1,1      | 41,7±1,1            | 0,220  |
|             | 6. Ay | 43,3±1,0      | 43,3±1,5      | 43,4±1,2            | 0,932  |

\*Anne sütünden farklı

**Tablo 3. Beslenme gruplarına göre fark saptanan büyüme parametrelerinin alt grup analizleri**

|             |       | Anne sütü vs. Formül mama | Anne sütü vs. Karışık beslenme | Formül mama vs. Karışık beslenme |
|-------------|-------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|             |       | p                         | p                              | p                                |
| Kilo        | 1. ay | 0,006                     | <0,001                         | 0,821                            |
|             | 2. ay | 0,004                     | <0,001                         | 0,899                            |
|             | 3. ay | 0,020                     | 0,007                          | 0,990                            |
| Boy         | 2. ay | 0,007                     | 0,035                          | 0,503                            |
| Baş çevresi | 1. ay | 0,003                     | 0,041                          | 0,424                            |
|             | 2. ay | 0,005                     | 0,011                          | 0,646                            |
|             | 3. ay | 0,001                     | 0,424                          | 0,040                            |

**Tablo 4. Beslenme şekillerine göre tartı, boy, baş çevresi artışları**

|   | Artış zamanı | Anne sütü | Formül mama | Karışık beslenenler | p                   |
|---|--------------|-----------|-------------|---------------------|---------------------|
| Tartı (gr)  | 0-1 Ay       | 1156±349  | 948±507     | 862±345             | <0,001 <sup>1</sup> |
|   | 1-2 Ay       | 1271±437  | 1146±512    | 1149±339            | 0,296               |
|   | 2-3 Ay       | 728±300   | 755±276     | 801±322             | 0,587               |
|   | 3-4 Ay       | 664±312   | 824±500     | 746±285             | 0,249               |
|   | 4-6 Ay       | 965±411   | 1102±393    | 1111±364            | 0,096               |
| Boy (cm)  | 0-1 Ay       | 3,9±1,9   | 3,9±1,1     | 3,4±1,2             | 0,441               |
|   | 1-2 Ay       | 4,3±1,6   | 3,7±1,4     | 4,2±1,5             | 0,209               |
|   | 2-3 Ay       | 2,9±1,4   | 3,5±1,5     | 3,1±1,3             | 0,100               |
|   | 3-4 Ay       | 3,1±1,8   | 3,2±1,5     | 3,2±1,2             | 0,709               |
|   | 4-6 Ay       | 3,5±1,4   | 4,1±1,1     | 4,3±1,3             | 0,0152              |
| Baş çevresi (cm)  | 0-1 Ay       | 2,5±1,2   | 1,6±0,7     | 1,7±0,7             | <0,001 <sup>1</sup> |
|   | 1-2 Ay       | 2,2±0,8   | 2,2±1,1     | 2,1±1,0             | 0,883               |
|   | 2-3 Ay       | 1,4±0,5   | 1,2±0,6     | 1,7±0,7             | 0,002 <sup>2</sup>  |
|   | 3-4 Ay       | 1,3±0,7   | 1,7±0,7     | 1,4±0,7             | 0,018 <sup>3</sup>  |
|   | 4-6 Ay       | 1,5±0,6   | 1,9±0,7     | 1,7±0,6             | 0,016 <sup>3</sup>  |
| 1- Anne sütü ile karışık ve formüle ile beslenenler-iki karşılaştırma değeri aynı |              |           |             |                     |                     |
| 2- Karışık ile anne sütü ile beslenenler  |              |           |             |                     |                     |
| 3- Formül mama ile anne sütü beslenenler  |              |           |             |                     |                     |

alan bebeklerin ilk üç ayda daha fazla kilo aldıklarını, daha sonraki üç ayda ise bizim çalışmamızdan farklı olarak formül mama ile beslenen bebeklerin daha fazla kilo aldıklarını bulmuşlardır.

İtalya'dan Agostoni ve ark.'nın (7) 73 anne sütü ve 65 formüle mama ile beslenen bebekte büyüme özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada, ilk iki ay anne sütü ile beslenen bebeklerin formüle mama ile beslenen bebeklerden daha fazla kilo aldığı bulunmuştur. Bu üç çalışma ve bizim çalışmamızın aksine He ve ark. (8) kilo alımında ilk dört ayda anne sütü ve mama ile beslenen bebekler arasında farklılığın olmadığını; 5. ve 6. ayda ise formüle mama ile beslenen bebeklerin anne sütü ile beslenen bebeklere göre daha fazla tartı aldıklarını bildirmişlerdir.

Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth (DARLING) çalışma grubu tarafından 1992 yılında yapılan çalışmada anne sütü ve formüle mama ile beslenen bebeklerin ilk üç ayda kilo artışları aynı olmasına rağmen, 3. aydan 12. aya kadar olan üçer aylık dilimlerde formül mama ile beslenen bebeklerin, anne sütü ile beslenen bebeklerden daha fazla kilo aldığı bulunmuştur (9).

Bebeklerimiz boy uzaması açısından değerlendirildiğinde; sadece anne sütü alan bebeklerin 2. aydaki boy uzamasının, formül mama alan bebeklerinkine göre anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak diğer aylarda gruplar arasında boy uzaması açısından farklılık olmadığı belirlendi.

Agostoni ve ark. (7) özellikle ilk 2 ay anne sütü ile beslenen bebeklerin boylarının, formüle mama ile beslenen

bebeklerden daha çok uzadığını saptamışlardır. İkinci aydan sonra ise formüle mama ile beslenen bebeklerde boy artışlarının anne sütü ile beslenen bebeklere göre daha hızlı olduğunu ve birinci yılın sonunda formüle mama ile beslenen bebeklerin istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan düzeyde daha uzun olduklarını belirlemişlerdir.

National Center for Health Statics (NHCS) kaynakları dikkate alınarak incelendiğinde formüle mama ile beslenen erkek bebeklerin ilk 12 ay ortalamasının (50. Percentil) üstünde seyrettiği, anne sütü ile beslenenlerin ise 8. aydan itibaren ortalama değer (50. Persantil) altına düştüğü saptanmıştır. Kızlarda ise anne sütü ile beslenen bebeklerin kilosu 12. ayda 25. persantilin altına düşerken, formüle mama ile beslenen bebeklerin kilosunun 50. persantilin üzerinde olduğu gösterilmiştir. İlk bir yıldaki kümülatif kilo artışına bakıldığında ise anne sütü ile beslenen bebeklerin formüle mama ile beslenen bebeklere göre 650 gram daha zayıf olduğu saptanmıştır (9).

Bazı çalışmalarda ise anne sütü ve formüle mama ile beslenen bebekler arasında boy uzaması açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (10-13).

Çalışmamızda baş çevresi büyümesi sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde diğer gruplardaki bebeklere göre ilk 3 ayda daha hızlı olduğu saptandı. Donma ve ark. (5), sadece ilk aydaki baş çevresi büyümesinin anne sütü alan grupta daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Agostoni ve ark. (7) ile DARLING grubunun (9) çalışmasında baş çevresi büyüme hızı açısından anlamlı farklılık yoktu.

Hayatın ilk üç ayındaki anne sütü ile beslenen bebeklerin hem beslenme sayısının hem de beslenme süresinin formüle mama ile beslenen bebeklerden fazla olması, 3. aydaki antropometrik ölçüm farklarını açıklayabilir. Günlük beslenme sayısı ve süresi arasındaki fark ise, bebeklerin farklı beslenme şekillerine verdikleri farklı hormonal yanıtların bir sonucu olabileceği gibi, anne sütü ile beslenen bebeklerin gastrik boşalma zamanının mama ile beslenen bebeklerden daha kısa olması dolayısıyla daha sık acıkmaları ile de ilişkilendirilebilir (14,15).

Anne sütü ile beslenen bebeklerin çoğuna 3. aydan sonra büyüme hızları azaldığı için gereksiz formüle mama veya erken ek gıda başlandığı bilinmektedir. Bu yaklaşım anne sütünün azalmasına hatta kesilmesine sebep olmaktadır. Bu yanlışın önlenmesi için bazı ülkelerde anne sütü ile beslenen bebekler için farklı büyüme eğrileri oluşturulmakta ve izlemde bu özel eğriler kullanılmaktadır (16).

### Sonuç

Anne sütü ile beslenen bebekler formüle mama ile beslenen bebeklere göre ilk aylarda daha hızlı büyümekte, ilerleyen dönemde ise büyümeleri yavaşlamaktadır. Ancak anne sütü ile beslenen bebekler daha sağlıklı çocuklardır, daha iyi mental ve fiziksel gelişim göstermektedirler. Anne sütü ile beslenenlerin daha az tartı alması yaşamın ileri dönemlerinde gelişebilecek olan obeziteden ve obezitenin getireceği sorunlardan da korumaktadır. Bu çalışma yaşamın ilk 6 ayında sadece anne sütü ile beslenmenin öneminin bir kez daha vurgulanmasını sağlaması açısından önemlidir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Etik kurulundan onay alınmıştır, **Hasta Onayı:** Retrospektif dosya tarama çalışması olduğu için, tüm hastalara ulaşılamadığından alınmamıştır, **Konsept:** Merve Yıldırım, Murat Elevli, **Dizayn:** Merve Yıldırım, Murat Elevli, Kamil Şahin, **Veri Toplama veya İşleme:** Merve Yıldırım, Analiz veya **Yorumlama:** Merve Yıldırım, Murat Elevli, Mahmut Çivilibal, H. Nilgün Selçuk Duru, **Literatür Arama:** Merve Yıldırım, **Yazan:** Kamil Şahin, Murat Elevli, Mahmut Çivilibal, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Samur G. Anne Sütü. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı, 1. Baskı, Klasmat matbaacılık, Ankara 2008. p.13-20.
2. İ.Ü Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003. p.137.
3. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA2008-AnaRapor.pdf> In; (Erişim tarihi:26.07.2014).
4. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı. <http://www.beslenme.gov.tr>.
5. Donma MM, Donma O. Infant feeding and growth: a study on Turkish infants from birth to 6 months. *Pediatr Int* 1999;41:542-8.
6. Öztürk Y, Yiş U, Büyükgebiz B. Erken süt çocukluğu döneminde beslenmenin büyüme ve dışkılama özellikleri üzerine etkisi. *DEÜ Tıp Fak Derg* 2007;21:25-33.
7. Agostoni C, Grandi F, Gianni ML, et al. Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study. *Arch Dis Child* 1999;81:395-9.
8. He M, Mei J, Jiang Z, et al. Growth of infants during the first 18 months of life in urban and rural areas of southern China. *J Paediatr Child Health* 2001;37:456-64.
9. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lönnerdal B. Growth of breast-fed and formula-fed infants from 0 to 18 months: the DARLING study. *Pediatrics* 1992;89:1035-41.
10. Harrison GG, Graver EJ, Vargas M, Churella H, Paule C. Growth and adiposity of term infants fed whey- predominant or casein- predominant formula or human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:739-47.
11. Innis SM, Austad N, Siegman JS. Blood lipid docosahexaenoic and arachidonic acid in term gestation infants fed formulas with high docosahexaenoic acid, low eicosapentaenoic acid fish oil. *Lipids* 1996;31:617-25.
12. Volz VR, Book LS, Churella HR. Growth and plasma amino acid concentrations in term infants fed either whey-predominant Formula or human milk. *J Pediatr* 1983;102:27-31.
13. Giovannini M, Agostini C, Flocchi A, Bellu R Trojan S, Riva E. Antigen-reduced infant formulas versus human milk : growth and metabolic parameters in the first 6 months of life. *J Am Coll Nutr* 1994;13:357-63.
14. Cavell B. Gastric emptying in infants fed human milk or infant formula. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:639-41.
15. Lucas A, Boyes S, Bloom Sr, Ansley-Green A. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: differences between breast and cow's milk Formula feeding. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:195-200.
16. Fry T. The new "Breast from birth" growth charts. An updated version of the paper given at the primary care conference and exhibition, May 2003. *J Fam Health Care* 2003;13:124-6.





# Mavi Kod Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Code Blue Implementation Outcomes

Bengü Özütürk, Nalan Muhammedoğlu, Emel Dal, Berna Çalışkan\*

Arnavutköy Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

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

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma, Mavi Kod uygulamasının önemini vurgulamak ve bu konudaki eksikliklerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

**Yöntemler:** Ocak 2012-Ocak 2014 tarihleri arasında Mavi Kod çağrısı verilen 225 hastanın verileri, etik kurul onayı alındıktan sonra geriye dönük olarak analiz edildi. Yaş, cinsiyet, çağrının verildiği tarih ve saat, çağrı yapan birim, ekibin ulaşma süresi, çağrının doğruluğu, tanımlanan olası nedenler ve uygulama sonuçları araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmada toplam 225 hasta değerlendirmeye alındı, bunların 149'u (%66,2) erkek, 76'sı (%33,8) kadın, yaş ortalaması 54,1 olarak saptandı. Mavi Kod bildirimlerinin 142'sinin (%67,2) mesai dışı saatlerde ve en çok acil servis biriminden yapıldığı tespit edildi. Ekibin hastaya ulaştığı zaman 1,10 dakikaydı. Mavi Kod uygulaması sonucunda çağrı verilen hastaların 137'sinde (%60,8) spontan dolaşım sağlandığı, 88'inin (%39,1) eksitus olduğu belirlendi. En sık tanımlanan olası nedenler kardiyak kökenliydi.

**Sonuç:** Bu çalışma göstermiştir ki, hastanelerde etkin ve hedeflenen sürede profesyonel bir ekiple Mavi Kod uygulaması; sağkalım oranını arttırmaktadır. Bu nedenle günümüzde Mavi Kod uygulamasının eğitilmiş bir ekip tarafından gerçekleştirilmesinin hastanelerde vazgeçilmez bir standart olduğu kanaatindeyiz. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 204-8*)

**Anahtar Sözcükler:** Mavi Kod, sağkalım, eğitim

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to emphasize the importance of Code Blue implementation and to determine deficiencies in this regard.

**Methods:** After obtaining the ethics committee approval, 225 patient's code blue call data between 2012 and 2014 January were retrospectively analyzed. Age and gender of the patients, date and time of the call and the clinics giving Code Blue, the time needed for the Code Blue team to arrive, the rates of false Code Blue calls, reasons for Code Blue calls and patient outcomes were investigated.

**Results:** A total of 225 patients (149 male, 76 female) were evaluated in the study. The mean age of the patients was 54.1 years. 142 (67.2%) Code Blue calls occurred after hours and by emergency unit. The mean time for the Code Blue team to arrive was 1.10 minutes. Spontaneous circulation was provided in 137 patients (60.8%); 88 (39.1%) died. The most commonly identified possible causes were of cardiac origin.

**Conclusion:** This study showed that Code Blue implementation with a professional team within an efficient and targeted time increase the survival rate. Therefore, we conclude that the application of Code Blue carried out by a trained team is an essential standard in hospitals. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:204-8*)

**Key Words:** Code Blue, survival, education

## Giriş

Mavi Kod; tüm dünyada aynı acil durum için aynı rengin kullanıldığı tek renkli koddur (1). Acil tıbbi müdahaleye ihtiyaç duyan hastalar, hasta yakınları ve tüm hastane personeline en kısa sürede müdahale edilmesini sağlayan acil durum yönetim aracıdır. Genellikle, oluşturulan bir çağrı sistemi aracılığıyla sağlık çalışanı tarafından verilen kod ile belirlenmiş sorumlu ekibin hastaya müdahaleyi başlatma, gerçekleştirme ve sonlandırma amaçlı organizasyon temelli bir sistem olarak ifade edilmektedir. Başka bir ifadeyle, temel yaşam desteği sürecinin güvence altına alınma sürecidir. Hastanın yaşamsal fonksiyonlarının geriye dönüşü mümkün olmayacak şekilde zarar görmemesi amacıyla uzman müdahalesi için sadece 2-5 dakikalık süre bulunur. Uygulama süreci dahilinde yaşam riski açısından birçok unsur ve detay bulunduğundan oluşabilecek hata ve gecikmeler ciddi risk teşkil etmektedir.

Mavi Kod ekibi; hastanede kardiopulmoner resüsitasyon (KPR) konusunda deneyimli ve eğitilmiş uzman hekim ve hemşirelerden oluşan müdahale ekibidir. Mavi Kod uygulaması ilk olarak Amerika Birleşik Devletlerinde Kansas Bethany Tıp merkezinde kullanılmaya başlanmıştır (1). Ülkemizde ise profesyonel anlamda yaygın olarak kullanılması 2008 yılında yürürlüğe giren "Sağlıkta Performans ve Kalite Yönergesi Hizmet Kalite Standartları" ile başlamış, 2009 yılında Sağlık Bakanlığı'nca yapılan resmi bir tebliğ ve 2011 yılında yayınlanan "Hasta ve Çalışan Güvenliği Yönetmeliği"ne göre hastanelerde uygulanması zorunlu hale getirilmiştir (2).

Ulusal terminolojinin gelişimi ve uygulamanın genelleşmesi amacıyla Sağlık Bakanlığınca "2222" no'lu telefon aktivasyon çağrı sisteminin kullanılması uygun görülmüştür.

Uygulama süreci genellikle profesyonel bir ekibin oluşturulmasını, hazır durumda tutulmasını, teknolojik çağrı sistemini, ekibin hastaya ulaşıncaya kadar yapılacak ön hazırlıkları ve tedbirleri, ulaşma zamanını, hazır ekipmanı, etkin bir müdahaleyi, müdahale sonrası yönetimi ve kayıtları kapsamaktadır (3).

Bu çalışma hastanemizde uygulanan Mavi Kod bildirimleri ve uygulamalarını irdelemek, uygulamayı etkileyen faktörleri belirlemek, etkinliğini göstermek, önemini vurgulamak ve uygulama neticesinde sonuçların irdelenmesi amacıyla gerçekleştirildi.

## Yöntemler

Bu çalışma 250 yataklı Sağlık Bakanlığı Arnavutköy Devlet hastanesinde, aktif olarak 2011 yılından itibaren uygulanmakta olan Mavi Kod sisteminde Ocak 2012-2014 tarihleri arasında tutulan Mavi Kod Bildirim Formlarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Hastanemizde Mavi Kod uygulaması çağrı sistemi olarak 2222 no'lu anons aktivasyonu şeklinde olmaktadır. Mavi Kod Bildirim

Formlarından elde edilen bilgiler; olayın tarihi ve saati, hastanın yaşı, cinsiyeti, çağrının verildiği birim, çağrının verildiği saat, ekibin ulaşma zamanı, KPR'ye başlama ve sonlandırma zamanı, başlangıç kardiyak ritmi, olası nedenler ve uygulama sonuçları gibi verileri içermektedir. Araştırmada toplanan veriler SPSS (Statistical Package for Social Science) 17,0 paket programı kullanılarak oluşturulan veri tabanına kaydedilmiş, verilerin analizi de aynı program kullanılarak yapılmıştır. Analizde frekanslar, yüzdeler ve ortalamalar kullanılmıştır. Bu çalışmada ameliyathane ve yoğun bakım ünitesi, sürekli anestezi uzmanı bulunması ve hastalara direkt müdahale edebilen donanımlı hazır birimler olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. KPR uygulanmayan yanlış çağrılar ise olası nedenlerin araştırılması amacıyla çalışmadan çıkarılmamıştır. Uygulama sonrası kayıtları doğru ve eksiksiz tutulmuş formlar baz alınarak sınırlandırılmıştır.

## Bulgular

Elde edilen bulgulara göre Mavi Kod çağrısı yapılan toplam 225 bireyin 149'u (%66,2) erkek, 76'sı (%33,8) kadındır (Tablo 1). Hastaların yaş ortalaması 54,1 olup en genci 1 aylık en yaşlısı 97 yaşındadır. Mavi Kod çağrılarının verildiği saatler incelendiğinde mesai dışı saatler %62,7 oranla daha fazladır (Tablo 1). Yirmi dört saatlik dağılıma bakıldığında 16:00-17:00 ve 22:00-23:00 saatleri arasında en yüksek orandadır. Mavi Kod ekibinin hastaya ortalama ulaşma zamanı 1,10 dakikadır. Hastaların %97,4'üne 3 dakikadan daha kısa bir süre içinde ulaşılmıştır (Grafik 1). Verilen çağrılarının 208'i (%92,4) acil servisten, 13'ü (%5,8)

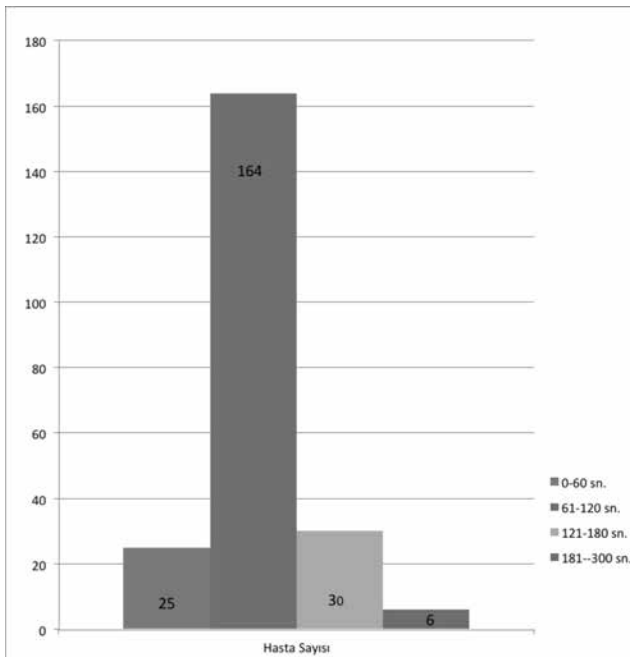
**Tablo 1. Mavi Kod çağrılarının demografik verileri**

|  |               |
|--|---------------|
| Mavi Kod çağrısı                           | 225           |
| Yaş (yıl)                                  | 51,4 (0,1-97) |
| Cinsiyet                                   |               |
| Kadın                                      | 76 (%33,8)    |
| Erkek                                      | 149 (%66,2)   |
| Mavi Kod çağrısının verildiği zaman dilimi |               |
| Mesai içi                                  | 142 (%62,7)   |
| Mesai dışı                                 | 73 (%37,3)    |
| Mavi Kod çağrısı verilen birim             |               |
| Acil servis                                | 208 (%92,4)   |
| Yataklı servis                             | 13 (%5,8)     |
| Poliklinik                                 | 2 (%0,9)      |
| Radyoloji                                  | 2 (%0,9)      |

yataklı servislerden, 2'si (%0,9) poliklinik birimlerinden ve 2'si (%0,9) radyoloji biriminden verilmiştir (Tablo 1). Mavi Kod çağrılarının 183'ünün (%81,3) doğru, 42'sinin (%18,7) yanlış çağrı olduğu saptanmıştır. Mavi Kod çağrısı verilen hastalarda ilk değerlendirme sonucunda elde edilen bulgulara göre olası nedenler belirlenmiştir. En sık tanımlanan olası neden %32,4 oranla kardiyak kökenli nedenlerdir (Tablo 2). Kardiyak arrest durumunda Mavi Kod çağrısı verilen toplam 134 hastanın 87'si (%65) erkek, 47'si (%35) kadın olarak saptanmıştır. Mavi Kod çağrısı verilen toplam 225 hastanın 88'i (%39) yaşamını kaybetmiş, 22'si (%9,7) acil müşahede ünitesinde gözlem altına alınmış, 93'ü (%41,3) dış merkeze, 19'u (%8,4) hastane içinde bulunan yoğun bakım ünitesine, 2'si (%0,8) yataklı servise transfer edilmiş ve 1 (%0,4) hasta acil cerrahi operasyona alınmıştır (Tablo 3).

### Tartışma

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından hastanelerde uygulanması zorunlu hale getirilen Mavi Kod uygulaması hasta yaşam riski ve güvenliği açısından önemli bir standarttır. Ayrıca günümüzde bu uygulama hastanelerin hizmet kalite standartlarının değerlendirilmesinde önemli bir ölçüt haline gelmiştir. Hastane içi gelişen arrestlerde erkek/kadın oranları karşılaştırıldığında literatürde erkek oranları %56-69,9 arasında değişirken, kadınlarda bu oranlar %30,2-43,1 arasında değişmektedir (4,5). Kardiyak arrest oranlarının kadınlarda daha az görülmesi, kadınlarda miyokard enfarktüsü, anjina pectoris gibi koroner problemlerin daha az sıklıkla görülmesinden



**Grafik 1.** Mavi Kod ekibinin ulaşma zamanı

kaynaklanabilir (5,6). Hastanemizdeki değerlendirme sonucunda ise kardiyak arrest durumunda iken Mavi Kod çağrısı verilen 134 hastanın 87'si (%65) erkek, 47'si (%35) kadın olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki erkek/kadın oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur (4,7,8). Erişkin kardiyak arrestlerinin %60'tan fazlasının koroner kalp

**Tablo 2. Olası nedenler**

|                          | n  | %    |
|--------------------------|----|------|
| Kardiyak                 | 73 | 32,4 |
| Bilinmeyen nedenler      | 58 | 25,8 |
| Solunum depresyonu       | 32 | 14,2 |
| Travma, kaza             | 24 | 10,7 |
| Kanser                   | 9  | 4,0  |
| Serebrovasküler hastalık | 6  | 2,7  |
| Epilepsi                 | 3  | 1,3  |
| Konversiyon              | 3  | 1,3  |
| Kafa travması            | 3  | 1,3  |
| Metabolik nedenler       | 3  | 1,3  |
| Suda boğulma             | 2  | 0,9  |
| Hipovolemik şok          | 2  | 0,9  |
| Ateşli silah yaralanması | 1  | 0,4  |
| CO intoksikasyonu        | 1  | 0,4  |
| Uyuşturucu madde         | 1  | 0,4  |
| İlaç intoksikasyonu      | 1  | 0,4  |
| Elektrik çarpması        | 1  | 0,4  |
| Hipotansiyon             | 1  | 0,4  |
| Darp                     | 1  | 0,4  |

**Tablo 3. Mavi Kod uygulamalarının sonuçları**

|                          | n  | %    |
|--------------------------|----|------|
| Eksitus                  | 88 | 39,1 |
| Dış sevk                 | 93 | 41   |
| Acil müşahede/Gözlem     | 22 | 9,7  |
| Yoğun bakıma transfer    | 19 | 8,4  |
| Yataklı servise transfer | 2  | 0,8  |
| Acil cerrahi operasyon   | 1  | 0,4  |

**Tablo 4. Ülkemizdeki Mavi Kod ile ilgili çalışmaların sonuçları**

| Yazarlar  | Sayı | Ortalama ulaşma süresi (dk.) | Sonuç   |          |
|---|------|------------------------------|---------|----------|
|   |      |                              | Eksitus | Sağkalım |
| Koltka ve ark. (2008), Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                              | 610  | 4,02                         | %66     | %34      |
| Canural ve ark. (2009), Denizli Devlet Hastanesi  | 23   | 8                            | ?       | ?        |
| Bal ve ark. (2010), Giresun Devlet Hastanesi  | 137  | 2,17                         | %33     | %67      |
| Mehel ve ark. (2010), Çarşamba Devlet Hastanesi   | 164  | 1,34                         | %38     | %62      |
| Yılmaz ve ark. (2011), Süreyyapaşa Göğüs ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi | 65   | 1,81                         | %5      | %95      |
| Murat ve ark. (2012), Malatya Devlet Hastanesi  | 180  | 2,72                         | %53     | %47      |
| Özütürk ve ark. (2014), Arnavutköy Devlet Hastanesi                                       | 225  | 1,10                         | %39     | %61      |

hastalığına bağlı olduğu ve başarılı KPR şansının deneyimli ellerde diğer arrest nedenlerine göre daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğu zaman KPR işlemi daha da önem kazanmaktadır (9). Çalışmamızda Mavi Kod verilen hastalarda en sık tanımlanan olası neden %32,4 oranla kardiyak kökenli nedenlerdir. Ayrıca kardiyak arrest durumunda iken Mavi Kod çağrısı verilen 134 hastanın 75'inde (%55,9) müdahale sonrasında spontan dolaşım sağlanmıştır. Bu da hastanelerde Mavi Kod sisteminin gerekliliği ve etkinliğinin önemli bir göstergesidir.

Çalışmada değerlendirilen Mavi Kod çağrılarının %62,7 gibi yüksek bir oranda mesai saatleri dışında gerçekleştiği saptanmıştır. Bu da uygulamanın 24 saat süreklilikle devam etmesinin önemine işaret etmektedir. Hastanemizde mesai içi saatlerde branş hekimi, hemşire ve profesyonel sağlık personeli sayısı mesai dışı saatlere göre belirgin olarak fazladır. Bu da hastaların yaşamsal bulgularında gelişebilecek bir bozulmanın ilgili personel tarafından fark edilmesine, ilgili branş uzmanı ile konsulte edilmesine ve önlenebilir sebeplerin önceden tespit edilerek erken müdahalesine imkan sağlamaktadır. Genel durumu hızla kötüleşen hastayı önceden fark edebilmek, hatta arresti önleyerek sağkalım oranını arttırmak için en hızlı ve en etkin yöntem henüz bulunamamıştır. Ancak insan faktörüne bağlı gecikme ve hataları en aza indirmek için gerekli iyileştirmelerin yapılması, eksikliklerin saptanması ve giderilmesi önem arz etmektedir. Hastanemizde mavi kod çağrısı verilen hastalara ortalama 1,10 dakikada ulaşılmış olup, %97,4 hastaya 3 dakikanın altında ulaşılmıştır. Elde edilen sonuç ise kalite standartları bakımından bir başarı unsuru olarak değerlendirilmiştir. Bu da Mavi Kod sisteminin hastanemizde hedeflenen süre açısından standartlara uygun ve başarılı bir şekilde uygulandığının göstergesidir. Ülkemizde yapılan benzer çalışmaların ortak sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir (10-12). 2010 yılından

önce ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda hastaya ortalama ulaşma sürelerinin hedeflenen 3 dakikanın üzerinde olduğu görülmektedir. 2010 yılından sonra yapılan çalışmalarda ise ulaşma zamanının daha kısa sürelerle indiği ve hedeflenen süreler dahilinde hastaya ulaşıldığı saptanmıştır. Bu başarıda 2009 yılında Sağlık Bakanlığı'nca yapılan resmi bir tebliğ ile Mavi Kod uygulamasının hastanelerde yaygınlaşmaya başlamasının katkısı olduğu kanaatindeyiz. Çalışmamızda 225 Mavi Kod bildirimimizin 42'si (%18) yanlış çağrı olarak tespit edilmiştir. Sonradan yanlış çağrı olduğu tespit edilen bu formlar çalışmadan çıkarılmamış ve değerlendirmeye alınmıştır. Malatya Devlet Hastanesinde yapılan bir çalışmada yanlış çağrı oranı %10 ve Çarşamba Devlet Hastanesinde yanlış çağrı oranı %4 olarak bildirilmiştir. Mavi Kod uygulamasında çağrının bilinçsiz ve yetkisiz kişiler tarafından başlatılması, teknik sorunlar gibi nedenler dolayısıyla yanlış çağrılara sık rastlanmaktadır. Mavi Kod sisteminin doğru olarak çalışması, iş gücü kaybının azaltılması ve ekibin motivasyonu sağlanabilmesi bakımından yanlış çağrı oranlarını azaltmak önemlidir. Bu nedenle Mavi Kod eğitimlerinin tüm personeli kapsayacak şekilde verilmesi gereklidir. KPR sürekli eğitim gerektiren bir işlemdir. Yapılan çalışmalar eğitimi izleyen 1-6 ay içerisinde basit bilgi-becerilerin kötüleştiğini göstermiştir (13,14). Bu konuda yayınlanan kılavuzlar da eğitimin üzerinde önemle durmaktadırlar. Bu nedenle hastane kapsamında verilecek Mavi Kod ve KPR eğitimleri önem arz etmektedir. Hastanemizde Mavi Kod ve KPR konulu eğitimler belirli aralıklarla düzenli olarak yapılmaktadır. Ancak bu konuda teorik eğitim kadar maket üzerinde uygulamalı eğitimin de iyi yapılması önemlidir. Çalışmamızda iki yıllık süreç dahilinde mavi kod verilen hastaların 88'i (%39) eksitus olmuş, hastaların 93'ü (%41) dış merkeze sevk, 19'u (%8,4) yoğun bakım ünitesine transfer, 22'si (%9,7) acil müşahede ünitesinde gözlem altına alınma, 2'si (%0,8)

yataklı servise transfer ve 1'i (%0,4) cerrahi operasyona alınma ile sonuçlandırılmıştır. Kayıtlardaki bazı eksiklikler ve hastanın mavi kod müdahale aşamasından önceki bulgularının ve sonraki takibinin kayıt altına alınmasındaki yetersizlik nedeniyle bizim çalışmamız ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da görülen önemli bir eksiklik ise dış merkeze sevk edilen veya hastane içinde başka bir birime transfer edilen hastaların uzun dönem sağkalım ve taburculuk oranlarının bilinmemesidir. Ülkemizde bu konuda hastane kalite birimlerinin yaptığı istatistiksel çalışmaların dışında az sayıda bilimsel yayın yapılmıştır. Uzun dönem sağkalım ve taburculuk oranlarının tespit edilmesi için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu araştırmalar ışığında saptanan sonuçlar, sorunlar ve eksikliklerin bu konudaki çözüm önerilerini ortaya koyacağı kanaatindeyiz. Sonuç olarak hedeflenen sürede, eğitilmiş ve profesyonel bir ekiple uygulanan başarılı bir KPR, hastaların sağkalım oranını arttırması nedeniyle hasta ve yakınları için elbette paha biçilemezdir. Bunun yanı sıra Mavi Kod uygulaması günümüzde; tıp etiği, yasal sorumluluklar ve hastane kalitesinin değerlendirilmesinde isabetli ve vazgeçilmez bir standart haline almıştır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen hastalardan retrospektif tarama çalışması olması nedeniyle bilgilendirilmiş onam formu alınmamıştır, **Konsept:** Bengü Özütürk, Nalan Muhammedoğlu, Emel Dal, **Dizayn:** Bengü Özütürk, Nalan Muhammedoğlu, Emel Dal, **Veri Toplama veya İşleme:** Bengü Özütürk, Nalan Muhammedoğlu, Emel Dal, **Analiz veya Yorumlama:** Bengü Özütürk, Nalan Muhammedoğlu, Emel Dal, Berna Çalışkan, **Literatür Arama:** Bengü Özütürk, **Yazan:** Bengü Özütürk, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. [http://tr.wikipedia.org/wiki/hastane\\_acil\\_kod\\_sistemleri](http://tr.wikipedia.org/wiki/hastane_acil_kod_sistemleri), Erişim Tarihi: 10.10.2014
2. Resmi Gazete (2011), Sağlık Bakanlığı, Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik, R.G: 06/04/2011, sayı: 27897
3. Hastane Hizmet Kalite Standartları, Sağlık Bakanlığı Performans Yönetimi Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı. Pozitif Matbaa, Ankara, 2011:36.
4. Mendes A, Carvalho F, Dias C, Granja C. In-hospital cardiac arrest: factors in the decision not to resuscitate. The impact of an organized in-hospital emergency system. Rev Port Cardiol 2009;28:131-41.
5. Oğuztürk H, Turtay MG, Tekin YK, Sarıhan E. Acil serviste gerçekleşen kardiyak arrestler ve kardiyopulmoner resüsitasyon deneyimlerimiz. Kafkas J Med Sci 2011;1:114-7.
6. Villamaria FJ, Pliego JF, Wehbe-Janek H, et al. Using simulation to Orient code blue teamsto a new hospital facility. Simul Healthc 2008;3:209-16.
7. Peberdy MA, Ornato JP, Larkin GL, et al. Survival from in-hospital cardiac arrest during nights and weekends. JAMA 2008;299:785-92.
8. Herlitz J, Bang A, Alsen B, Aune S. Characteristics and outcome among patients suffering from in hospital cardiac arrest in relation to whether the arrest took place during Office hours. Resuscitation 2002;53:127-33.
9. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the united states, 1989 to 1998. Circulation 2001;104:2158-63.
10. Bal A, Memiş R, Kılıç H, et al. Mavi kod bildirimlerinin değerlendirilmesi. II. uluslararası sağlıkta performans ve kalite kongresi bildiriler kitabı, sağlık bakanlığı, Ankara, 2010;772:608-13.
11. Mehel D, Şen M, Sakarya Ö, Dinç S. Hasta ve çalışan güvenliğinde mavi kod uygulaması. II. uluslararası sağlıkta performans ve kalite kongresi bildirileri kitabı. sağlık bakanlığı, Ankara, 2010;772:614-6.
12. Yılmaz Taşkın F, Konaşoğlu Sözen H, Karahallı E. Mavi kod bildirimleri, süreyyapaşa göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi eğitim ve araştırma hastanesi örneği. III. uluslararası sağlıkta performans ve kalite kongresi bildirileri kitabı. sağlık bakanlığı, Ankara, 2011;869:691-7.
13. Makker R, Gray-Siracusa K, Evers M. Evaluation of advanced cardiac life support in a community teaching hospital by use of actual cardiac arrests. Heart Lung 1995;24:116-20.
14. Soysal S, Karcıoğlu Ö, Korkmaz T, Topaçoğlu H. Temel yaşam desteği eğitimi: İdeal ne kadar uzakta? JAE 2005;3:40-6.



# Tip 2 Diabetes Mellituslu Hemodiyaliz Hastalarında Diyaliz Yeterliliği ve Enflamasyonla İlişkisi

## *Adequacy of Hemodialysis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and its Relationship with Inflammation*

Gülay Yılmaz, Can Sevinç\*, Ruhan Akgün\*\*

Edirne Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Edirne, Türkiye

\*Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

\*\*Edirne Devlet Hastanesi, Hemodiyaliz Ünitesi, Edirne, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Hemodiyaliz hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Ateroskleroz ile başlayan süreç, kronik böbrek hastalığının (KBH) erken evrelerinden itibaren görülür, enflamasyonun engellenmesi tedavinin temelini oluşturur. Diyabetik hastalarda süreç daha hızlı seyredir. Çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği ile enflamasyon arasındaki ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda diyabetik hemodiyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmamızda kronik hemodiyaliz programında olan 89 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastalar diyabetik olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun Kt/V değerleri hesaplandı. C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), eritrosit dağılım hacmi (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) kaydedildi. Diyabetik olan ve olmayan hastaların Kt/V ve enflamasyon göstergeleri karşılaştırıldı ve birbirleri ile olan ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Diyabetik KBH grubunun Kt/V değeri  $1,41 \pm 0,3$ , diyabetik olmayan grubun Kt/V değeri  $1,61 \pm 0,3$  ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,003$ ). Diyabetik KBH grubunda CRP, ESH ve RDW diyabetik olmayan gruba göre yüksek olmakla beraber, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Korelasyon analizinde Kt/V ile diyaliz süresi ( $p=0,031$ ,  $r=0,231$ ) ve ferritin ( $p<0,001$ ,  $r=0,387$ ) arasında pozitif doğrusal ilişki, CRP ( $p=0,047$ ,  $r=0,418$ ) ile negatif doğrusal ilişki tespit edildi.

**Sonuç:** Diyabetik hastalarda Kt/V daha düşük bulunmuştur ve Kt/V ile enflamasyonun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tüm hastalarda, özellikle de diyabetik hastalarda, enflamasyonun ve aterosklerozun önlenmesi için diyaliz yeterliliği sağlanmalıdır. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 209-13*)

**Anahtar Sözcükler:** Hemodiyaliz yeterliliği, diabetes mellitus, enflamasyon

### Abstract

**Aim:** Cardiovascular disease is the main cause of mortality and morbidity in hemodialysis patients. This process that starts with atherosclerosis begins at the early stages of chronic kidney disease and preventing inflammation is the principal of the treatment. The process advances faster in diabetes mellitus. The relationship between inflammation and hemodialysis adequacy has been shown in recent studies. We aimed to investigate the relationship between inflammation and hemodialysis adequacy in diabetic hemodialysis patients in comparison with that in non-diabetics.

**Methods:** Files of 89 hemodialysis patients were searched in our retrospective study. Two groups were defined as diabetics and non-diabetics. Kt/V was calculated in both groups. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), red cell distribution width (RDW) and mean platelet volume were registered. Kt/V and indicators of enflammation were compared in diabetic and non-diabetic patients and the relationship of these parameters with each other was evaluated.

**Results:** The mean Kt/V in diabetic and non-diabetic patients was  $1.41 \pm 0.3$  and  $1.61 \pm 0.3$ , respectively. There was a statistically significant difference between the groups ( $p=0.003$ ). CRP, ESR and RDW were higher in diabetics, but there was no statistically significant difference between the groups. In correlation analysis, Kt/V was positively correlated with dialysis duration ( $p=0.031$ ,  $r=0.231$ ) and ferritin ( $p<0.001$ ,  $r=0.387$ ), and negatively correlated with CRP ( $p=0.047$ ,  $r=-0.418$ ).

**Conclusion:** In this study, we demonstrated a lower Kt/V in diabetic hemodialysis patients than in non-diabetic hemodialysis patients as well as the presence of relationship between Kt/V and inflammation. Therefore, we assume that dialysis adequacy must be provided in all patients, especially in diabetics. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:209-13*)

**Key Words:** Adequacy of hemodialysis, diabetes mellitus, inflammation

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Gülay Yılmaz

Edirne Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Edirne, Türkiye

Tel.: +90 284 214 55 16 E-posta: drgulaytastan@hotmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 02 Kasım 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12 Aralık 2014

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

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

## Giriş

Kronik böbrek hastalığında (KBH) mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Ateroskleroz ile başlayan bu süreç KBH'da erken evrelerden itibaren başlar ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite 600 kat daha fazladır (1). Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi "United States Renal Data System" (USRDS) verilerine göre diyaliz hastalarındaki mortalitenin nedenleri incelendiğinde hastaların %38,3'ünün kardiyovasküler, %3,3'ünün ise serebrovasküler nedenlere bağlı olarak yaşamlarını kayb ettikleri görülmektedir (2). KBH'da bilinen geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin yanında malnutrisyon, enflamasyon, anemi, parathormon ve asimetrik-dimetil arginin düzeyleri gibi geleneksel olmayan üremiyle ilişkili risk faktörleri de tanımlanmıştır (3). C-reaktif protein (CRP) artışı enflamasyonun bir göstergesidir ve KBH'da kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (4). CRP artışı hemodiyaliz hastalarında mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir (5). Eritrosit dağılım hacmi (EDH) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) değerlerinin de enflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (6,7). Diyaliz yeterliliğini değerlendirmede kullanılan parametrelerden biri Kt/V değeridir. Kt/V'de K sabit kan akım hızındaki diyalizör klirensi, t dakika olarak diyaliz süresi, V ise üre dağılım hacmidir. Hemodiyaliz hastalarında düşük Kt/V mortalite ile ilişkilidir. Yeterli diyaliz ile hedef Kt/V değerine ulaşılan hastalarda yaşam süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (8). Bu nedenle biz de çalışmamızda diyabetik KBH hastalarında diyaliz yeterliliği ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

## Yöntemler

Çalışmamızda kronik hemodiyaliz programında olan 89 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Dokuz hasta kalıcı hemodiyaliz kateteri ile hemodiyalize alınmaktaydı. Aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya diyabetik olan (grup 1) 26 hasta ve diyabetik olmayan (grup 2) 63 hemodiyaliz hastası dahil edildi. Tüm hastaların Kt/V değerleri hesaplandı. Bunun için  $Kt/V = -\ln(R-0,008xt) + (4-3,5xR) \times UF/W$  ([R=diyaliz sonrası kan üre nitrogen (BUN)/diyaliz öncesi BUN, t=diyaliz seansının süresi (saat), UF=diyaliz süresince yapılan toplam ultrafiltrasyon (L), W= diyaliz sonrası hasta ağırlığı (kg)] formülü kullanıldı. Hastaların dosyalarından diyaliz süresi, CRP, lökosit sayısı (LS), OTH, EDH, albümin, ferritin, ESH ve hemoglobin değerleri kaydedildi. Her iki grup arasında Kt/V, diyaliz süresi, CRP, lökosit sayısı (LS), OTH, EDH, albümin, ferritin, ESH ve hemoglobin değerleri karşılaştırıldı ve diyaliz yeterliliğinin bir göstergesi olan Kt/V ile ilişkileri araştırıldı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS for Windows versiyon 2.0 kullanıldı. Karşılaştırma yapılacak gruplar ve veriler için Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. İki grubun parametrik verileri arasındaki farklılığın araştırılmasında, veriler normal dağılıma uygunsuz ise Student t-testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ayrı grubun kategorik verileri arasındaki farklılık Ki-kare testi ile araştırıldı. Korelasyon analizinde veriler normal dağılıma uygun ise Pearson Korelasyon testi, verilerin en az birinin normal dağılıma uygun olmaması durumunda ise Spearman Korelasyon testi kullanıldı.

## Bulgular

Çalışma grubunun demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de verilmiştir. Diyabetik KBH grubundaki olguların yaş ortalaması 58,2±13,7 yıl, diyabetik olmayan KBH grubundaki olguların yaş ortalaması 59,4±14,3 yıl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Diyabetik KBH grubundaki olguların %34,6'sı kadın, diyabetik olmayan KBH grubundaki olguların %36,4'ü kadındı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubunun demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Diyabetik KBH grubundaki hastaların ortalama diyaliz süreleri 45,9±33,9, diyabetik olmayan hastaların ortalama diyaliz süreleri 67,56±51,9 ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,024). Diyabetik KBH grubundaki hastaların ortalama Kt/V değeri 1,41±0,3, diyabetik olmayan hastaların ortalama Kt/V değeri 1,61±0,3 ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,003). Diyabetik KBH grubundaki hastaların ortalama OTH değeri 9,4±0,8, diyabetik olmayan hastaların ortalama OTH değeri 8,8±0,9 ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,017). Diyabetik KBH grubunda CRP, ESH, WBC ve EDH diyabetik olmayan gruba göre yüksek olmakla beraber, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kt/V ile diğer veriler arasında çoklu ilişkiler değerlendirildi ve Kt/V ile diyaliz süresi (p=0,031, r=0,231), ferritin (p<0,001, r=0,387) arasında pozitif doğrusal ilişki, CRP (p=0,047, r=-0,418) ile negatif doğrusal ilişki tespit edildi. Kt/V ile diğer veriler arasında çoklu ilişkiler Tablo 2'de gösterilmiştir.

## Tartışma

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda yaşam süresini etkileyen faktörlerin başında hemodiyaliz yeterliliği gelmektedir (9). Diyaliz yeterliliği kavramı ilk kez The National Cooperative Dialysis Study (NCDS) çalışmasıyla ortaya konmuştur ve

diyaliz yeterliliği hastanın üremik semptomlarının giderilmesi yanında, kendisini tümüyle iyi hissetmesinin sağlanması ve morbidite ile mortalite oranlarının azaltılması olarak tanımlanmıştır (10). Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler üre klirensini gösteren üre redüksiyon oranı (URR) ve Kt/V'dir. URR tek bir diyaliz seansındaki üre azalma oranı iken, Kt/V'de K sabit kan akım hızındaki diyalizör klirensi, t dakika olarak diyaliz süresi, V ise üre dağılım hacmidir. National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) kılavuzunda hedef Kt/V değerinin 1,2'nin ve URR'nin ise %65'in üzerinde olması önerilmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki yüksek Kt/V değeri daha uzun yaşam süresi ve daha az komplikasyonla ilişkilidir (11). Diyaliz yeterliliğini değerlendirmede tek başına Kt/V veya URR değerinin kullanılması tabii ki doğru değildir. Üremik toksinlerin etkin bir şekilde uzaklaştırıldığı, yeterli sıvı kontrolünün sağlandığı ve enflamasyonun önlenildiği bir hemodiyaliz tedavisinin yeterli olduğunu söylemek mümkündür. HEMO çalışmasında son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz tedavisi gören hastaların %72'sinin anti-hipertansif tedaviye rağmen tansiyon kontrolünün sağlanamadığı görülmüştür (12). Bu da demektir ki hastaların %72'sinde etkin sıvı kontrolü yapılamamıştır. Hipervolemi nedeniyle kontrol altına alınamayan hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak dilatasyon, kalp yetmezliği ve aterosklerozun ilerlemesine sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada prediyaliz KBH hastalarının yaklaşık %40'ında ve diyalize giren hastaların ise %80'den fazlasında sol ventrikül hipertrofisi bulunmuştur (13).

SDBY olan hastalarda enflamasyon, anemi, hızlanmış ateroskleroz ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir.

Bu hastalarda enflamatuvar maddelerin renal klirensinin azalması, diyaliz membranlarının uyumsuzluğu, gizli enfeksiyonlar, sepsis, endotoksinler ve artmış oksidatif stres enflamasyon gelişimini hızlandırmaktadır (14). Diyabetik hastalarda ise hiperglisemik ortam ve oksidatif stres sonucu gelişen lokal vasküler enflamasyon, bu hastalarda aterosklerozun gelişimini hızlandırmaktadır (15). KBH'da endotel enflamasyonu sırasında oluşan proenflamatuvar mediatörler aracılığı ile IL-1 ve TNF- $\alpha$  aktive olur. Bu primer proenflamatuvar sitokinler IL-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP salınmasına yol açarlar. CRP enflamasyonun bir belirteci olarak kullanılan kolay ve ucuz bir göstergedir. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda EDH ve OTH değerlerinin de enflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Lippi ve ark. (16) yaptıkları çalışmada EDH ile CRP ve ESH arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda OTH artışının da kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (17). Çalışmamızda ortalama OTH değeri diyabetik hastalarımızda diyabetik olmayan hastalarımıza göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu, fakat

**Tablo 2. Kt/V ile diğer veriler arasında çoklu ilişkiler**

| Veriler        | p      | r      |
|----------------|--------|--------|
| Diyaliz süresi | 0,031  | 0,231  |
| Ferritin       | <0,001 | 0,387  |
| CRP            | <0,001 | -0,418 |

CRP: C-reaktif protein

**Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve biyokimyasal verileri**

| Veriler             | Diyabetik KBH grubu (n=26) | Diyabetik olmayan KBH grubu (n=63) | p     |
|---------------------|----------------------------|------------------------------------|-------|
| Yaş (yıl)           | 58,2±13,7                  | 59,4±14,3                          | 0,727 |
| Cinsiyet (% kadın)  | 34,6                       | 36,4                               | 0,481 |
| Kt/V                | 1,41±0,3                   | 1,61±0,3                           | 0,003 |
| Diyaliz süresi (ay) | 45,9±33,9                  | 67,6±51,9                          | 0,024 |
| CRP (mg/L)*         | 3,12 [IQR=1,2-6,4]         | 1,4 (IQR=0,5-5,75)                 | 0,100 |
| WBC (103/ $\mu$ l)  | 7,8±2,1                    | 7,02±2,05                          | 0,085 |
| MPV (fl)            | 9,4±0,8                    | 8,8±0,9                            | 0,017 |
| Albümin (g/dL)      | 3,8±0,4                    | 3,8±0,5                            | 0,721 |
| Ferritin (ng/mL)    | 760,46±351,8               | 810,23±447,94                      | 0,615 |
| ESH* (mm/saat)      | 72 (IQR=21,0-78,25)        | 37,5 (IQR=25-61)                   | 0,175 |
| Hgb (g/dL)          | 11,2±1,3                   | 10,9±1,6                           | 0,561 |
| RDW                 | 14,6±1,3                   | 14,9±1,4                           | 0,324 |

KBH: Kronik böbrek hastalığının CRP: Creaktif protein, LS: Lökosit sayısı, OTH: Ortalama trombosit hacmi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Hgb: Hemogloblin, EDH: Eritrosit dağılım hacmi, mm: milimetre  
\*: Veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Median ve IQR olarak belirtilmiştir.



OTH ile Kt/V arasında bir ilişki bulunamadı. Ortalama Kt/V değerlerimiz her iki grup için 1,2'nin üstündeydi, fakat diyabetik hasta grubunda diyabetik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bilindiği gibi son dönem böbrek yetmezliği olan diyabetik hastaların çoğunda ko-morbid hastalıklar bulunmaktadır ve bu ko-morbid hastalıkların çoğunu vasküler hastalıklar oluşturmaktadır (18). Diyabetik hemodiyaliz hastalarında damar ulaşım problemlerinin ve diyaliz hipotansiyonunun daha sık görülmesi diyaliz yetersizliğine sebep olmaktadır. Nitekim Japonya'da yapılan bir çalışmada diyabetik hemodiyaliz hastalarında hipotansiyonun %48,1 oranında görüldüğü bildirilmiştir (19). Ortalama Kt/V değeri diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olmasına rağmen, her iki grubun ESH, CRP ve EDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Biz bu sonucun diyabetik hasta grubunun hemodiyaliz süresinin daha kısa olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük (Diyabetik hasta grubunun diyaliz süresi 45,9±33,9 ay, diyabetik olmayan hasta grubunun diyaliz süresi ise 67,6±51,9 ay).

Kt/V ile enflamatuvar belirteçler arasındaki çoklu ilişkiler değerlendirildiğinde Kt/V ile diyaliz süresi ( $p=0,031$ ,  $r=0,231$ ), ferritin ( $p<0,001$ ,  $r=0,387$ ) arasında pozitif doğrusal ilişki, CRP ( $p=0,047$ ,  $r=-0,418$ ) ile negatif doğrusal ilişki tespit edildi. Çalışmamızda düşük Kt/V değerinin enflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. Çetinkaya ve ark. (20) kronik hemodiyaliz programındaki 75 hasta ile yaptıkları çalışmada Kt/V ile CRP'nin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çağlar ve ark. (21) son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda CRP yüksekliğinin mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Bulgularımız literatürle uyumludur. Mevcut bulgular eşliğinde diyabetik hastalarda Kt/V değerinin daha düşük olduğunu ve Kt/V ile enflamasyonun dolayısı ile de aterosklerozun ilişkili olduğunu söylemek mümkündür. Bu aşamada sorulması gereken soru nasıl daha etkin bir diyaliz yapılacağıdır. Etkin damar ulaşım yolunun sağlanması, diyaliz süresinin ve sıklığının artırılması, biyo-uyumlu diyaliz membranlarının kullanılması, aneminin kontrolü, malnütrisyonun önlenmesi ve sıvı-elektrolit kontrolünün sağlanması ile diyaliz yeterliliği sağlanarak enflamasyon azaltılabilir (22,23).

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma retrospektif,dosya taraması olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır, **Hasta Onayı:** Çalışma retrospektif,dosya taraması olduğu için hasta onayı alınmamıştır, **Konsept:** Gülay Yılmaz,Can Sevinç, Dizayn: Gülay Yılmaz,Can Sevinç, **Veri Toplama veya İşleme:** Gülay Yılmaz, Ruhan Akgün, **Analiz veya Yorumlama:** Gülay Yılmaz, Literatür Arama: Gülay Yılmaz,

Can Sevinç, Ruhan Akgün, **Yazan:** Gülay Yılmaz, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32(Suppl 3):112-9.
2. United States Renal Data System 2012 Annual Data Report. Volume 2-Atlas ESRD. Chapter 4. Page 249
3. Sarnak MJ, Coronada BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. Clin Nephrol 2002;57:327-35.
4. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, enflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease-a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. Atherosclerosis 2011;216:446-51.
5. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen, GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000;35:469-76.
6. Solak Y, Yılmaz MI, Sağlam M, et al. Red cell distribution width is independently related to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. Am J Med Sci 2014;347:118-24.
7. Yazici S, Yazici M, Erer B, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis:mean platelet volume reflects disease activity. Platelets 2010;21:122-5.
8. Stankuviene A, Bumblyte IA, Kuzminskis V, Ziginiskiene E, Balciuviene V. Impact of hemodialysis dose and frequency on survival of patients on chronic hemodialysis in Lithuania during 1998-2005. Medicina (Kaunas) 2007;43:96-102.
9. Couchoud C, Kooman J, Finne P, et al. From registry data collection to international comparisons: examples of haemodialysis duration and frequency. Nephrology Dial Transplant 2009;24:217-24.
10. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney International 1985;28:526-34.
11. Stolic RV, Trajkovic GZ, Jekic D, et al. Predictive parameters of survival in hemodialysis patients with restless leg syndrome. Saudi J Kidney Dis Transpl 2014;25:74-80.
12. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, et al. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. Am J Nephrol 2001;21:280-8.
13. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. J Am Soc Nephrol 2001;12:1079-84.
14. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. J Am Soc Nephrol 1997;8:475-86.
15. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular enflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. Cardiovasc Res 2004;63:582-92.

16. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628-32.
17. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1215-8.
18. Rodrigez JA, Cleries M, Vela E. Diabetic patients on renal replacement therapy: analysis of catalan registry data. Renal registry committee. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2501-9.
19. Japanese Society for Dialysis Therapy. An overview of Regular Dialysis Treatment in Japan. Tokyo: Japanese Society for Dialysis Therapy 2002;344-5.
20. Çetinkaya R, Uyanık A, Keleş M, Kiki İ, Odabaş AR. Kronik hemodiyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği ile C-reaktif protein düzeyleri arasındaki ilişki. *AÜTD* 2004;36:31-4.
21. Çağlar K, Hakim RM, Ikizler TA. Approaches to the reversal of malnutrition, enflammation, and atherosclerosis in end stage renal disease. *Nutr Rev* 2002;60:378-87.
22. Marshall MR, Byrne BG, Kerr PG, Mc Donald SP. Associations of hemodialysis dose and session lenght with mortality risk in Australian and New Zealand patients. *Kidney Int* 2006;69:1229-36.
23. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645-54.



# Use of Herbal Products in Type 2 Diabetic Patients

## Tip 2 Diyabetik Hastalarda Bitkisel Ürün Kullanımı

Savaş Öztürk, Yaprak Pelin Gündoğdu\*, Meltem Gürsu, Mehmet Yamak\*, Oktay Özkan, Fuat Şar\*, Mustafa Yenigün\*, Rümeyza Kazancıoğlu\*\*

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

\*Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Internal Diseases, İstanbul, Turkey

\*\*Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Aim:** Use of herbal products is relatively common among general population. We aimed to study the use of herbal products for any reason in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

**Methods:** A questionnaire containing objective questions was filled for 120 type 2 diabetic patients. This form included socio-demographic characteristics, DM history, other comorbidities, diabetic complications, details about the use of the herbal product and knowledge of the physician.

**Results:** 60.8% of patients were female, 86.7% were married and 65% were primary school graduates. The mean age was 57.4±11.1 years. 52.1% of patients used one or more herbal products after diagnosis of DM, while 10% used before diagnosis. 48.4% of subjects provided them from herb and spice sellers and 29% from gardens and vineyards. Only 6.5% of patients decided to use them on the advice of a health-care professional. 82.3% of subjects did not inform their physician. There was no relationship of use of herbal products, its frequency, type of the product and advisor with gender, marriage status and education status.

**Conclusion:** Use of complementary and alternative medicine among diabetic patients is quite frequent and considering the low rate of informing the physician, placing restriction on these products as well as education of patients is of prime importance. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:214-9*)

**Key Words:** Complementary and alternative medicine, chronic disease, diabetes mellitus, herbal product

### Özet

**Amaç:** Bitkisel ürün kullanımı genel toplumda nispeten yaygındır. Tip 2 diabetes mellituslu (DM) hastalarda herhangi bir amaçla bitkisel ürün kullanımını çalışmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Yüz yirmi tip 2 diyabetik hasta için objektif sorulardan oluşan bir anket formu dolduruldu. Bu anket formu sosyo-demografik özellikleri, DM hikayesini, diğer komorbiditeleri, diyabetik komplikasyonları, bitkisel ürün kullanımı ile ilgili detayları ve hekimin bilgisi olup olmadığını içeriyordu.

**Bulgular:** Hastaların %60,8'i kadın, %86,7'i evli ve %65'i ilkököl mezunu idi. Ortalama yaş 57,4±11,1 yıl idi. Hastaların %52,1'i DM tanısından sonra bir veya daha fazla bitkisel ürün kullanmışken %10'u tanı öncesinde kullanmıştır. Bitkisel ürünleri %48,4 oranında aktarlardan, %29 oranında bağ ve bahçelerden elde etmişlerdi. Hastaların sadece %6,5'i bir sağlık çalışanının önerisi ile bitkisel ürün kullanmaya karar vermişti. Hastaların %82,3'ü hekimlerini bilgilendirmemiştir. Bitkisel ürün kullanımı, sıklığı, türü ve tavsiye eden kişi ile cinsiyet, medeni hal ve eğitim durumu arasında ilişki yoktu.

**Sonuç:** Diyabetik hastalarda bitkisel ürün kullanımı oldukça siktir ve hekimi bilgilendirme oranının düşüklüğü göz önüne alındığında bu ürünlerin satışının sınırlandırılması ve hastaların eğitimi büyük önem taşır. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53:214-9*)

**Anahtar Sözcükler:** Tamamlayıcı ve alternatif tıp, kronik hastalık, diabetes mellitus, bitkisel ürün

## Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease with multi organ involvement that increases the susceptibility of tissues and organs to toxicity (1). The prevalence of DM in the adult population of Turkey has been reported to be 13.7% in 2010 (2). The treatment of DM is of prime importance due to potential complications and impairment in quality of life. Studies on the development of new drugs for the treatment of type 2 DM are increasing due to high potential of hepatotoxicity and nephrotoxicity of the conventional oral antidiabetic agents (3). Plants are an important source for these new drugs. More than 400 types of plants and more than 120 natural products are used as supplements besides various vitamins and minerals for the treatment of diabetic patients. It has been shown that many natural products have positive effects on the treatment of DM (3).

Complementary and alternative medicine (CAM) comprises treatment methods in concordance with the conventional ones. According to the definition of the National Institute of Health, CAM involves all health services, methods and practices including theories and beliefs other than the dominant methods for a defined period of time in a defined population or culture (4).

A study conducted in USA reported the percentage of patients who had used at least one method of alternative medicine in one year as 33.8% in 1990 and 42.1% in 1997 (5). Another study have found the prevalence rates of CAM use to be between 9% and 65%; and reported that the rate increases with years (4). In another study from Turkey, 92.9% of individuals older than 65 years of age were found to use drugs without prescription; and 89.3% were reported to have used herbal mixes (6). Media certainly plays an important role in the increasing rates of these products.

Being aware of the use of these products by a large population of individuals in disease groups without consulting a physician help to increase the consciousness of the health care workers, and to take measures about the subject. We aimed to study the use of herbal products in patients followed up with the diagnosis of type 2 DM.

## Methods

The presented study was conducted with 120 patients with type 2 DM diagnosed according to the American Diabetes Association criteria and were followed up in our outpatient clinic. Age was not an inclusion criterion. Those who were appropriate for verbal communication and willing to participate were included. Informed consent was obtained from all patients. Ethics approval was not needed, due to noninterventional nature of the study for which ethical approval is not necessary.

A questionnaire form of objective questions (Table 1) was filled for every patient by a single investigator. The questionnaire included socio-demographic characteristics of the patients, history of DM, other comorbidities, presence of diabetic complications, the type and the duration of the use of herbal product, the place from which the product was obtained, the person who advised the product and the knowledge of the physician who follows the patient. Query forms were filled according to the answers of the patients without searching for an evidence or additional examinations and laboratory analysis for determination of comorbidities.

Data were analyzed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) program for Windows version 15.0. Numerical values were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Student t-test and the Mann-Whitney U test were used for comparison of quantitative data with normal or abnormal distribution, respectively. Chi-square test was used for comparison of nonnumerical data. Results were evaluated at 95% confidence interval and p values below 0.05 were regarded as statistically significant.

## Results

Male/female ratio and the mean age of the 120 patients involved in the study were 47/73 and 57.4 $\pm$ 11.1 (31-85) years, respectively. Hundred and four patients (86.7%) were married, 15 (12.5%) were widow and one patient (0.8%) was single.

Sixty-five patients (54.2%) were primary school graduates, 10 patients (8.3%) intermediary school, 15 patients (12.5%) high school and three patients (2.5%) were university graduates, while 27 patients (22.5%) did not have any education. Their job was trade in 11 patients (9.2%), retired worker in 30 patients (25%), government service in one patient (0.8%), labor in one patient (0.8%) and other jobs in nine patients (7.5%); while 68 patients (56.7%) were housewives.

Ninety-three patients (77.5%) were insulin-dependent. The mean duration of the diagnosis of type 2 DM and the duration of treatment were 3.96 $\pm$ 0.25 years and 3.95 $\pm$ 0.31 years, respectively. The reported micro and macrovascular complications were diabetic retinopathy in 36 patients (30%), diabetic nephropathy in 16 patients (13.3%), cardiovascular disease in 41 patients (34.2%) and cerebral vascular disease in six patients (5%). The major comorbidities that the patients mentioned were hypertension (40.8%), hyperlipidemia (11.7%), noncoronary cardiac diseases (4.2%), chronic liver disease (13.3%), pulmonary disease (9.2%), dyspepsia (9.2%), and thyroid gland disease (7.5%). Seventy-three patients (60.8%) reported to have at least one major surgical operation previously.

| <b>Table 1. The questionnaire used for the study</b>   |   |
|--|---|
| <b>Patient number</b>  | <b>Name:</b><br><b>Marriage status: Married/Single/Widow</b>  |
| <b>Gender:</b><br><b>Occupation:</b>   | <b>Age:</b><br><b>Weight/Height:</b>  |
| <p><b>Diagnosis:</b><br/>Type 2 diabetes mellitus<br/>a. Insulin dependent<br/>b. Non-insulin dependent<br/>The duration of diabetes mellitus in years:<br/>Diabetic complications:<br/>-Diabetic nephropathy<br/>a. Yes/No<br/>b. Duration in years<br/>-Diabetic retinopathy<br/>a. Yes/No<br/>b. Duration in years<br/>-Coronary heart disease<br/>a. Yes/No<br/>b. Duration in years<br/>-Cerebrovascular disease<br/>a. Yes/No<br/>b. Duration in years</p> | <p>Educational status:<br/>Cannot read and write<br/>Primary school<br/>Intermediary school<br/>High school<br/>University</p> <p>When the treatment of DM was started?</p> |
| <p>Comorbidities:<br/>Chronic liver disease<br/>Peptic ulcer<br/>Psychiatric diseases (anxiety, depression, psychosis, etc)<br/>Any surgical intervention<br/>Others</p>   |   |
| <p>Did you use any herbal product before the start of treatment of your disease?<br/>Yes<br/>No<br/>Which products did you use?<br/>a. Plants and grass<br/>b. Herbal teas<br/>c. Foods<br/>d. Tablets<br/>e. Other<br/>3. How long did you use these products? (months)</p>   |   |
| <p>Did you use any herbal product after the start of treatment of your disease?<br/>Yes<br/>No<br/>Which products did you use?<br/>a. Plants and grass<br/>b. Herbal teas<br/>c. Foods<br/>d. Tablets<br/>e. Other<br/>3. How long did you use these products? (months)</p>  |   |
| <p>Did you observe any benefit of these products?<br/>No<br/>Yes (specify)<br/>Did you observe any adverse effect of the product<br/>No<br/>Yes (specify)</p>  |   |

**Table 1. The questionnaire used for the study**

|  |
|--|
| Where did you obtain the product?<br>Pharmacy<br>Herbs and spice seller<br>Ordered from internet or by phone<br>Market or bazaar<br>From vineyard<br>Others (specify)  |
| Who advised you to use this product?<br>Neighbor, relative, friend<br>Another patient<br>Learned from internet<br>Learned from television program<br>Newspaper/Periodicals<br>A health care worker<br>Others (specify) |
| What was the occupation of the advisor?<br>Health care worker<br>Any job unrelated with health<br>Media worker   |
| Was the product searched for?<br>No<br>Yes (by whom?)  |
| How frequently did you use the product?<br>Once or twice a day<br>Once in 2-3 days<br>Once in a week<br>Once in 15 days<br>Once a month<br>Other (specify)   |
| Did you inform your physician about the use of this product?   |
| What was the cost of the product?  |

**Table 2. Details about the herbal product used**

| <b>Timing of use of the herb</b>      | <b>Before the diagnosis of DM<br/>(n=12; 10%)</b> | <b>After the diagnosis of DM<br/>(n=62; 52.1%)</b> |
|---------------------------------------|---|--|
| Duration of use (months)              | 2.33±0.78   | 1.85±0.80  |
| The type of the herb:                 |   |  |
| Various grasses and plants            | 6 patients (50%)                                  | 31 patients (50%)                                  |
| Herbal teas                           | 4 patients (33.3%)                                | 17 patients (27.4%)                                |
| Tablets                               | 2 patients (16.7%)                                | 2 patients (3.2%)                                  |
| Herbal food products                  | -   | 12 patients (19.4%)                                |
| The place that the product was gained |   |  |
| Herb and spice seller                 |   | 30 patients (48.4%)                                |
| Vineyard                              |   | 18 patients (29%)                                  |
| Market, bazaar                        |   | 13 (21%)   |
| Internet order                        |   | 1 patient (1.6%)                                   |

Data about the timing and duration of the use and type of the herbal product are summarized in Table 2 and Figure 1.

The answer to the question 'Who advised the herb?' was a friend or relative in 46%, another patient in 19.4%, television programs in 19.4%, health-care worker

(physician, dietitian, nurse) in 6.5%, internet in 3.2%, and others in 4.8%. Only one patient expressed that he/she searched for the ingredient of the herbal product.

The frequency of use was once or twice daily in 58%, twice a week in 4.5%, once a week in 17.4%, twice a month in 4.3%, and once a month in 5.8% of patients (Figure 2).

The way of intake was different; some reported (6.5%) boiling the plant and then drinking it; and some (35.5%) taking the herbal product in the form of tea. The type of the herbal product was thyme in 14 patients (22.6%), nettle in 9 patients (14.5%), parsley in 10 patients (16.1%), cinnamon in 10 patients (16.1%), and olive leaves in 7 patients (11.3%).

Fifty-one patients (82.3%) did not inform their physician about the intake of the herbal product. Thirty-five percent of patients reported that they were better with the herb; and 65% had no side effect.

Gender, marriage and education status did not have any effect on the use of herbal products, its frequency, type of the product, the advisor, and giving information to the physician

### Discussion

Regarding the high prevalence rates of DM which is 13.7% in our country (2) and the higher susceptibility to toxic agents in diabetic subjects, physicians should have knowledge about the demographic data on the use of herbal products in these patients. There are no broad-based studies of the use of herbs by diabetic patients in our country and we think that the presented study will be valuable in the field.

The prevalence of the use of herbal products in our study was similar with the previous ones. Krousel-Wood et al. (7) reported that 22.7% of 326 type 2 diabetic patients had used CAM before the diagnosis of their disease; and 61% used them after the diagnosis.

The high rate of not giving information about the use of herbs to the physicians (82.3%) is an alarming finding. This rate was reported by Ali-Shtayeh et al. (8) as 68%. This fact is probably due to the thought of the patients that products of plants are totally harmless; or fear of a negative attitude by the physician. Therefore, physicians should ask for a possible use of these products in case of unexpected deterioration in the clinical or laboratory status of their patients.

Another important finding of the presented study was that about half of the patients used herbs with the advice of a person other than health-care workers. Kav et al. (9) reported a similar rate in their study. It was stated in a study by Kara et al. (10) that 84.4% of patients used CAM with the advice of family members and friends; 9.4% had them

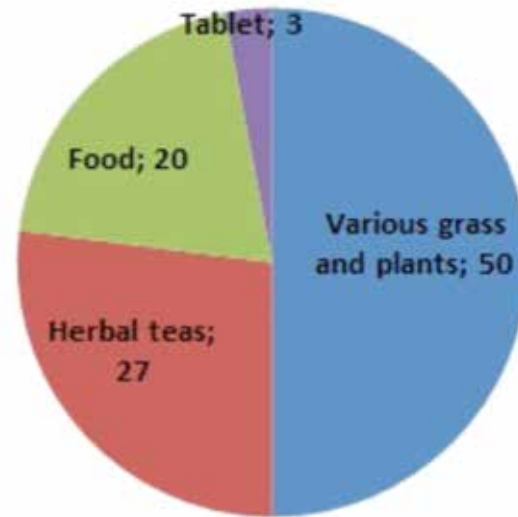


Figure 1. The type of the herbal product (%)

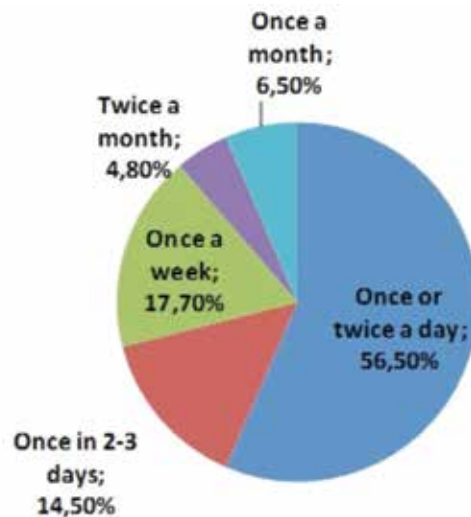


Figure 2. The frequency of use of herbal products after the diagnosis of diabetes mellitus

from media marketing (television-radio-internet), 9.4% gained them from herb and spice sellers; and 6.3% have bought them by gaining information from written data. Similar rates were reported by another study conducted by Ali-Shtayeh et al. (8). These data show that not only patients but also the close relatives of them should be educated about this subject.

The majority of patients gained CAM from sources that are not controlled and safe. This brings with it the fact that the efficiency, safety and possible side effects are not clearly known.

We detected no effect of gender, marriage and educational status on the rate of use of CAM in diabetic patients. Kav et al. (9) evaluated 216 patients with

gastrointestinal diseases for the use of CAM. They reported that 79% of subjects were married, 62.5% were female and 40% of them were high school graduates (9). The rate of educated patients was significantly higher than that found in our study. Villa-Caballero et al. (11) found that 71.4% of patients using CAM were male, 59.1% were university graduates. Two more studies have reported female predominance among patients using herbal products (7,12). In a cross-sectional study by Kara et al. (10) conducted in hemodialysis population, gender and marriage status did not affect the use of CAM; and 53.5% of patients were primary school graduates. In their study, Ali-Shtayeh et al. (8) and Manya et al. found no relationship of use of herbal products with gender, marriage and educational status (13). These data should alert the physicians about the fact that all patients including both undereducated and well educated ones need to be informed about herbal products.

The frequency of diabetic complication in patients using CAM was considerably high in our study as well as in other studies (11,12). This fact is important due to use of multiple medications in this group increasing the risk of interactions between drugs and herbs. Questioning this group about CAM use is more important.

The use of CAM products has been reported to be higher after the diagnosis of a chronic disease as in our study (8,9,11,13). Therefore, patients newly diagnosed with a chronic disease should be regarded as a candidate to use CAM and should be educated about the subject.

The percentage of patients stating that they felt better after the use of CAM was reported to be 37.5% and 71.7% in studies by Kara et al. (10) and Ali-Shtayeh et al. (11), respectively. This rate was 35% in our study. Although it is impossible to evaluate the efficiency of these products due to lack of randomized controlled studies, it is observed that the majority of patients were pleased with them. In addition, 65% of patients reported no side effect.

### Conclusion

Use of CAM in diabetic patients is quite frequent. It is used through the advice of individuals other than health care workers. Considering the low rate of individuals informing their physician, placing restriction on these products as well as education of the patients is of prime importance.

**Ethics Committee Approval:** It was taken, **Informed Consent:** Consent form was filled out by all participants, **Concept:** Fuat Şar, Mustafa Yenigün, Savaş Öztürk,

Rümeysa Kazancıoğlu, **Design:** Yaprak Pelin Gündoğdu, Meltem Gürsu, Savaş Öztürk, **Data Collection or Processing:** Yaprak Pelin Gündoğdu, Mehmet Yamak, Oktay Özkan, **Analysis or Interpretation:** Meltem Gürsu, Savaş Öztürk, **Literature Search:** Yaprak Pelin Gündoğdu, Mehmet Yamak, Oktay Özkan, **Writing:** Meltem Gürsu, Savaş Öztürk, **Peer-review:** External and Internal peer-reviewed, **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors, **Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

### References

- Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34:11-61.
- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
- Yuan CS, Bieber EJ. *Textbook of complementary and alternative medicine*. New York: Parthenon Publishing Group; 2003.
- Ernst E. Prevalence of use of complementary/alternative medicine: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2000;78:252-7.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280:1569-75.
- Dedeli O, Karadakovan A. Investigation of Complementary and Alternative Medicine Practice and Drug Use in the Elderly. *Spatula DD* 2011;1:23-32.
- Krousel-Wood MA, Muntner P, Joyce CJ, et al. Adverse effects of complementary and alternative medicine on antihypertensive medication adherence: findings from the cohort study of medication adherence among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:54-61.
- Ali-Shtayeh MS, Jamous RM. Complementary and alternative medicine use amongst palestinian diabetic patients. *Complement Ther Clin Pract* 2012;18:16-21.
- Kav T. Use of complementary and alternative medicine: a survey in Turkish gastroenterology patients. *BMC Complement Altern Med* 2009;9:41.
- Kara B. Herbal product use in a sample of Turkish patients undergoing haemodialysis. *J Clin Nurs* 2009;18:2197-205.
- Villa-Caballero L, Morello CM, Chynoweth ME, et al. Ethnic differences in complementary and alternative medicine use among patients with diabetes. *Complement Ther Med* 2010;18:241-8.
- Chang HY, Wallis M, Tiralongo E. Use of complementary and alternative medicine among people with type 2 diabetes in taiwan: a cross-sectional survey. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011.
- Manya K, Champion B, Dunning T. The use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes in Sydney. *BMC Complement Altern Med* 2012;12:2.





# Tramadolün Preoperatif ve İntraoperatif Kullanımının Postoperatif Ağrıya Etkisinin Karşılaştırılması

## Comparison Between the Effects of Preoperative (Preemptive) and Intraoperative use of Tramadol on Post-Operative Pain

Ali Şefik Köprülü, Tufan Şener\*, Yaşar Gökhan Gül\*\*, Ali Haspolat\*\*\*, Bülent Neymen\*\*\*\*

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*Göztepe Medical Park Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, İstanbul, Türkiye

\*\*İstanbul Bilgi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*\*\*Universal Çamlıca Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*Göztepe Medical Park Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, postoperatif ağrıyı önlemede deri insizyonundan önce başlanan intavenöz (iv) tramadol tedavisinin (preemptif), peroperatif aynı doz başlanan tramadol'den daha etkin olup olmadığını araştırmaktır.

**Yöntemler:** Çalışma prospektif randomize bir çalışma olarak düzenlendi. Çalışmaya safen ven "stripping" girişimi planlanan 50 hasta dahil edildi. Grup 1'deki hastalara (n=25) anestezi indüksiyonundan 15 dk önce 1,5 mg/kg tramadol iv yapıldı. Grup 2'ye (n=25) ise aynı doz tramadol insizyondan sonra iv uygulandı. Postoperatif ağrı 10 cm visual analog skala (VAS) ile ekstubasyondan sonra, ilk anajezik dozu yapılmadan önce ve 24 saat boyunca altı saatte bir değerlendirildi. Postoperatif analjezide parasetamol (15 mg/kg) ve yetersiz kalırsa pethidin (1 mg/kg) kullanıldı. Uygulanan ek analjezik ilaçların toplam dozları ve yan etkileri kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışma sonucunda, her iki grubun ilk analjezik gereksinim zamanları [(t<sub>analjezik</sub>) G 1'de 24,21±8,2 dk., G 2'de ise 42,18±9,8 dk (p<0,001)] dışında ağrı skorlarında ve yapılan ek analjezik dozlarında fark saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada intravenöz yoldan uygulanan tramadolün preemptif analjezik özellikleri olduğu gösterilememiştir. Bunda kullanım yolunun ve kullanılan anesteziğin santral sensitizasyonu baskılama ihtimalinin etkisi olduğu düşünülmektedir. Kısaca peroperatif uygulanan tramadol preoperatif uygulanan (preemptif) tramadol kadar etkilidir. (Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 220-4)

**Anahtar Sözcükler:** Tramadol, preemptif analjezi, postoperatif ağrı

### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to investigate the efficiency of tramadol treatment in prevention of postoperative pain in two different groups in which tramadol applied before skin incision (group 1/preemptive), and intraoperatively (group 2/preventive) at the same dose.

**Methods:** The study was designed as a randomized prospective study. The patients in group 1 (n=25) received 1.5 mg/kg tramadol IV 15 minutes before induction of anesthesia. The patients in group 2 (n=25) received the same dose of tramadol after the incision. Postoperative pain was assessed with 10 cm visual analogue scale (VAS) after extubation, before the first analgesic request and at the 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hours, postoperatively. Paracetamol (15 mg/kg) and, if it was not sufficient, pethidine (1 mg/kg) were used for postoperative analgesia. Total doses of analgesics and side effects were recorded.

**Results:** This study showed no significant differences in pain scores and total doses of analgesics except for time to first analgesic requirement [(t<sub>analgesia</sub>) 24.21±8.2 min. in group 1 and 42.18±9.8 min. in group 2].

**Conclusion:** In this study, any difference between preemptive and preventive properties of iv tramadol could not be demonstrated. Applying route of tramadol and the possibility that anesthetic drugs can suppress central sensitization are thought to be reasons. (The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:220-4)

**Key Words:** Tramadol, preemptive analgesia, postoperative pain

## Giriş

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile azalan akut bir ağrıdır. Ağrı, emosyonel faktörler, ısı değişikliği, hipovolemi, iskemi, asidoz ve enfeksiyon gibi diğer faktörlerle birlikte cerrahi stres yanıtın ortaya çıkmasında da en önemli rolü oynar.

Cerrahi stres yanıt; hipermetabolizma, enerji depolarından substrat açığa çıkması ve endokrin fonksiyonlarda değişikliklerle karakterize bir tablodur (1). Bu tablo yara iyileşmesini geciktirdiği, enfeksiyonlara eğilim yarattığı gibi, riskli hastalarda da sistemik bozukluklara neden olabilir. Bu nedenle postoperatif ağrının kontrol altına alınması, analjezi sağlanması dışında, nöroendokrin stres yanıtın bloke edilmesinde, dolayısıyla hastanın iyileşmesinde ve operasyonun sonucu üzerine de etkili olur.

Günümüzde çeşitli yeni ilaçlar ve yöntemler kullanılmasına karşın postoperatif ağrı hala önemli tıbbi ve sosyal bir sorun olmaya devam etmektedir (2). Son yıllarda postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasına ilişkin araştırmalar "preemptif analjezi" kavramını gündeme getirmiştir. Preemptif analjezi, ağrıdan korumak veya oluşan ağrıyı azaltmak amacıyla ağrılı uyarandan önce uygulanır. Böylece periferden kaynaklanan ağrılı uyarının, santral hipersentizasyon oluşmasını önlediği savunulmaktadır (3-7).

Analjezik sınıflandırmasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol santral etkili-opioid ve nonopioid aktivitesi olan sentetik bir mikst analjeziktir (8,9). Opioidlerin nosiseptif uyarı öncesi kullanılmasının santral sinir sisteminin uyarılabilirliğini baskılayarak postoperatif ağrıyı azalttığı bazı yazarlarca iddia edilmektedir (4,10). Bu iddialar doğrusa nonopioid ve opioid analjezik özellikli ve yan etkisi az olan tramadolün de postoperatif ağrı tedavisinde preemptif analjezi için uygun seçim olması gerekir.

Bu çalışmanın amacı cilt insizyonundan önce başlanan iv tramadol tedavisinin postoperatif ağrıyı önlemede, peroperatif aynı doz başlanan tramalden daha etkin olup olmadığını -preemptif analjezik etki-araştırmaktır.

## Yöntemler

Çalışmaya Ocak 2012-2014 tarihleri arasında elektif alt ekstremitte varis cerrahisi (safen ven stripping) planlanan yaşları 25-64 yıl arasında değişen 50 hasta (21 kadın, 29 erkek) dahil edildi. Çalışma prospektif randomize bir çalışma olarak planlandı. Hastane etik komitesinin çalışma protokolünü onaylamasını takiben (2011/An-011) katılımı planlanan hastalar ve en yakın akrabaları çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Kronik alkol, ağrı hikayesi olan, son altı ayda düzenli analjezik kullanan ve sistemik başka rahatsızlığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılacak hastalar ameliyat öncesi son 24 saatte herhangi bir nedenle analjezik kullanmamaları

konusunda uyarıldı. Hastalara preoperatif anestezi vitlerinde VAS (visual analogue scale, 0-10) skora sisteminde ayrıntılı olarak anlatıldı ve rastlantısal olarak iki eşit gruba bölündüler; grup 1 Preemptif (n=25), grup 2 Preventif (n=25).

Postoperatif dönemde hastayı takip eden ekibin hangi hastanın hangi gruptan olduğunu bilmemesine özen gösterildi. Anestezi indüksiyonundan 15 dakika önce G 1'de hastalara iv 1,5 mg kg-1 tramadol, G 2'ye ise aynı volümde serum fizyolojik 4-5 dakika gibi bir sürede yavaş enjeksiyonla yapıldı. G 2'de aynı doz tramadol peroperatif inguinal insizyonu takiben uygulandı. Her iki grupta da anestezi indüksiyonunda %100 FiO<sub>2</sub> ile preoksijenizasyonu takiben midazolam (0,1 mg kg-1), propofol (2 mg kg-1) ve rokuronyum bromür (0,5 mg kg-1) ile anestezi indüksiyonu yapıldı. İdame %1-1,5 sevofloran ve %60 hava-oksijen karışımıyla sağlandı. Tüm hastalara uygun cerrahi teknik ile safen ven stripping operasyonu yapıldı. İndüksiyon ve operasyon sırasında yukarıda kullanım zamanı, dozu belirtilen tramadol dışında herhangi bir opioid veya nonopioid analjezik kullanılmadı. Operasyon sırasında bu tip operasyonlarda yapılan rutin monitorizasyon (3 derivasyonda elektrokardiyografi (EKG), noninvazif arteriyel tansiyon, periferik oksijen saturasyonu, end tidal karbondioksit) uygulandı. Operasyonun bitimini takiben hastalar servisteki odalarına alındı.

Operasyon süresi (toperasyon) ve ekstubasyondan ilk doz analjezik gereksinimine dek geçen süre (tanaljezik) not edildi. VAS skoru ekstubasyonu takiben (VAS 0), ilk analjezik doz gereksiniminde (VAS 1) ve takip eden 24 saat içinde 6 saat aralıklarla dört kez (VAS 2-V) saptandı. Postoperatif dönemde analjezik olarak öncelikle iv parasetamol (15 mg, kg-1), yetersiz kalırsa (VAS >4) im pethidin (1 mg, kg-1) kullanıldı. Her iki ilacında toplam dozları kaydedildi (Dpar, Dpeth).

Her iki grupta (G 1 ve G 2) karşılaşılan komplikasyonlar kaydedildi. Aritmi, solunum depresyonu, konvülsiyon, hipotansiyon majör yan etki; baş ağrısı, başdönmesi, bulantı, kusma, idrar retansiyonu vb. yan etkiler minör komplikasyon olarak kaydedildi.

Komplikasyonlarla baş etmede aşağıdaki algoritma benimsendi (9,11);

Major komplikasyonlardan aritmi gözlenmesi durumunda EKG çekilip aritmi türüne göre uygun class antiaritmik verilmesi; solunum depresyonu görülmesi durumunda solunum parametlerinin (solunum hızı, oksijen saturasyonu, end tidal karbondioksit basıncı) monitorize edilerek maskeyle oksijenizasyon ve belirgin bir ağrı hissi (VAS >4) olmaksızın yeterli ventilasyon varlığı/uyanıklık hali elde edilinceye kadar 3 dk'da bir 0,1-0,2 mg dozda Naloxon uygulanması, ve tüm bunların yetersiz kalması durumunda noninvazif-invazif mekanik ventilasyon;

konvulziyon görülmesi durumunda diazepam (dakikada maksimum 2 mg hızda 0,3 mg/kg dozda, tekrarlırsa ek olarak 15-20 mg/kg dozda 1 mg/kg/dk hızla Fenitoin iv) uygulanması planlandı.

Minor komplikasyonlardan bulantı ve/veya kusma görülmesi durumunda 4 mg Ondansetron iv tek doz verilmesi, devamı halinde aynı dozda tekrarlanması; ağız kuruluğu görülmesi durumunda palyatif, gliserat bazlı sprey (Siccoral) verilmesi; idrar retansiyonu gelişmesi halinde idrar sondası takılması ve lokal sıcak su torbasiyla ısı uygulaması; diğer minör komplikasyonlar da (ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk ve uyuşukluk) ise izotonik sıvı replasmanı (10 ml/kg hızlı infüzyon) ve yatak istirahat süresinin uzatılması planlandı.

### İstatistiksel Değerlendirme

Gruplarda değerler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak verildi. Her iki gruptan elde edilen parametrelerin ortalamaları ( $t_{operasyon}$ ,  $t_{analjezik}$ , VAS 0-V,  $D_{par}$ ,  $D_{peth}$ ) bağımsız Student t-testi ile karşılaştırıldı.  $P < 0,05$  ise istatistiki olarak anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

### Bulgular

Hastaların yaşları 25 ile 64 arasında olup, yaş ortalamaları G 1'de  $38,48 \pm 8,9$ , G 2'de  $39,88 \pm 10,8$  yıl idi. Vücut ağırlıkları ortalaması G 1'de  $64,71 \pm 8,91$  kg, G 2'de ise  $65,24 \pm 7,84$  kg olarak bulundu. Operasyon sürelerinin ortalaması G 1'de  $74,71 \pm 11,47$  dk, G 2'de  $76,18 \pm 13,16$  dk oldu. Her iki grup arasında demografik bulgular ve operasyon süresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 1).

Çalışma sırasında peroperatif ve postoperatif tüm vital parametreler (kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu) normal sınırlar içinde kaldı. Postoperatuvar dönemde majör komplikasyon saptanmadı. Minor komplikasyonlarda ise gruplar arasında klinik izlem olarak fark gözlenmedi. Ağız kuruluğu 1 hastada görüldü. Palyatif, gliserat bazlı sprey (Siccoral) verildi. Bulantı 4 ve kusma 2 hastada gözlemlendi 4 mg Ondansetron iv tek doz verildi. Bulantı ve kusması olan 2 hastada şikayetlerin devam etmesi üzerine aynı dozda ikinci kez tekrarlanarak yakınmaları giderildi. İdrar retansiyonu 1 hastada saptandı ve idrar sondası takıldı. Üç hastada gözlenen baş ağrısı, diğer 3 hastada gözlenen yorgunluk hissi, 1 hastada görülen ortostatik hipotansiyon, 1 hastada gözlenen baş dönmesi ve görülen uyuşukluk semptomlarına ise medikal müdahale yapılmadı, yatak istirahati süresi uzatılarak izotonik sıvı replasmanı (10 ml/kg hızlı infüzyon) uygulandı. Karşılaşılan komplikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Hastalar ilk doz analjeziğe ( $t_{analjezik}$ ) G 1'de  $24,21 \pm 8,2$  dk, G 2'de ise  $42,18 \pm 9,8$  dk sonra gereksinim duyular ( $p < 0,001$ ). Bu bulgu dışında ölçülen VAS değerleri,

kullanılan ek analjezik dozları arasında istatistiki anlamlı fark bulunamadı. Hastalarda ek analjezik olarak parasetamol G 1'de toplam  $985,42 \pm 55,08$  mg, G 2'de  $978,76 \pm 59,16$  mg, pethidin ise G 1'de  $76,59 \pm 13,26$  mg, G 2'de  $73,89 \pm 15,67$  mg dozda uygulandı. VAS skorları ve diğer bulgular Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Hastaların demografik bulguları ve operasyon süreleri**

|   | Grup 1 (n=25)    | Grup 2 (n=25)     | p  |
|---|------------------|-------------------|----|
| Cinsiyet (K/E)  | 10/15            | 11/14             |    |
| Yaş (yıl)   | $38,48 \pm 8,9$  | $39,88 \pm 10,08$ | NS |
| Vücut ağırlığı (kg)   | $64,71 \pm 8,91$ | $65,24 \pm 7,84$  | NS |
| Operasyon süresi (t operasyon) (dk)   | $74,7 \pm 11,47$ | $76,18 \pm 13,16$ | NS |
| NS: Non spesifik, Grup 1: Preemptif analjezi grubu. Grup 2: Kontrol grubu (preventif) |                  |                   |    |

**Tablo 2. Karşılaşılan komplikasyonlar**

|  | Grup 1 (n=25) | Grup 2 (n=25) |
|--|---------------|---------------|
| Aritmi   | 0             | 0             |
| Hipotansiyon   | 0             | 0             |
| Solunum depresyonu   | 0             | 0             |
| Konvulsiyon  | 0             | 0             |
| MİNOR  |               |               |
| Ağız kuruluğu  | 1 (%4)        | 1 (%4)        |
| Baş ağrısı   | 3 (%12)       | 2 (%8)        |
| Baş dönmesi  | 1 (%4)        | 2 (%8)        |
| Bulantı  | 4 (%16)       | 5 (%20)       |
| İdrar retansiyonu  | 1 (%4)        | 0             |
| Kusma  | 2 (%8)        | 2 (%8)        |
| Ortostatik hipotansiyon  | 1 (%4)        | 1 (%4)        |
| Sedasyon   | 0             | 1 (%4)        |
| Sersemlik  | 0             | 1 (%4)        |
| Terleme  | 0             | 0             |
| Uyuşukluk  | 1 (%4)        | 1 (%4)        |
| Yorgunluk  | 3 (%12)       | 2 (%8)        |
| Toplam   | 17            | 18            |
| Grup 1: Preemptif analjezi grubu, Grup 2: Kontrol rubu (preventif) |               |               |

**Tablo 3. İlk doz analjezik gereksinimi ( $t_{analjezik}$ ), Visual Analogue Scale değerleri ve ek analjezik dozları ( $D_{par}$ : parasetamol dozu,  $D_{peth}$ : Pethidin dozu)**

|   | Grup 1 (n=25) | Grup 2 (n=25) | p       |
|---|---------------|---------------|---------|
| $t_{analjezik}$ (dk)                    | 24,21±8,2     | 42,18±9,8     | p<0,001 |
| VAS 0                                   | 3,4±0,9       | 3,2±1,1       | NS      |
| VAS 1                                   | 5,6±1,3       | 5,5±1,6       | NS      |
| VAS 2                                   | 3,6±1,7       | 3,7±1,4       | NS      |
| VAS 3                                   | 2,9±1,6       | 2,7±1,3       | NS      |
| VAS 4                                   | 2,2±1,3       | 2,3±1,5       | NS      |
| VAS 5                                   | 1,8±1,1       | 1,7±0,9       | NS      |
| $D_{par}$ (15 mg kg <sup>-1</sup> / iv) | 985,42±55,08  | 978,76±59,16  | NS      |
| $D_{peth}$ (1 mg kg <sup>-1</sup> / im) | 76,59±13,26   | 73,89±15,67   | NS      |

VAS: Visual analog skala, NS: Non spesifik,  $D_{par}$ : Parasetamol dozu,  $D_{peth}$ : Pethidin dozu, VAS 0: Ekstubasyonu takiben elde edilen VAS değeri, VAS 1: Ekstubasyon sonrası ilk analjezi dozu sırasında saptanan VAS değeri, VAS 2-V: 24 saat boyunca her 6 saatte bir saptanan VAS değeri  
Grup 1: Preemptif analjezi grubu, Grup 2: Kontrol grubu (preventif)

### Tartışma

Son birkaç on yılda, postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının ağrının ve stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ortaya konması "preemptif analjezi" kavramını gündeme getirmiştir. Bu uygulamayla, ağırlı uyaran sonucu santral sinir sisteminde oluşan ağrı hafızasının geriletilebileceği veya önlenilebileceği de ileri sürülmektedir (3-7).

Merkezi etkili sentetik mikst bir analjezik olan tramadolun opioid etkisi morfine benzer. Ancak solunum depresyonu yapma potansiyeli ve miligram bazındaki etkinliği morfine oranla çok daha düşüktür. Ayrıca tramadol santral sinir sistemindeki norepinefrin ve 5-hidroksitriptamin geri alımının inhibe ederek ve sinir uçlarındaki depolanmış 5-hidroksitriptamini açığa çıkararak  $\alpha_2$ -agonist ve serotoninerjik aktivite gösterir (nonopioid aktivite) (11).

Çalışmamızda preemptif grup ek analjeziğe diğer gruba oranla daha erken gereksinim duydu. Bu bulgumuz literatürdeki bazı çalışmalarla uygunluk göstermektedir (12,13). Bunun tek başına preemptif etkinin olmadığına dair bir kanıt oluşturmaz. Ayrıca Mc Quay gibi bazı araştırmacılar preemptif etkinin saptanması için tüketilen toplam analjezik miktarının ilk analjezik gereksinimine oranla çok daha iyi bir parametre olduğunu söylemiştir (14,15).

Çalışmamızda ağrı skorları ve postoperatuvar analjezik gereksinimi açısından da her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Opioidlerin nosiseptif uyarı öncesi kullanılmasının santral sinir sisteminin uyarılabilirliğini baskılayarak postoperatif ağrıyı azalttığı bazı yazarlarca gösterilmiş olmasına karşın bu çalışmaların çoğunda kontrol grubunda analjezik kullanmamıştır (4,10,14). Diğer bazı araştırmacılar ise opioidlerle negatif sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (5,14). Ajanın uygulama yolu deneysel ve klinik çalışmalar arasındaki uyumsuzluğu bir ölçüde açıklayabilir. Bazı araştırmacılar deneysel olarak

sistemik kullanılan opioidlerle derin analjezi oluşturmalarına karşın aynı ajanın intratekal kullanımında ortaya çıkan preemptif etkiyi elde edemediklerini bildirmişlerdir (15-17). Moiniche (6), Ong (16) gibi araştırmacılar da çalışmamızda saptadığımız gibi tramadolün preemptif analjezik etkisini gösterememişlerdir. Sonuç olarak opioidlerde olduğu gibi tramadolün de preemptif özellikleri konusunda halen görüş birliği yoktur.

Tüm bu bulgulara ek olarak, kullanılan intravenöz ve inhalasyon anestetiklerinin spinal sensitizasyona etki ettiği gösterilmiştir. Örnek olarak azot protoksit nosiseptif uyarı kökenli spinal sensitizasyonu belirgin olarak baskılar (18). Ancak N2O'nun bu etkisi halothan tarafından belirgin şekilde antagonize edilir (19). Aynı şekilde iv propofolün santral sensitizasyonu suprese ettiği gösterilmiştir (18). Tiyopental için olmasa da pentobarbital için de farelerde benzer sonuçlar elde edilmiştir (20). Cerrahi uyarı hemen her zaman anestezi altında oluşmaktadır. Şimdiye dek preemptif analjezi konusunda yapılan tüm çalışmalarda uygulamada kullanılan ajan ve yöntemin yanı sıra inhalasyon ve/veya iv anestetik ajanlar da kullanılmışlardır. Böylece, santral sensitizasyon kullanılan anestetiklerce kuvvetlendirileceği gibi inhibe de edilebilir. Elde edilen sonuçlar sadece preemptif etkisi araştırılan ajana bağlı olmayıp diğer kullanılan anestetik ajanlarla da etkileşim söz konusudur (14).

Çalışmamız için de aynı şartlar geçerlidir. Tüm hastalarda deri insizyonu öncesi kullanmaya başladığımız sevofloran, diğer gaz anestetikler gibi kontrol grubu dahil tüm hastalarda, nosiseptif uyarıyı bloke edip uyaranların santral sensitizasyon oluşturmak üzere spinal korda ulaşmasını engellemiş olabilir (21). Böylece tramadolün preemptif analjezik etkisi diğer anestetik ajanlarca rahatça maskelenebilir. Eğer bu hipotez doğruysa, çalışma ve kontrol grubunda benzer sonuçların elde edilmesi doğaldır. Opioid ajanların preemptif analjezik etkisini göstermeyen bazı yazarlarda bu duruma dikkat çekmişlerdir (18-20).

Tramadolün güçlü diğer analjeziklerle karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha düşük olduğu ve bu yan etkilerin de birçoğunun önlenebilir, kolay tedavi edilebilir olduğu gösterilmiştir (9). Çalışmamızda her iki grup arasında komplikasyon açısından bir fark saptanmamıştır. Oluşan minor komplikasyonlar rutin postoperatuvur bakım önlemleri çerçevesinde kolayca tedavi edilmiştir. Komplikasyon sıklığının düşük olması dozun her iki grupta da anestezi bitiminden önce yapılmasının etken olabileceğini düşünmekteyiz (9,21).

Tüm bu süreçte postoperatif ağrının nosiseptif, enflamatuvar ve nöropatik komponentleri olan kombine bir ağrı olduğu hatırdta tutulmalıdır (4). Yapılan bazı çalışmalarda perioperatif kullanılan analjezik rejiminin süresinin ve etkinliğinin tek başına analjezik kullanımının preoperatif uygulanmadan (preemptif) çok daha etkili olduğu iddia edilmektedir. Uygulanan farklı analjezi teknikleri ve ilaçlarının kesintisiz bir arada kullanımı olan multimodal ağrı kontrol tekniklerinin kullanılmasının postoperatif ağrıyı önlemede çok daha etkin olacağını vurgulanmaktadır. Günümüzde sadece operasyon öncesi analjezik rejimin uygulandığı preemptif yaklaşım yerine ameliyat öncesi dönemi de dikkate alan ama daha önemlisi tüm perioperatif ve erken postoperatif dönemi de kapsayan preventif yaklaşım hızla değer kazanmaktadır (17).

## Sonuç

Çalışmamızda preoperatif ve intraoperatif dönemde uygulanan tramadol, postoperatuvur dönemde kullanılan ek analjeziklerle birlikte en az yan etkiyle yeterli analjezi sağlamıştır. Bu çalışmada tramadolün iv kullanımda preemptif analjezik etkisi olduğu gösterilememiştir. Tramadolün bu tip operasyonlarda intraoperatif kullanımı, operasyon öncesinde kullanımı kadar etkindir. Ancak preemptif analjezik etki konusunda peroperatuvur dönemde kullanılan diğer anestezi ajanlarla etkileşimi de irdeleyen, farklı analjezi yöntemlerinin ve ilaçlarının kullanıldığı çok merkezli, büyük hasta sayılı yeni deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Yeni Yüzyıl Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** A. Şefik Köprülü, Yaşar Gökhan Gül, Ali Haspolat, **Dizayn:** A. Şefik Köprülü, Ali Haspolat, **Veri Toplama veya İşleme:** A. Şefik Köprülü, Yaşar Gökhan Gül, Ali Haspolat, **Analiz veya Yorumlama:** A. Şefik Köprülü, Ali Haspolat, **Literatür Arama:** A. Şefik Köprülü, **Yazan:** A. Şefik Köprülü, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Özçalın S. Pre-emptive analjezi. Ağrı Dergisi 1995;7:24-35.
2. Ceyhan D, Güleç MS. Postoperatif ağrı sadece nosiseptif ağrı mıdır? Ağrı 2010;22:47-52.
3. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. Pain 1993;52:259-85.
4. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, et al. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. Anesthesiology 1992;77:439-46.
5. Mansfield M, Meikle R, Miller C. A trial of pre-emptive analgesia. Influence of timing of preoperative alfentanil on postoperative pain and analgesic requirements. Anaesthesia 1994;49:1091-3.
6. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systemic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. Anesthesiology 2002;96:725-41.
7. Woolf CJ, Chong M. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993;77:362-79.
8. James M, Heijke SA, Gordon PC. Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief; a placebo-controlled double-blind trial. Anesth Analg: 1996;83:87-91.
9. Keskinbora K, Aydın I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. Ağrı 2006;18:5-19.
10. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. Preoperative morphine pre-empt postoperative pain. Lancet 1993;342:73-5.
11. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioids analgesic. J Pharmacol Exp Ther 1992;260:275-85.
12. Wordliczek J, Banach M, Garlicki J, Jakowicka-Wordliczek J, Dobrogowski J. Influence of pre- or intraoperational use of tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early postoperative period. Pol J Pharmacol 2002;54:693-7.
13. Mc Quay HJ. Pre-emptive analgesia. Br J Anaesth 1992;69:1-3.
14. Sarantopoulos C, Fassoulaki A. Sufentanil does not preempt pain after abdominal hysterectomy. Pain 1996;65:273-6.
15. Abram SE, Olson EE. Systemic opioids do not suppress spinal sensitization after subcutaneous formalin in rats. Anesthesiology 1994;80:1114-9.
16. Ong CK, Lir P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. Anesth Analg 2005;100:757-73.
17. Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, Kodumudi V, Kaye AD, Urman RD. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. Local Reg Anesth 2014;7:17-22.
18. O'Connor TC, Abram SE. Inhibition of nociception-induced spinal sensitization by anaesthetic agents. Anesthesiology 1995;82:259-66.
19. Goto T, Marota JJ, Crosby G. Nitrous oxide induces preemptive analgesia in the rat that is antagonized by halothane. Anesthesiology 1994;80:409-16.
20. Cleland CL, Lim FY, Gebhart GF. Pentobarbital prevents the development of C fiber-induced hyperalgesia in the rat. Pain 1994;57:31-43.
21. Dahl JB, Hansen BL, Hjortsø NC, Erichsen CJ, Moiniche S, Kehlet H. Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. Br J Anaesth 1992;69:4-8.



# Tamamlayıcı Tiroidektominin Son Dekadda Değişen Yapısı

## The Ever-Changing Configuration of the Completion Thyroidectomy in the Last Decade

Suat Benek, Ahmet Kocakuşak\*, Bahri Özer\*, Mehmet Celal Kızılkaya\*\*, Fazilet Erözgen\*, Fatih Çiftçi\*\*\*, Hüsnü Aydın\*\*\*\*, Cihad Tatar\*\*\*\*\*

İdil Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Şırnak, Türkiye

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

\*\*Bulanık Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Muş, Türkiye

\*\*\*Gelişim Üniversitesi Safa Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*Doğu Beyazıt Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ağrı, Türkiye

\*\*\*\*\*Besni Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Adıyaman, Türkiye

### Özet

### Abstract

**Amaç:** Tamamlayıcı tiroidektomi (TT) yapılan hastaların ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları, ilk ve ikinci operasyon sonuçları ile komplikasyon oranlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntemler:** Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında kliniğimizde ameliyat edilen 43 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların tamamına ilk ve ikinci ameliyatında lobektomi uygulanmıştır. Hastaların 38 (%88,37) tanesi kadın, 5 (%11,63) tanesi erkek idi. Hastaların yaş ortalamaları 43,34±15,19 yıl idi. İlk ameliyatında 34 hastada malignite tespit edildi (31 papiller, 2 medüller, 1 foliküler kanser). Diğer lob alındığında karşı tarafta 9 hastada kanser tespit edildi. İlk ameliyatında kanser tespit edilmemiş olan 9 hastanın hiçbirinde diğer lobda da malignite yoktu. İlk operasyonda 29 hastaya sağ lobektomi, 14 hastaya ise sol lobektomi uygulanmıştı. İnce iğne aspirasyon biyopsinin benign hastaları tespit etme oranı %27,2 iken, malign hastaları tespit etme oranı %29,4 olarak bulunmuştur. Komplikasyonlar irdelendiğinde sinir hasarı ve kalıcı hipokalsemi hiç görülmezken, geçici hipokalsemi 17 hastada (%39,5) tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Günümüzde subtotal TT uygulanmış hasta sayısı azaldığından ve sinir monitorizasyonu gibi yeni teknikler de geliştiği için tamamlayıcı tiroidektomi güvenle uygulanabilen bir yöntemdir. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 225-8)

**Anahtar Sözcükler:** Tamamlayıcı tiroidektomi, revizyon, remnant, kanser

**Aim:** We aimed to evaluate the results of fine needle aspiration biopsy (FNAB), first and second surgical interventions and complication rates in patients who underwent completion thyroidectomy (TT).

**Methods:** We retrospectively evaluated medical records of 43 patients who had been operated on between January 2011 and December 2013.

**Results:** All patients underwent lobectomies both in their first and second surgical interventions. Thirty-eight (88.37%) patients were female and 5 (11.63%) were male. The mean age of the patients was 43.34±15.19 years. Malignancy was detected in 34 patients in the first surgery (papillary cancer in 31, medullary cancer in 2, and follicular cancer in 1). Nine patients were found to have a contralateral cancer according to the second surgery results. Nine patients, who had no cancer in the first operation, had still no malignancy in the contralateral lobe. Right lobectomy in 29 and left lobectomy in 14 patients were performed in the first operation. While FNAB detected benign cases with a rate of 27.2%, it could detect malignancies with a rate of 29.4%. Nerve injury and permanent hypocalcemia were not detected although the rate of temporary hypocalcemia was 39.5% (17 patients).

**Conclusion:** Completion TT is a safe method nowadays since the number of patients with subtotal thyroidectomy with more than one lobe declined and new techniques such as nerve monitorization have been employed. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53:225-8)

**Key Words:** Completion thyroidectomy, revision, remnant, cancer

## Giriş

Tamamlayıcı tiroidektomi (TT) için son iki dekat verileri birbiri ile kıyaslandığında çarpıcı değişiklikler mevcuttur. TT, nüks nodüler guatr veya total TT'den daha az kapsamlı ameliyatlardan sonra histopatolojide malignite çıkması durumunda veya benign sebeplerle tiroit bezinin kalanının çıkartılmasıdır. Tiroit kanserinin her türünde standart tedavi toplam TT veya TT'nin toplama tamamlanmasıdır. Hipertiroidi veya remnant nodülde büyüme gibi benign sebeplerle de TT yapılmaktadır. İster tamamlayıcı ister toplam; her iki girişimin de amacı geride kanserli doku bırakılmamasıdır. Geçmişe göre TT, artık nerede ise her zaman lobektomiden ibarettir, çünkü multinodüler guatrda her iki lobdan da biraz alan subtotal yaklaşım terk edilerek tarihteki yerini almıştır. Yeni yaklaşımlar TT ameliyatını lobektomiye dönüştürdüğünden hasta her iki ameliyatında da genellikle birer lobektomi geçirmektedir. Komplikasyonların azalmasında tek önemli etken TT'nin lobektomiye dönüşmesi değildir (1). Artan deneyimle beraber sinir monitorizasyonu da süreçte çok önemli bir yer edinmiştir (2). Bu çalışmanın konusu olmasa da, TT endikasyonlarındaki değişim de ameliyat edilen her beş hastadan birinde kanser tespit edilmesi sonucunu getirmiştir. Bundan daha az oranda kanser çıkması, o grubun gereksiz endikasyonla ameliyat yaptığının delili kabul edilmektedir. Otuz altı aylık süreçte 43 TT hastasının dışında 312 guatr hastası kanser veya değişik nedenlerle ameliyat edilmiştir. Verilerin retrospektif değerlendirilmesi geçmiş deneyimlerimize göre çok farklı bir tablo ortaya koymuştur.

## Yöntemler

Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında ameliyat edilen 43 TT hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hasta dosyaları, bilgisayar kayıtları ve patoloji raporlarının değerlendirilmesi sonucu elde edilen veriler kaydedilmiştir. Cinsiyet, yaş, ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB), ilk ameliyat metodu, ilk ameliyat patolojisi, son ameliyat patolojisi değerlendirildi. Hastaların her birinden verilerin bilimsel araştırmada kullanılması için onam alınmıştır. Kıyaslanan iki grup olmadığı için istatistiksel inceleme yapılmamış, klinik veriler üzerinde çalışılmıştır. Ayrıca araştırma taburcu olmuş hasta dosyaları üzerinden retrospektif yapıldığından etik kurul onayı alınmamıştır.

## Bulgular

Çalışmadaki 43 hastanın tamamının ilk ameliyatı günümüzdeki yaklaşımlara uygun olarak lobektomi idi. Hastaların 38 (%88,37) tanesi kadın, 5 (%11,63) tanesi erkek cinsiyette idi ve erkeklerin tamamında ilk operasyonda malignite tespit edilmişti. Kadın hastaların 9 tanesinde ilk ve son operasyon patolojileri benign idi. Yaş

ortalaması 43,34±15,19 yıl idi ve en genç hasta 21, en yaşlı hasta ise 76 yaşında idi. En genç ve en yaşlı hastalar kadın idi. İlk ameliyatında malignite tespit edilmiş olan hasta sayısı 34 idi. Bunların 31 tanesi papiller kanser, 2 tanesi medüller kanser, 1 tanesi foliküler kanser idi (Tablo 1). Kalan lob alındığında 34 kanser hastasının 9'unda gene kanser tespit edildi. İlk ameliyatında kanser tespit edilmiş olan 25 hastanın (%73,53) ikinci ameliyatı benign sonuç verdi. Serimizde %26,47 (9 hasta) oranında bilateral kanser mevcuttu. İlk ameliyatında kanser çıkmamış olan ve kanser dışındaki herhangi bir endikasyonla ameliyat edilen hiçbir hastada (9 hasta) ikinci ameliyatında da kanser tespit edilmedi. İlk operasyon lobektomisi 29 hastada sağ, 14 hastada sol tarafa uygulanmıştı. İlk ameliyatında benign bulgular olan 9 hastanın 2 tanesine hipertiroidi nedeni ile TT uygulanmıştı. Hürthle hücre metaplazisi ile birlikte pleomorfik yapılar 2 hastada, remnant lobda nodülde büyüme ise 5 hastada TT sebebi olmuştu.

Medüller kanser tespit edilen 2 hastadan birinde bilateral hastalık saptanırken foliküler kanserli hastada kontralateral lobda kansere rastlanmadı. İlk ameliyat sağ lobektomilerinde 29 hastanın 24'ünde, sol lobektomilerde ise 14 hastanın 10 tanesinde malignite çıkmış olup oranlar benzerdir. İkinci ameliyat için 3 ay bekleme süresi sadece 7 hastada gerçekleşmiştir. Diğer hastaların tamamı 1.

**Tablo 1. Endikasyonlara göre dağılım**

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Papiller kanser           | 31 |
| Medüller kanser           | 2  |
| Foliküler kanser          | 1  |
| Hipertiroidi              | 2  |
| Nodülde büyüme            | 5  |
| Hürthle hücre metaplazisi | 2  |
| Toplam                    | 43 |

**Tablo 2. Kanserli hastalarda (n=34) bilateral olma durumu ile multisentrisme ilişkisi**

|              | Unilateral | Bilateral |
|--------------|------------|-----------|
| Multisentrik | 4          | 2         |
| Tek odak     | 21         | 7         |

**Tablo 3. İnce iğne aspirasyon biopsisi ve patoloji sonuçları**

| İİAB              |    | Spesimen nihai patolojisi |    |
|-------------------|----|---------------------------|----|
| Malignite şüphesi | 10 | malign                    | 10 |
|                   |    | benign                    | 0  |
| Benign bulgular   | 33 | malign                    | 24 |
|                   |    | benign                    | 9  |

İİAB: İnce iğne aspirasyon biopsisi

ameliyattan sonraki 25 gün ile 68 gün arası dönemde ikinci ameliyatını olmuştur. Kanserin tiroit lobu içinde multisentrik olması da araştırıldı. Bilateral kanser tespit ettiğimiz 9 hastanın ilk ameliyat patolojisi gözönüne alındığında 2 (%22) hastada, diğer 25 hastadan ise 4'ünde (%16) multisentrisite mevcuttu (Tablo 2). İkinci ameliyatlar, birinci ameliyat patolojisine göre planlanmış iken, birinci ameliyatlar ultrasonografi ve İİAB bulgularına göre planlanmıştır. Çalışma grubunu oluşturan 43 hastanın İİAB sonuçları irdelendiğinde 10 tanesinde kanser şüphesi mevcut idi ve bunların tamamında operasyon sonucunda malignite saptanmıştır. Kanser tespit edilen diğer 24 hastanın İİAB sonucu ise benign idi. İİAB'nin kanser tespit etme oranı %29,4 olarak bulunmuştur. İİAB benign olgularda %27,2 doğru sonuç vermiştir (Tablo 3). Hastaların tamamında sinir monitorizasyonu kullanılmış ve sinir hasarına rastlanmamıştır. Her iki ameliyatın da kontrollü lobektomiden ibaret olmasından dolayı kalıcı hipokalsemi de görülmemiş olup tüm TT hastalarına rutin olarak ameliyat öncesi vokal kord muayenesi yapılmıştır. Geçici hipokalsemi ise 17 hastada (%39,5) görülmüştür.

### Tartışma

Literatürde tiroidektomi yapılan hastalarda kadın/erkek oranı 3,4-6,3 arasında değişmektedir (3). Serimizde bu oran 7,6 (38/5) olarak tespit edilmiştir. Serimizdeki yaş ortalaması ise (43,34±15,19 yıl) literatür ile uyumludur (4-7). Kalıcı komplikasyon oranımızın literatüre göre düşük olmasının sebebi serimizin lobektomi hastalarından oluşması olabilir. Geçici hipokalsemi oranımızın yüksek olmasının sebebinin ise çalışmada klinik değil laboratuvar hipokalsemisini değerlendirdiğimizden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Klinik geçici hipokalsemi ise literatürde %3-15 arasında rapor edilmiş olup (4,5) hastalarımızdaki sonuçlarla uyumlu olmaması da, başta hipertiroidi hastalarımızda olmak üzere hasta profilimizde aç kemik sendromu, güneş ışığından sosyal ve dini sebeplerle fazla faydalanamama, çok çocuk sahibi olma gibi sebeplerin oluşturduğu asemptomatik hipokalsemi ile açıklanabilir. Kanser nedeni ile yapılan TT'de karşı lobda tümör saptanma oranı Lefevre'nin (6) çalışmasında %21, Zohairy'nin (7) çalışmasında ise %28,5 olarak bildirilmiştir. Serimizde bu oran %26,47 idi. Bu konuda Tollefsen'in (8) 1972 yılında yaptığı yayın her geçen gün içerdiği doğrular nedeni ile referans haline gelmiştir. Bu çalışmaya göre toplam tiroidektomi yapıldığında kontralateral lobda %38 oranında kanser tespit edilmesine rağmen hastaların ömür boyu takiplerinde sadece %5'inde rekürren kanser gelişmektedir. Kontralateral lobdaki kanserin yaşam boyu okült kalması bugün birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Ülkemizde 2013 yılında yapılan bir çalışmada karşı lobda tümör saptanma oranı %38,1 olarak tespit rapor edilmiştir (9). İkinci ameliyatın zamanlamasının literatürde önerilenin

aksine ilk 10 gün içinde veya 90 günden sonra yapılmasına gerek görmeyen çalışmalar da vardır (10). Eğer ilk ameliyat serimizi oluşturan hastalarda olduğu gibi lobektomiden ibaret ise, önerilen 3 aylık sürenin geçmesini beklemenin gerekmediğini düşünmekteyiz. Hastalarımızın 36 tanesi 90 gün bekleme kuralına uyulmadan ameliyat edilmiştir. Hiçbir hastamız patoloji sonuçlarımızın erken çıkmaması nedeniyle ilk 10 gün içinde ameliyat edilememiştir. İİAB sonuçlarımızın doğruluk oranı ise beklediğimizden düşüktü. Bunun en büyük sebebinin kanser veya benign sebeplerle TT dışı tiroit ameliyatı yaptığımız 312 hastanın çalışmaya alınmamış olması olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmadan elde edilen verilerle yapabileceğimiz bir spekülasyon ilk alınan lobdaki kanserin o lob için multisentrik olmasının karşı lobda kanser olma olasılığını artırıyor olmasıdır. Bilateral kanser tespit ettiğimiz 9 hastanın ilk ameliyatındaki kanserli dokunun o lob için multisentrik olması 2 (%22) hasta için geçerli iken, diğer 25 hastada kanserde multisentrisiteye 4 (%16) hastada rastlandı. Çalışmanın kısıtlılıkları arasında; retrospektif olması, kıyaslanan grup olmadığı için istatistiksel analiz yapılamaması, hasta sayısının az olması, retrospektif olması nedeni ile birçok farklı parametrelerin çalışılmaması sayılabilir.

### Sonuç

Tamamlayıcı tiroidektomi hem bekleme süresi gözlemlenmeden, hem de günümüzde subtotal tiroidektomi uygulanmış hasta sayısı da azaldığından ve sinir monitorizasyonu gibi yeni yardımcı teknikler de geliştiği için ileri tecrübe gerektirmeden güvenle uygulanabilen bir yöntemdir.

**Etik Kurul Onayı:** Retrospektif olduğu için etik kurul onayı gerekmemiştir, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Suat Benek, **Dizayn:** Suat Benek, Ahmet Kocakuşak, **Veri Toplama veya İşleme:** Bahri Özer, Mehmet Celal Kızılkaya, Fatih Çiftçi, Hüsnü Aydın, Cihad Tatar, **Analiz veya Yorumlama:** Fazilet Erözgen, Ahmet Kocakuşak, **Literatür Arama:** Bahri Özer, Mehmet Celal Kızılkaya, Fatih Çiftçi, Hüsnü Aydın, Cihad Tatar, **Yazan:** Suat Benek, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Agarwal G, Aggarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter ? An evidence-based review. World J Surg 2008;32:1313-24.
2. Chan WF, Lang BH, Lo CY. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. Surgery 2006;140:866-72.



3. Akgün YA, Öngören AU, Kuru S, Acar E, Cengiz A, Gülhan D. Tetany after thyroid surgery. Turkish Medical Journal 2007;1:80-5.
4. Levin KE, Clark AH, Duh QY, Demeure M, Siperstein AE, Clark OH. Reoperative thyroid surgery. Surgery 1992;111:604-9.
5. Chao TC, Jeng LB, Lin JD, Chen MF. Reoperative thyroid surgery. World J Surg 1997;21:644-7.
6. Lefevre JH, Tresallet C, Leenhardt L, Jublanc C, Chigot JP, Menegaux F. Reoperative surgery for thyroid disease. Langenbecks Arch Surg 2007;392:685-91.
7. El-Zohairy M, Zaher A. Re-operation for the treatment of well differentiated thyroid cancer: necessity, safety and impaction on further management. J Egypt Natl Canc Inst 2004;16:3130-6.
8. Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Papillary carcinoma of the thyroid: Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. Am J Surg 1972;124:468-72.
9. Çolak B, Küçükkartallar T, Aksoy F, Çakır M, Kartal A, Erikoğlu M. Tamamlayıcı tiroidektomi olgularının retrospektif değerlendirilmesi. Erciyes Med J 2013;33:206-9.
10. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World J Surg 2000;24:891-7.



# İnvaziv Duktal Karsinomda Modifiye Scarff-Bloom-Richardson Gradeleme Sistemi ile p16 ve bcl-2 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

## Comparison of Modified Scarff-Bloom-Richardson Grading System with p16 and bcl-2 Expression in Invasive Ductal Carcinoma

Selma Erdoğan Düzcü, Mihriban Gürbüzeli\*, Saime Gül Barut\*

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bolu, Türkiye

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

### Özet

**Amaç:** Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. p16INK4a ve bcl-2 genleri hücre siklus kontrolündeki major yollarla ilişkilidir. Aynı zamanda meme karsinogenesinde de rol oynarlar. Bu çalışmada invaziv duktal karsinom olgularında "Modifiye Scarff-Bloom-Richardson" mikroskopik derecelendirme sistemindeki histopatolojik parametreler ile p16 ve bcl-2 ekspresyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmamızda 2011-2013 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji kliniğinde invaziv duktal karsinom tanısı konulan 88 olgu incelenmiştir. p16 ve bcl-2 immünohistokimyasal boyaları uygulandı.

**Bulgular:** Olgularımızda p16 ekspresyonundaki artış ile tubül yapısı, pleomorfizm ve mitoz sayısı ve histolojik grade artışı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,008$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,005$ ,  $p<0,001$ ). bcl-2 ekspresyonundaki artış ile mitoz ve histolojik gradenin azalması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,026$ ,  $p=0,024$ ).

**Sonuç:** Modifiye Scarff-Bloom-Richardson gradeleme sistemi parametreleri ile p16 arasında pozitif bir ilişki varken, bcl-2 ile negatif yönde bir ilişki bulundu. p16 ve bcl-2 meme kanserinde önemli prognostik parametrelerdir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 229-36*)

**Anahtar Sözcükler:** Memenin invaziv duktal karsinomu, p16 (Ink4a), bcl-2

### Abstract

**Aim:** Breast cancer is the most frequent cancer among women. The p16INK4a and bcl-2 genes are the two major pathways involved in control of the cell cycle. They also play key roles in breast carcinogenesis. In this study, we investigated the relationships between the histopathologic parameters in the "Modified Scarff-Bloom-Richardson" microscopic grading and expression of p16 and bcl-2 gene in cases with invasive ductal carcinoma.

**Methods:** We examined 88 patients who were diagnosed with invasive ductal carcinoma between 2011 and 2013 in Haseki Educational and Research Hospital Pathology Department. Immunohistochemical staining for p16 and bcl-2 was performed.

**Results:** Increased expression of p16 gene was statistically significantly related with increased tubule formation, pleomorphism, mitosis rate and histological grade ( $p=0.008$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.005$ , and  $p<0.001$ , respectively). We found a statistically significant relationship of the rise of the expression of bcl-2 gene with decreased mitosis rate and histological grade ( $p=0.026$  and  $p=0.024$ , respectively).

**Conclusion:** As a result, it was observed that there was a positive correlation between parameters included in Modified Scarff-Bloom-Richardson grading system with p16 in addition to negative correlation with bcl-2 expression. p16 and bcl-2 are important prognostic biomarkers in human breast cancer. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:229-36*)

**Key Words:** Invasive ductal carcinoma of the breast, p16 (ink4a), bcl-2

## Giriş

Meme kanseri kadınlarda Türkiye’de ve dünyada görülen en sık kanserdir (1-4). Meme kanseri çevre dokulara invazyon ve uzak organlara metastaz yapabilen bir grup malign epitelyal tümördür (5). İnvaziv duktal karsinom (İDK) meme karsinomlarının %75-80’ini oluşturan özel tiplerin herhangi biri içinde sınıflandırılmayan malign meme tümörlerinin en önemli grubudur (6).

Günümüzde invaziv duktal karsinomun gradelemesinde en çok kullanılan Bloom’un 1950 yılında yaptığı, 1957’de Bloom ve Richardson tarafından kullanılan Elston and Ellis’in modifiye ettiği skorlama sistemidir (7-11). Bu gradeleme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tubül yapılarının oranı ve mitoz sayıları ayrı ayrı 1-3 arasında skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir (9,11,12). Grade 1-iyi diferansiye (3-5 puan), grade 2-orta derecede diferansiye (6-7 puan) grade 3-kötü diferansiye (8-9 puan) olarak derecelendirilir. Bloom ve Richardson histolojik gradenin potansiyel malignite derecesini yansıttığını belirtmiştir (7,8). Histolojik grade prognostik faktör olarak da değerlendirildiğinden, grade ile birçok faktörün ilişkisi araştırılmıştır (13).

İnsanlarda görülen kanserlerin çoğu hücre siklus kontrolünün bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır (14). Hücre siklus kontrolünde ve meme kanseri patogeneğinde de rol oynayan iki önemli gen p16INK4a (siklin bağımlı kinaz inhibitörü) ile bcl-2’dir (B hücreli lenfoma-2) (14). Hücre siklus siklinler, siklin bağımlı kinazlar (SBK) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (SBKİ) gibi birçok genle düzenlenir (14). p16INK4a protein ailesinin bir üyesi olan, 9p21 kromozomunda kodlanan, SBK-4 ve SBK-6’yı inaktive eden üç eksondan oluşan bir tümör supresör genidir (15,16).

bcl-2; bcl-2 gen ailesinin bir üyesi olan, kromozom 18q21’de lokalize, normal dokuda sıkça ekspres edilen apoptozu zıt yönde etkileyen bir onkogendir (17-20). bcl-2 antiapoptotik rolüne ilaveten hücre siklus kontrolünde de rol alır (21). bcl-2 ekspresyonu meme kanserli hastalarda prognostik göstergedir (22). Meme karsinomunda dediferansiasyonu baskıladığı, diğer prognostik faktörler ile birlikte hormon tedavisi ve kemoterapiye yanıtı etkilediği bildirilmiştir (23).

Aynı tedaviyi almış hastalarda tümör davranışının değişken olmasından dolayı; sağkalım durumunun öngörülmesi, relapsları önleme ve tedavi rejimlerini daha etkin kullanabilmek için yeni prognostik faktörlere ihtiyaç artmaktadır (24).

Araştırmamızda 2011-2013 tarihleri arasında 88 İDK tanısı almış olguya p16INK4a ile bcl-2 immünohistokimyasal boyalarını uyguladık.

Çalışmamızın amacı, Modifiye Scarff-Bloom-Richardson gradeleme sistemindeki tubül formasyonu, nükleer

pleomorfizm, mitoz oranları ve bunların toplamından oluşan grade ile p16 ve bcl-2 boyanma paternlerini karşılaştırarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını değerlendirerek p16 ve bcl-2’nin prognostik önemini kavramaktır.

## Yöntemler

Çalışmamıza 2011-2013 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi bölümünde ameliyat edilip Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde inceleme sonrasında İDK tanısı alan 88 hasta alındı. Olgulara ait patoloji kayıtları ve tüm preparatlar (parafin blok ve lamlar) iki patoloj tarafından tekrar değerlendirildi.

Tümörler modifiye Scarff-Bloom-Richardson gradeleme sistemi kullanılarak skorlandı. Tümörün içerdiği tubül formasyonu, mitoz sayısı ve nükleer pleomorfizm tesbit edilerek 1-3 olarak puanlama yapıldı. Buna göre tubül formasyonu değerlendirilirken tümörün %75’inden fazlasında lümenleri belirgin tubül yapısı görülüyorsa 1 puan, solid alanlarla birlikte %10-75 arasında tubül yapısı varsa 2 puan, %10’un altında tubül yapısı var ya da hiç yoksa 3 puan verildi. Nükleer pleomorfizm değerlendirilirken tümör hücrelerinin nükleusları uniform, düzenli ve küçük ise 1 puan, nükleuslar orta derecede farklılık gösteriyor ve yer yer nükleoller seçilebiliyorsa 2 puan, ileri derecede farklılık gösteriyor ve bir ya da birkaç belirgin nükleol içeriyorsa 3 puan verildi. Mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında (0,59 mm) 0-9 ise 1 puan, 10-19 ise 2 puan, 20 ve üzeri ise 3 puan verildi. Bu parametrelere göre elde edilen toplam skor 3-5 ise grade 1, 6-7 ise grade 2, 8-9 puan ise grade 3 olarak değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal inceleme için; tümörlere ait bloklardan internal kontrol içeren en uygun parafin blok seçildi. Primer antikor olarak purified mouse anti-human p16 (dilüsyon: 1/20, kod: G175-405, no: 550834, BD Biosciences, ABD) ve BCL-2 alpha Ab-1 (kod: 100/D5, no: MS-123-R7-7,0 ml, Thermo Scientific, ABD) kullanıldı.

Materyallerin arşivdeki parafin bloklarından mikrotom aracılığı ile 3 µ kalınlığında kesitler poly-L-Lizin’li lamlara alındı. Kırk dakika 80 °C etüvde bekletildi. Lamlar immünohistokimyasal boyama için BenchMark XT IHC/ISH Boyama Modülü’ne (Ventana Medikal Sistemler, Inc., 1910, Tucson, Arizona, ABD) takıldı.

p16 immünohistokimyasal boyanması sırasında preparat deparafinizasyon için EZ prep solüsyonunda 4 dakika inkübe edildi. Reaction Buffer ile 37 °C’de yıkama yapıp LCS ile kapatıldı ve bu işlem her basamaktan önce tekrarlandı. Sitrat solüsyonu ile 100 °C’de 60 dakika hücre iyileştirme yapıldı. UV inhibitör ile 4 dakika inkübe edildi. Manuel p16 damlatılarak 40 dakika antikor titrasyonu yapıldı. HRP UNIV MULT’de 8 dakika inkübe edildi. Amplifier kiti ile antikor anijen bağlantısı artırıldı.

Kromojenle (UV DAB) substrat ardışık damlatılıp 8 dakika beklendi. UV Copper damlatılıp 4 dakika beklenecek reaksiyon hızı sağlandı. Arka plan boyaması 8 dakika boyunca hematoksinle yapıldı. Bluing reagent ile 4 dakika inkübe edildi.

bcl-2 immünohistokimyasal boyanırken p16 prosedüründeki işlemlerin benzeri uygulandı. Farklı basamakları ise; ikinci basamakta sitrat yerine EDTA'lı solüsyon kullanıldı. Dördüncü basamakta bcl-2 boyası damlatıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirme Olympus ışık mikroskopunda 400x büyütme kullanılarak yapıldı. İki ayrı araştırmacı, klinik ve patolojik parametreleri önceden bilmeksizin olgu sırasına göre kodlanmış immun boyalı lamların tüm alanlarını taradı.

p16 için; nükleer boyanma oranı esas alınarak 0-3 arası puanlama yapıldı. Tümör hücrelerindeki boyanma %0-10 olduğunda negatif, %11-20'sinde nükleer boyanma olduğunda 1+, %21-50'sinde nükleer boyanma olduğunda 2+, %50'den fazlasında nükleer boyanma olduğunda 3+ olarak değerlendirildi.

Bcl-2 için sitoplazmik boyanma esas alınarak 0-3 arası puanlama yapıldı. Tümör hücrelerinin 1/3'den azında sitoplazmik boyanma görülmesi 1+, 1/3-2/3'ünde sitoplazmik boyanma görülmesi 2+, 2/3'ünden fazlasında sitoplazmik boyanma görülmesi 3+ olarak değerlendirildi.

Her iki marker için 0 ve 1+ değer alanlar negatif, 2+ ve 3+ değer alanlar pozitif kabul edilerek ayrıca karşılaştırılma yapıldı. p16 için pozitif internal kontrol olarak fibroblastlar, eksternal kontrol olarak serviks skuamöz hücreli karsinomu değerlendirildi. bcl-2 için pozitif internal kontrol olarak lenfositler, eksternal kontrol olarak lenf nodu dikkate alındı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları Ki-kare analizi ile test edildi. Gruplarda oranların ilişkileri Mantel-Haenszel test ile değerlendirildi. Koşulların sağlanmadığı durumda Monte-Carlo simülasyonu uygulandı. Ordinal değişkenlerin ordinal ve sayısal değişkenlerle ilişkisi Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 39-89 arasında olup, yaş ortalamaları 57,9±11,6 yıldır. Olguların 87'si kadın, 1'i erkektir. Erkek hasta 51 yaşındadır. Kırk dört sağ, 44 sol meme kanseri tanılı hastadan, 40 olguda lumpektomi, 48 olguda ise radikal mastektomi uygulanmıştır. Tümörlerin çapı 0,7-15 cm arasında değişkenlik göstermekle birlikte

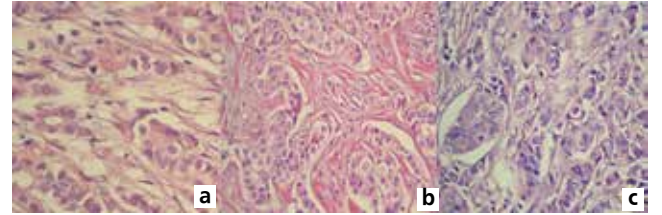
ortalama 3,1±1,9 cm olup 7 olguda birden fazla odak halinde yerleşim izlendi.

Tübül formasyonu 3 (%3,4) olguda 1, 35 (%39,8) olguda 2, 50 (%56,8) olguda 3 puan verilmiştir. Nükleer pleomorfizm için 2 (%2,3) olguda 1 puan, 43 (%48,9) olguda 2 puan, 43 (%48,9) olguda 3 puan verilmiştir. Mitoz ise 36 (%40,9) olguda 1 iken, 23 (%26,1) olguda 2, 29 (%33,0) olguda 3 olarak değerlendirilmiştir. Histolojik grade 11 (%12,5) olguda 1, 43 (%48,9) olguda 2, 34 (%38,6) olguda 3 bulunmuştur (Resim 1a, 1b, 1c).

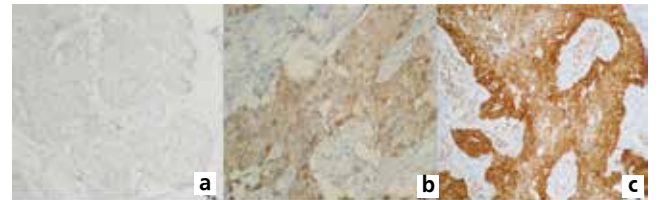
Olgularımıza uyguladığımız p16 ve bcl-2 İHK boyama sonucunda p16 için; 34 (%38,6) olguda 0, 27 (%30,7) olguda 1+, 14 (%15,9) olguda 2+, 13 (%14,8) olguda 3+ boyanma görüldü (Resim 2a, 2b, 2c). bcl-2 ise 17(%19,3) olguda 0, 11 (%12,5) olguda 1+, 25 (%28,4) olguda 2+, 35 (%39,8) olguda ise 3+ boyanma izlendi (Resim 3a, 3b, 3c).

p16 düzeyi ile mitoz, pleomorfizm, tübül, grade düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (sırası ile p=0,005 p=0,001, p=0,008, p<0,001). Mitoz, pleomorfizm, tübül, grade 3'te p16 düzeylerindeki artış dikkat çekiciydi. Bu ilişki Tablo 1'de verilmiştir.

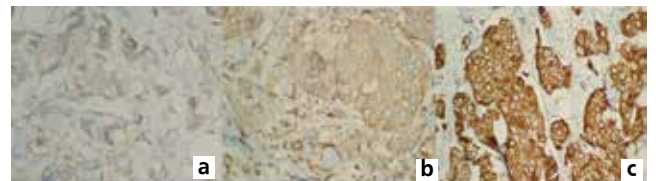
p16 0-1 düzeyi negatif, 2-3 düzeyi pozitif kabul edilerek yapılan değerlendirmemizde mitoz, pleomorfizm, tübül, grade düzeylerinde gruplar arasında pozitiflik oranlarında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,007, p=0,005, p=0,027, p=0,006). Mitoz, pleomorfizm, tübül, grade 3



**Resim 1. a)** HEx200, grade 1 tümör, **a)** HEx400, grade 2 tümör, **c)** HEx400, grade 3 tümör



**Resim 2. a)** Hp16 ile 1+ boyanma (x100), **b)** p16 ile 2+ boyanma (x400), **c)** p16 ile 3+ boyanma (x200)



**Resim 3. a)** bcl-2 ile 1+ boyanma (x400), **b)** bcl-2 ile 2+ boyanma (x400), **c)** bcl-2 ile 3+ boyanma (x400)

düzeyinde p16 pozitiflik oranlarındaki yükseklik dikkat çekiciydi (Tablo 2).

bcl-2 düzeylerinin mitoz, pleomorfizm, tubül, grade düzeylerinde sadece mitoz ve grade ile ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,026, p=0,024). Mitoz ve grade düzeyi artıkça bcl-2 düzeyindeki düşüş dikkat çekiciydi (Tablo 3).

bcl-2 0 ve 1+ düzeyinin negatif, 2+ ve 3+ düzeyini pozitif kabul ettiğimizde mitoz, tubül, grade düzeylerinde gruplar arasında pozitiflik oranlarında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,036, p=0,034, p=0,014). Düzey 3'te bcl-2 oranlarındaki düşüklük dikkat çekiciydi (Tablo 4).

p16 boyanma oranları ile bcl-2 boyanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,153). p16 düzeylerinde bcl-2 pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,025). p16'nın en yüksek oranda boyandığı olgularda bcl-2 düşüklüğü dikkat çekiciydi.

### Tartışma

Kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir (10,24). Meme kanseri etiyojisi multifaktöriyel olup; hormonal durum, diyet, reproduktif faktörler, alkol, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite gibi pek çok etken rol oynamaktadır

**Tablo 1. p16'nın mitoz, pleomorfizm, tubül ve grade ile karşılaştırması**

|             |   | p16 |      |    |      |    |      |    |      | p      |
|-------------|---|-----|------|----|------|----|------|----|------|--------|
|             |   | 0   |      | 1  |      | 2  |      | 3  |      |        |
|             |   | n   | %    | n  | %    | n  | %    | n  | %    |        |
| Mitoz       | 1 | 18  | 52,9 | 9  | 33,3 | 6  | 42,9 | 3  | 23,1 | 0,005  |
|             | 2 | 10  | 29,4 | 10 | 37,0 | 2  | 14,3 | 1  | 7,7  |        |
|             | 3 | 6   | 17,6 | 8  | 29,6 | 6  | 42,9 | 9  | 69,2 |        |
| Pleomorfizm | 1 | 1   | 2,9  | 1  | 3,7  | 0  | 0,0  | 0  | 0,0  | 0,001  |
|             | 2 | 23  | 67,6 | 13 | 48,1 | 4  | 28,6 | 3  | 23,1 |        |
|             | 3 | 10  | 29,4 | 13 | 48,1 | 10 | 71,4 | 10 | 76,9 |        |
| Tubül       | 1 | 2   | 5,9  | 1  | 3,7  | 0  | 0,0  | 0  | 0,0  | 0,008  |
|             | 2 | 16  | 47,1 | 13 | 48,1 | 4  | 28,6 | 2  | 15,4 |        |
|             | 3 | 16  | 47,1 | 13 | 48,1 | 10 | 71,4 | 11 | 84,6 |        |
| Grade       | 1 | 7   | 20,6 | 3  | 11,1 | 1  | 7,1  | 0  | 0,0  | <0,001 |
|             | 2 | 20  | 58,8 | 14 | 51,9 | 5  | 35,7 | 4  | 30,8 |        |
|             | 3 | 7   | 20,6 | 10 | 37,0 | 8  | 57,1 | 9  | 69,2 |        |

**Tablo 2. p16'nın pozitiflik oranlarının mitoz, pleomorfizm, tubul ve grade ile karşılaştırılması**

|             |   | p16           |      |               |      | n     |
|-------------|---|---------------|------|---------------|------|-------|
|             |   | Negatif (0-1) |      | Pozitif (2-3) |      |       |
|             |   | n             | %    | n             | %    |       |
| Mitoz       | 1 | 27            | 44,3 | 9             | 33,3 | 0,007 |
|             | 2 | 20            | 32,8 | 3             | 11,1 |       |
|             | 3 | 14            | 23,0 | 15            | 55,6 |       |
| Pleomorfizm | 1 | 2             | 3,3  | 0             | 0,0  | 0,005 |
|             | 2 | 36            | 59,0 | 7             | 25,9 |       |
|             | 3 | 23            | 37,7 | 20            | 74,1 |       |
| Tubul       | 1 | 3             | 4,9  | 0             | 0,0  | 0,027 |
|             | 2 | 29            | 47,5 | 6             | 22,2 |       |
|             | 3 | 29            | 47,5 | 21            | 77,8 |       |
| Grade       | 1 | 10            | 16,4 | 1             | 3,7  | 0,006 |
|             | 2 | 34            | 55,7 | 9             | 33,3 |       |
|             | 3 | 17            | 27,9 | 17            | 63,0 |       |

**Tablo 3. bcl-2'nin mitoz, pleomorfizm, tubül ve grade ile karşılaştırılması**

|             |   | bcl-2 |      |    |      |    |      |    |      | p     |
|-------------|---|-------|------|----|------|----|------|----|------|-------|
|             |   | 0     |      | 1  |      | 2  |      | 3  |      |       |
|             |   | n     | %    | n  | %    | n  | %    | n  | %    |       |
| Mitoz       | 1 | 4     | 23,5 | 2  | 18,2 | 11 | 44,0 | 19 | 54,3 | 0,026 |
|             | 2 | 7     | 41,2 | 2  | 18,2 | 6  | 24,0 | 8  | 22,9 |       |
|             | 3 | 6     | 35,3 | 7  | 63,6 | 8  | 32,0 | 8  | 22,9 |       |
| Pleomorfizm | 1 | 0     | 0,0  | 0  | 0,0  | 0  | 0,0  | 2  | 5,7  | 0,055 |
|             | 2 | 7     | 41,2 | 3  | 27,3 | 14 | 56,0 | 19 | 54,3 |       |
|             | 3 | 10    | 58,8 | 8  | 72,7 | 11 | 44,0 | 14 | 40,0 |       |
| Tubül       | 1 | 1     | 5,9  | 0  | 0,0  | 0  | 0,0  | 2  | 5,7  | 0,079 |
|             | 2 | 5     | 29,4 | 1  | 9,1  | 12 | 48,0 | 17 | 48,6 |       |
|             | 3 | 11    | 64,7 | 10 | 90,9 | 13 | 52,0 | 16 | 45,7 |       |
| Grade       | 1 | 2     | 11,8 | 0  | 0,0  | 3  | 12,0 | 6  | 17,1 | 0,024 |
|             | 2 | 7     | 41,2 | 2  | 18,2 | 13 | 52,0 | 21 | 60,0 |       |
|             | 3 | 8     | 47,1 | 9  | 81,8 | 9  | 36,0 | 8  | 22,9 |       |

**Tablo 4. bcl-2'nin pozitiflik oranlarının mitoz, pleomorfizm, tubül ve grade ile karşılaştırılması**

|             |   | bcl-2         |      |               |      | p     |
|-------------|---|---------------|------|---------------|------|-------|
|             |   | Negatif (0-1) |      | Pozitif (2-3) |      |       |
|             |   | n             | %    | n             | %    |       |
| Mitoz       | 1 | 6             | 21,4 | 30            | 50,0 | 0,036 |
|             | 2 | 9             | 32,1 | 14            | 23,3 |       |
|             | 3 | 13            | 46,4 | 16            | 26,7 |       |
| Pleomorfizm | 1 | 0             | 0,0  | 2             | 3,3  | 0,122 |
|             | 2 | 10            | 35,7 | 33            | 55,0 |       |
|             | 3 | 18            | 64,3 | 25            | 41,7 |       |
| Tubül       | 1 | 1             | 3,6  | 2             | 3,3  | 0,034 |
|             | 2 | 6             | 21,4 | 29            | 48,3 |       |
|             | 3 | 21            | 75,0 | 29            | 48,3 |       |
| Grade       | 1 | 2             | 7,1  | 9             | 15,0 | 0,014 |
|             | 2 | 9             | 32,1 | 34            | 56,7 |       |
|             | 3 | 17            | 60,7 | 17            | 28,3 |       |

(10). Genetik eğilim ise etiyolojide rolü olan önemli faktördür (10). BRCA1 ve BRCA2 genleri herediter meme kanser olgularının önemli bir kısmından sorumlu olan duyarlılık genleridir (10).

Tedavi ve sağkalım açısından en önemli prognostik faktörler aksiller lenf nodu metastazı, tümör evresi, tümör boyutu, diferansiyasyon derecesi, lenfatik invazyon, hormonal durum ve uzak metastaz olarak sayılabilir (24).

Meme tümörlerinden en sık görüleni invaziv duktal karsinomdur (24). Çalışmamızda ülkemizde de en sık görülen kanser olan meme kanserini incelemeyi amaçladık.

p16 ve bcl-2 meme karsinomu patogeneğinde önemli

rol almaktadır (25). p16 meme kanserinde tümör progresyonunda ve prognozunda kullanılabilecek bağımsız prognostik bir faktördür (16).

Geradts and Wilson'un 1996 yılında 104 meme karsinomlu olgu üzerinden yaptıkları çalışmada p16 nükleer grade, histolojik grade ve mitoz ile ilişkili bulunmamakla birlikte, hasta sağkalımını ve tedaviye cevabı tahminde önemli rol aldığı vurgulanmıştır (14).

Çin'de 2001 yılında yapılan bir çalışmada normal duktal epitelde p16 ekspresyonu izlenmezken, grade 1 ve grade 2 tümörlerde belirgin artış, grade 3 tümörlerde azalma izlenerek p16 ile grade arasında zıt bir ilişki olduğu

gösterilmiştir (26). Çalışmamızda ise p16 ile negatif olguların 7'si (%20,6) grade 1, 20'si (%58,8) grade 2 iken p16'nın 3+ olduğu olguların 9'u (%69,2) grade 3 idi. Grade arttıkça p16 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gösterdi ( $p<0,001$ ).

Araştırmamızda p16 ekspresyon düzeyi 0 ve 1+ negatif, 2+ ve 3+ olgular pozitif kabul ederek yaptığımız karşılaştırmada pozitiflik oranları; mitoz 1 iken 9 (%33,3), mitoz 2 iken 3 (%11,1), mitoz 3 iken 15 (%55,6) idi. Mitozun 3 olduğu olgularda ekspresyonun fazla görülmesi anlamlıydı ( $p=0,007$ ). Pleomorfizmin 1 olduğu olgularda p16 pozitifliği görülmedi. Pleomorfizm 2 iken 7 olguda (%25,9), pleomorfizm 3 iken 0 olguda (%74,1) pozitiflik izlendi. Hücrelerdeki pleomorfizm oranı arttıkça p16 ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir artış izlendi ( $p=0,005$ ). Tubül formasyonu 1 olduğunda p16 negatif iken, tubül formasyonu 2 iken 6 olgu (%22,2), tubül formasyonu 3 iken 21 olgu (%77,8) pozitif boyanma göstermiştir. Tubül formasyonunun derecesi arttıkça ya da diğer bir ifade ile tubül oluşumu azaldıkça p16 pozitiflik oranında anlamlı bir artış görülmüştür ( $p=0,027$ ). p16 ekspresyon oranında mitoz, pleomorfizm, tubül formasyonu ve grade arttıkça anlamlı bir artış göstermiştir.

bcl-2; bcl-2 gen ailesinin bir üyesi olan, kromozom 18q21'de lokalize, normal dokuda sıkça eksprese edilen apoptozu zıt yönde etkileyen bir onkogendir (17,18,20,27). Meme kanserinde bcl-2 %40-80 eksprese edilir (28).

Çalışmamızda bcl-2 düzeylerinin mitoz ve grade ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,026$ ,  $p=0,024$ ). Mitoz ve grade düzeyi arttıkça bcl-2 düzeyindeki düşüş dikkat çekiciydi.

Çalışmamızda bcl-2 için 0 ve 1+ boyanma negatif, 2+ ve 3+ boyanma pozitif kabul edilerek karşılaştırma yapıldı. Mitoz 1 iken, bcl-2 pozitifliği 30 olguda (%50), mitoz 2 iken 14 olguda (%23,3), mitoz 3 iken 16 olguda (%26,7) görülmüştür. Mitoz görülme sıklığı arttıkça bcl-2 ekspresyon oranlarında düşüklük görülerek bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir ( $p=0,036$ ). Pleomorfizm 1 olduğunda bcl-2 pozitifliği 2 olguda (%3,3), pleomorfizm 2 iken 33 olguda (%55,0), pleomorfizm 3 iken 25 olguda (%41,7) görülmüştür. Nükleer pleomorfizm derecesi ile bcl-2 arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla beraber pleomorfizm 2 ve 3 iken daha fazla pozitiflik izlenmiştir ( $p=0,122$ ). Tubül formasyonu ile yapılan karşılaştırmada tubül 1 iken 2 olguda (%3,3), tubül 2 iken 29 olguda (%48,3), tubül 3 iken 29 olguda (%48,3) bcl-2 pozitifliği saptanmıştır. Tubül ile bcl-2 arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,034$ ). Grade 1 tümürlü olgulardan 9'unda (%15,0), grade 2 olguların 34'ünde (%56,7), grade 3 olguların 17'sinde (%28,3) bcl-2 pozitifliği görülmüştür. Grade için yapılan bu karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmakla birlikte grade 3'de

bcl-2 ekspresyon oranındaki düşüş dikkat çekici olarak bulunmuştur ( $p=0,014$ ).

Rochaix ve ark.'nın (29) yaptığı çalışma bizim çalışmamızla uyumaktadır. Çalışmalarında yüksek gradeli tümörlerin yarısından fazlası bcl-2 ve yüksek apoptotik aktivite ile ilişkili görülmüştür (29).

Lee ve ark.'nın (23) 1997 yılında 91 invaziv duktal karsinom ve in situ karsinomlu hastada yaptığı bir çalışmada bcl-2 ekspresyonu histolojik grade ( $p<0,05$ ), nükleer grade ( $p<0,01$ ), pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada olguların %52,72'si bcl-2 pozitif boyanmıştır, çalışmamızda ise %68,2 pozitiflik izlenmiştir. Aynı çalışmanın sonucunda bcl-2 pozitif tümürlü hastaların daha uzun hastaliksiz yaşadığı görülmüştür. Agresif biyolojik davranışın bcl-2 ekspresyon kaybıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

2002 yılında 55 meme kanser olgusunda yapılmış çalışmada bcl-2 ekspresyonu yavaş büyümeyle pozitif ilişkili bulunurken, artmış histolojik grade ve ki-67 ile negatif ilişkili bulunmuştur (30). Literatürde invaziv duktal karsinomda bcl-2 pozitifliği %61-70, bu çalışmada %61,4, çalışmamızda ise %68,2'dir. Çalışmalarında bcl-2'nin az ekspresyonu yüksek nükleer ve histolojik grade ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (30).

2006'da meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada grade arttıkça bcl-2 pozitifliğinin azaldığı saptanmış, pozitiflik oranı grade 1'de %44,4, grade 2'de %48,64, grade 3'te ise %18,1 olarak bildirilmiştir (17). Çalışmamızda ise grade 1'de pozitiflik %15,0, grade 2'de %56,7, grade 3'de ise %28,3 olup gruplar arasında farklılık anlamlı idi ( $p=0,014$ ). Bu sonuçlar ileri evre tümörlerde bcl-2 salınımının azaldığını göstermektedir.

2007'de yapılan bir çalışmada literatürle uyumlu olarak yüksek bcl-2 ekspresyonu çalışmamızdaki sonuçla örtüşerek düşük histolojik grade ile ilişkili bulunmuştur (20).

2013 yılında Libya'da 200 hasta üzerinden yapılan bir tez çalışmasında olguların %62,4'ünde bcl-2 pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca bcl-2 pozitifliğinin erken evre ( $p=0,001$ ), düşük tümör gradesi, düşük metastaz riski ve negatif lenf nodu ( $p<0,0001$ ) ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (28). Ayrıca bcl-2 pozitif hastalarda hastalık rekürrensi ve hastalıktan ölüm daha az görülmüştür (28).

İki yüz kırk dokuz invaziv duktal karsinom olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada bcl-2 negatifliği yüksek nükleer grade, mitoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda ise bu çalışma ile uyumlu olarak bcl-2 düzeyi mitozla negatif ilişki gösterirken, nükleer grade ile ilişki izlenmemiştir.

Soyuer ve ark.'nın 2004 yılında yapılan bir çalışmada bcl-2'nin İDK prognostik belirleyici olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada bcl-2'nin negatifliğinin kötü prognostik olduğu belirtilmiş ve evre 2 tümörlerde %21 olan bcl-2 pozitifliğinin evre 3 tümörlerde %12'ye düştüğü

gösterilmiştir (32). Çalışmamızda grade 1'de %15 pozitiflik, grade 2'de %56,7 pozitiflik, grade 3'de ise %28,3 pozitiflik bulunarak bu çalışmayla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

### Sonuç

Meme kanseri tedavi sürecinde benzer özelliklere sahip hastaların prognozu farklılık göstermektedir. Bu da yeni prognostik faktörlere ihtiyacı gündeme getirmiştir. Çalışmamızda literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir. p16 ve bcl-2'nin meme tümörünün prognozunda kullanılabilecek prognostik faktör olabileceği düşünülmele birlikte birtakım kısıtlılıkların olması çalışmanın suboptimal şartlarda yapılmasını sağlamıştır. Çalışmanın retrospektif yapılması, makroskopi sırasında fiksasyonun yeteri kadar yapıp yapılmadığının bilinmemesi, meme dokusunun yağlı natürü olması bizi kısıtlayan nedenlerdir.

Olgu sayımızın sınırlı olması da göz önüne alındığında p16 ve bcl-2'nin prognostik önemini anlamak için daha geniş seriler halinde ve daha çok olgu üzerinden prospektif çalışma yapılması gerekliliği kanaatindeyiz.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmada etik kurul onayına gerek olmadığından onay alınmamıştır, **Hasta Onayı:** Çalışmada hasta onayına gerek olmadığından onay alınmamıştır, **Yazarlık Katkıları:** Selma Erdoğan Düzcü, Mihriban Gürbüz, Saime Gül Barut, **Konsept:** Selma Erdoğan Düzcü, Mihriban Gürbüz, Saime Gül Barut, **Dizayn:** Selma Erdoğan Düzcü, Mihriban Gürbüz, Saime Gül Barut, **Veri Toplama veya İşleme:** Selma Erdoğan Düzcü, **Analiz veya Yorumlama:** Selma Erdoğan Düzcü, Mihriban Gürbüz, Saime Gül Barut, **Literatür Arama:** Selma Erdoğan Düzcü, **Yazan:** Selma Erdoğan Düzcü, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İstatistikleri . Türkiye'de Kanser Kayıtçılığı ve Dünya Kanser İstatistikleri <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi.html> <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanseristatistikleri.html>.
2. Ozdag H, Tez M, Sayek I, et al. Germ line BRCA1 and BRCA2 gene mutations in Turkish breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:2076-82.
3. Güldür ME, Özgönül A, Özardalı İ, Bitiren M, Metineren MH, Sizgen A. İnfiltratif duktal karsinom olgularında c-erbB-2 ekspresyonu ile modifiye Nottingham-Bloom-Richardson Grade sisteminin parametreleri arasındaki ilişki. *Genel Tıp Derg* 2009;19:157-60.
4. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:309-30.
5. Tavasoli FA, Deville P. Pathology and genetics: tumors of the breast and female genital organs; WHO classification of tumours, Lyon, IARC Press; 2003. p. 9-112.
6. Erkinüresin T. Yaygın insitu duktal karsinomlu invaziv duktal karsinomlar ile insitu duktal karsinomsuz invaziv duktal karsinomların normal meme epitelinde östrojen reseptör ekspresyonunun karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi) İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
7. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-77.
8. Bloom HJ. Prognosis in carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1950;4:259-88.
9. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer.I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
10. Güveloğlu E. Meme, over ve tuba karsinomlarında BRCA1 ve BRCA2 protein ekspresyonlarının prognostik önemi: immünohistokimyasal ve kinikopatolojik çalışma (Uzmanlık Tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
11. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol* 2005;18:1067-78.
12. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res* 2010;12:207.
13. Dağlar G, Yüksek YN, Gözalan AU, Tütüncü T, Güngör Y, Kama NA. The prognostic value of histological grade in the outcome of patients with invasive breast cancer. *Turk J Med Sci* 2010;40:7-15.
14. Geradts J, Wilson PA. High frequency of aberrant p16(INK4A) expression in human breast cancer. *Am J Pathol* 1996;149:15-20.
15. Özyalvaçlı G. Kınığimizde tanı alan gastrointestinal ve pankreatik nöroendokrin tümörlerin prognostik parametreler ile p16 ve siklin D1 ekspresyonu değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi) İstanbul: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
16. Chae SW, Sohn JH, Kim DH, et al. Overexpressions of Cyclin B1, cdc2, p16 and p53 in human breast cancer: the clinicopathologic correlations and prognostic implications. *Yonsei Med J* 2011;52:445-53.
17. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer.I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
18. Leek RD, Kaklamanis L, Pezzella P, Gatter KC, Harris AL. Bcl-2 in normal human breast and carcinoma, association with oestrogen receptor-positive, epidermal growth factor receptor-negative tumours and in situ cancer. *Br J Cancer* 1994;69:135-9.
19. Lopes-Costa PV, Dos Santos AR, Dos Santos LG, da Silva BB. Evaluation of Ki-67 and Bcl-2 antigen expression in breast carcinomas of women treated with raloxifene. *Cell Prolif* 2010;43:124-9.
20. Trere D, Montanaro L, Ceccarelli C, et al. Prognostic relevance of a novel semiquantitative classification of Bcl2 immunohistochemical expression in human infiltrating ductal carcinomas of the breast. *Ann Oncol* 2007;18:1004-14.
21. Callagy GM, Webber MJ, Pharoah PD, Caldas C. Meta-analysis confirms BCL2 is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:153.



22. Kristek J, Dmitrovic B, Kurbel S, et al. Tumor growth fraction, expression of estrogen and progesterone receptors, p53, Bcl-2 and cathepsin D activity in primary ductal invasive breast carcinoma and their axillary lymph node metastases. *Coll Antropol* 2007;31:1043-7.
23. Lee HD, Koo JY, Jung WH. Correlations of bcl-2 expression with clinicopathological features in breast cancer. *Yonsei Med J* 1997;38:206-11.
24. Kaya Z. Meme kanserinde matriks metalloproteinaz 1 ve 2 ekspresyonunun diğer prognostik faktörlerle ilişkisi (Uzmanlık Tezi) İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
25. Peurala E, Koivunen P, Haapasaari KM, Bloigu R, Jukkola-Vuorinen A. The prognostic significance and value of cyclin D1, CDK4 and p16 in human breast cancer. *Breast Cancer Res* 2013;15:5.
26. Wong SC, Chan JK, Lee KC, Hsiao WL. Differential expression of p16/p21/p27 and cyclin D1/D3, and their relationships to cell proliferation, apoptosis and tumour progression in invasive ductal carcinoma of the breast. *J Pathol* 2001;194:35-42.
27. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. The breast. In: Lester SC, editor. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2010. p. 1073-95.
28. Ermiah EEA. Libyan breast cancer: Health services and biology. Diagnosis delay and prognostic value of DNA ploidy, S-phase fraction, and Ki-67 and Bcl-2 immunohistochemistry (thesis) Turku: Turun Yliopisto University of Turku; 2013.
29. Rochaix P, Krajewski S, Reed JC, Bonnet F, Voigt JJ, Brousset P. In vivo patterns of Bcl-2 family protein expression in breast carcinomas in relation to apoptosis. *J Pathol* 1999;187:410-5.
30. Park SH, Kim H, Song BJ. Down regulation of bcl2 expression in invasive ductal carcinomas is both estrogen- and progesterone- receptor dependent and associated with poor prognostic factors. *Pathol Oncol Res* 2002;8:26-30.
31. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, et al. Bcl-2 protein expression is associated with p27 and p53 protein expressions and MIB-1 counts in breast cancer. *BMC Cancer* 2006;6:187.
32. Soyuer I, Soyuer S, Canöz Ö, Özkan M, Özürc F, Ökten T. Evre II-III invaziv duktal karsinom olgularında c-erbB-2, PCNA, bcl-2, FVIII immunreakivitesi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005;27:141-6.



# Kolelitiazisli Hastalarda Hepatosteatoz Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Risk Factors for Hepatosteatoz in Gall Stone Disease

Osman Anıl Savaş, Muhammed Zübeyr Üçüncü\*, Özer Bahri, Bünyamin Gürbulak\*, Hüda Ümit Gür, İshak Sefa Tüzün, Ekrem Ferengez, Zeynep Zehra Keklikkiran, Adil Koyuncu

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

\*Arnavutköy Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Yapılan çalışmalarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) kolesistektomi ile ilişkili olduğu ve kolesistektominin kendisinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Bu düşünceden yola çıkarak kolelitiazisli hastalarda NAYKH'ye neden olabilecek risk faktörlerini inceledik.

**Yöntemler:** Bu çalışmaya Haziran 2011 ve Ocak 2014 arasında kolelitiazis nedeniyle elektif koşullarda kolesistektomi yapılan ardışık 204 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları, ameliyat bulguları, geçmiş laboratuvar ve radyolojik görüntüleme bulguları hastane bilgi sisteminden ve arşivlenen dosya içeriğinden retrospektif olarak tarandı.

**Bulgular:** Yapılan istatistiksel değerlendirmede taşların sayı ve boyutu ile hepatosteatoz arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla  $p=0,83$  ve  $p=0,96$ ). Cinsiyet ile hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,47$ ). Multivariate regresyonda NAYKH için obezite, tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kolelitiazis bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** NAYKH ve kolelitiazis toplumda sık görülür ve ortak risk faktörlerini içerir. Obezite, bayan cinsiyet, yaş, tip 2 DM, hipertrigliseridemi, insülin direnci, metabolik sendrom, hızlı kilo kaybı ve safra stazı kolelitiazis için risk faktörüdür. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 237-40*)

**Anahtar Sözcükler:** Safra taşı, hepatosteatoz, kolesistektomi

### Abstract

**Aim:** It has been reported that non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was associated with cholecystectomy and cholecystectomy that may be a risk factor for the development of non-alcoholic fatty liver disease. In this sense, we studied the other risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in patients with cholelithiasis.

**Methods:** In this study, we included 204 consecutive patients who underwent elective cholecystectomy between June 2011 and January 2014 due to cholelithiasis. We retrospectively evaluated the files of the patients, including operative findings, history, laboratory and radiological imaging findings obtained from the hospital information system and the archived contents of the files.

**Results:** There was no significant relationship between the number and size of the stones and hepatic steatosis ( $p=0.83$  and  $p=0.96$ , respectively). Besides, there was no statistically significant relationship between gender and hepatosteatoz. In multivariate regression, obesity, type 2 diabetes mellitus (DM) and cholelithiasis were identified as an independent risk factor for NAFLD.

**Conclusion:** NAFLD and cholelithiasis are common in the general population and have common risk factors. Obesity, female gender, age, type 2 DM, hypertriglyceridemia, insulin resistance, metabolic syndrome, fast weight loss, and bile stasis are risk factors for cholelithiasis. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 237-40*)

**Key Words:** Gall stone, hepatosteatoz, cholecystectomy

## Giriş

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve kolelitiazis genel popülasyonda oldukça sık görülür. Kolesistektomi, kolelitiazisin en etkili tedavisidir ve dünyada en çok uygulanan cerrahidir. NAYKH ve kolesterole bağlı kolelitiazisin patogenezi benzer risk faktörleri taşıyan ve metabolik sendromla ilişkili durumlardır. Yapılan çalışmalarda NAYKH'nin kolesistektomi ile ilişkili olduğu ve kolesistektominin kendisinin NAYKH gelişimi için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (1). Bu düşünceden yola çıkarak kolelitiazisli hastalarda NAYKH ilişkili risk faktörlerini incelemeye çalıştık.

## Yöntemler

### Çalışma Kurgusu ve Hastalar

Haziran 2011 ve Ocak 2014 arasında Arnavutköy Devlet hastanesinde elektif koşullarda kolesistektomi yapılan ardışık 252 hastanın dosyaları, ameliyat bulguları geçmiş laboratuvar bulguları ve ultrason (USG), BT, MR, MR-CP gibi radyolojik bulguları hastane bilgi sisteminden ve arşivlenen dosya içeriğinden retrospektif olarak tarandı. Diğer karaciğer hastalıkları (ilaç nedenli, viral, otoimmün hepatitler, Wilson, hemokromatozis gibi kronik karaciğer hastalıkları) olan 22 hasta, düzenli alkol alan 12 hasta ve safra kesesi polipi saptanan 14 hasta olmak üzere toplam 48 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya geri kalan 204 hasta dahil edildi.

Tam kan sayımı, AST, ALT, ALP, GGT, billurbinler, trigliserid ve kolesterol düzeylerine bakıldı. Bu çalışmada hastalar hepatosteatozu olmayanlar (grup 1) ve olanlar (grup 2) şeklinde 2 gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, metabolik risk faktörleri olarak obeziteye ilişkin Vücut kitle indeksleri (VKİ), tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, HDL düzeyleri incelendi. VKİ 30 ve üzerinde olan hastalar obez olarak değerlendirildi.

NAYKH, USG bulgularına göre 3 derecede tanımlandı: Grade 1., 2. ve 3. USG bulgularına göre karaciğerde sadece hafif diffüz eko artışı grade 1; karaciğerde orta derecede eko artışı ile birlikte intrahepatik vasküler görünümde hafif silinme grade 2; karaciğerde ileri derecede eko artışı ile birlikte intrahepatik vasküler yapılar da belirgin silinme ve sağ lop posteriorun görünümünde silinmenin saptanması grade 3 hepatosteatoz olarak değerlendirildi.

Kolelitiazisli hastalarda NAYKH ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini tanımlamaya çalıştık.

Çalışma retrospektif özellikte olduğu için etik kurul onamı alınmadı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan ameliyat öncesi dönemde ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Grupların tanımlayıcı istatistikleri yapıldıktan sonra, gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin korelasyonunda

Chi-Square, Fischer Exact test veya Mann-Whitney U testi, sayısal değişkenlerin korelasyonu için normal dağılıma uyup uymadıkları saptandıktan sonra Pearson veya Spearman Korelasyon testleri ve ortalamaların karşılaştırılmasında Independent Samples t-test kullanıldı. Hepatosteatoz ve kolelitiazis için ortak risk faktörlerini belirlemek için multivariate logistik regresyon analizi uygulandı. Analizlerde  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan tüm hastaların 164'ü (%80,4) kadın, 40'ı (%19,6) erkekti. Grup 1'de 74 kadın, 14 erkek hasta olduğu saptanırken, grup 2'de 90 kadın ve 26 erkek hasta mevcuttu. Tüm hastaların yaş ortalaması  $48,53 \pm 13,5$  (24-89) idi. Grup 1'de yaş ortalaması  $47,9 \pm 15,1$  (25-89), grup 2'de  $49 \pm 12,2$  (24-81) idi. USG ile safra kesesi ve karaciğer parankimi değerlendirildi.

Hastaların 84'ünde (%41,2) multiple milimetrik kalkül saptanırken, 50 (%24,5) hastada multiple büyük kalkül saptandı. Tek büyük kalkül 70 hastada (%34,3) saptandı. Kırk (%19,6) hastada grade 1, 60 (%29,4) hastada grade 2 ve 16 (%7,8) hastada grade 3 olmak üzere 116 (%56,9) hastada hepatosteatoz saptanırken 88 (%43,1) hastada hepatosteatoz saptanmadı (Tablo 1).

Hepatosteatoz ve hepatomegali arasında ilişki olup olmadığına da bakıldı. Hastaların 146'sında (%71,6) hepatomegali saptanmazken, 58 (%28,4) hastada hepatomegali mevcuttu. Hepatosteatozisin hepatomegali ile ileri derecede ilişkili olduğu saptandı ( $p < 0,0001$ ).

Yapılan istatistiksel değerlendirmede safra kesesinde multipl milimetrik kalkül olan 84 hastanın 48'inde (%57,1), multipl büyük kalkül olan 50 hastanın 32'sinde (%64) ve tek büyük kalkül olan 70 hastanın 36'sında (%51,4) hepatosteatoz saptanırken; taşların sayısı ve boyutu ile hepatosteatoz varlığı ve hepatosteatoz derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla  $p = 0,39$  ve  $p = 0,31$ ).

**Tablo 1. Hastaların karakteristikleri**

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| Yaş (ort):              | 48,53±13,5 |
| Grup 1:                 | 47,9±15,1  |
| Grup 2:                 | 49±12,2    |
| Cinsiyet (Kadın/Erkek): | 164/40     |
| Grup 1:                 | 74/14      |
| Grup 2:                 | 90/26      |
| Kalkül:                 | 204        |
| Multipl mm:             | 84         |
| Multipl Büyük:          | 50         |
| Tek Büyük:              | 70         |
| HS:                     | 116        |
| Grade 1:                | 40         |
| Grade 2:                | 60         |
| Grade 3:                | 16         |

Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadığı gibi ( $p=0,14$ ), cinsiyet ile hepatosteatozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,24$ ).

Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmazken ( $p=0,25$ ), yaş ile hepatosteatozis arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,57$ ).

Yapılan istatistiksel değerlendirmede safra kesesinde multipl milimetrik kalkül kadınlarda %88,1 iken, bu oran erkeklerde %11,9 idi. Yine kadınlarda multipl büyük kalkül oranı %84, erkeklerde %16 olup, tek büyük kalkül oranı kadınlarda %68,6 iken erkeklerde bu oran %31,4 olarak saptandı. İstatistiksel analizde cinsiyet ile safra kesesindeki kalkül sayı ve boyutları arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla  $p=0,008$ ,  $p=0,004$  ve  $p=0,01$ ). Hepatomegali ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,80$ ).

Yine taşların milimetrik veya büyük olması ile hepatomegali arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,15$ ).

Her iki grup ek hastalıklar açısından analiz edildiğinde, hepatosteatozlu grupta (grup 2) HT, DM, obezite ve hipertrigliserideminin anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptandı ( $p<0,0001$ ).

Multivariate regresyonda NAYKH için obezite, tip 2 DM ve hipertrigliseridemi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,03$ ,  $p=0,001$  ve  $p=0,02$ ).

## Tartışma

Bileşimine ve oluşturan faktörlere bağlı olarak safra taşları kolesterol, siyah ve kahverengi pigment taşları olarak tanımlanırlar. Kolesterol kristali oluşumu için kolesterolün supersaturasyonu, nukleus oluşumu ve safra kesesi hipomotilitesi ve/veya safra stazı gereklidir. Diğer bazı risk faktörleri ise yaş, cinsiyet, genetik, obesite hızlı kilo kaybı, ileal hastalıklardır. Pigment taşları ise genellikle safra içinde billurbinin çökmesiyle oluşur. Siyah pigment taşları kronik hemolitik süreçler, siroz, Gilbert sendromu gibi nedenlerle, kahverengi pigment taşları ise bakteriyel ya da parazitik enfeksiyonlarla birlikte olur (2).

Safra kesesi kontraksiyon ve relaksasyonu hormonal, nöronal ve parakrin faktörlerle kontrol edildir. Yemek sonrası safra kesesinin boşalması kolesistokinin (CCK) ile sağlanır. Açlık durumunda safra kesesi motilitesi intestinal migrating motor kompleks aktivitesi ve artmış plazma motilin seviyesiyle sağlanır. Fibroblast growth faktör (FGF) safra asitleri ileuma ulaştığında üretilir ve safra kesesi motilitesinde önemlidir. Hipertrigliseridemi olan hastalarda CCK'ye safra kesesinin cevabının azaldığı ve trigliserid düşürücü ajan (fibrat ya da balık yağı) kullanımı sonrası bu durumun düzeldiği gösterilmiştir. Fibratlar bilier kolesterol saturasyonunu ve safra asidi sentezini azaltarak safra taşı oluşumunu arttırırken, balık yağı ise tam tersi etkide bulunur (3).

NAYKH benign ve non-progresif durum olan saf yağlı karaciğer ve sonunda siroz, portal hipertansiyon ve hepatoselüler karsinoma (HCC) doğru ilerleyebilen non-alkolik steatohepatit (NASH) tablosunu içerir. Non-sirotik NASH ve HCC arasında ilişki olduğunu gösteren bazı raporlar bildirilmiştir (4-8).

Obeziteyle beraber insülin direnci, tip 2 DM ve dislipidemi, hepatosteatoz ve bunun progresyonu için uygun ortam oluştururlar (9). NAYKH Metabolik sendromun karaciğerdeki açığa çıkış şeklidir ve artmış kardiyovasküler risk söz konusudur (4,10-12).

Kolelitiazis genel toplumda %10-15 oranında görülür. Kolelitiazis ve NAYKH toplumda yüksek sıklıkta birlikte görülür ve obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi, insülin direnci, Metabolik sendrom, hızlı kilo kaybı, safra kesesi stazı gibi ortak risk faktörlerine sahiptirler (5,9,13-15). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak multivariate regresyon analizinde NAYKH için obezite, tip 2 DM ve hipertrigliseridemi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bunun yanında, kolelitiazisin kadın cinsiyet ile iyi bilinen ilişkisine ilave olarak, çalışmamızda safra kesesindeki kalkül sayı ve boyutunun da cinsiyet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kolelitiazise bağlı komplikasyon riski yıllık %1 ile 4'tür. En önemli komplikasyonları bilier pankreatit, kolesistit ve kolanjittir (15-17).

İnsülin direnci iki durum için risk faktördür. Son deneysel çalışmalarda insülin direncinin safraya kolesterol sekresyonunu arttırarak kolesterol safra taşı oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir (15,18). Böylece insülin direncinin non-obez ve non diyabetik hastalarda da safra taşı oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (19).

Yapılan birkaç çalışmada kolelitiazisin NAYKH ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu durumun özellikle hepatosteatoz için risk faktörü olan obezite ve tip 2 DM'de olduğu gibi insülin direncinden kaynaklandığı belirtilmektedir (20-24). Bizim çalışmamızda da hepatosteatozlu hasta grubunda HT, DM, obezite ve hipertrigliserideminin daha fazla oranda görüldüğü saptandı. Bununla birlikte, hepatosteatoz derecesi ile safra kesesi kalküllerinin sayı ve boyutu arasında bir korelasyon saptamadık.

NAYKH, hiperkalorik ve/veya dengesiz diyetle bağlı olarak ortaya çıkan ve obezite ve aşırı kiloya neden olan durumdur. NAYKH, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi hastalıklara neden olur. NAYKH karaciğerde aşırı triaçil gliserol (TAG) birikimine bağlı karaciğer bozukluğu ve sonunda kronik karaciğer hasarına neden olan bir durumdur (25,26). NAYKH, sitoplazmik TAG'lerin makro ve mikro veziküller halinde hepatositlerin %5'inden çoğunda toplanmasıyla karakterizedir. Basit steatozis NASH, siroz ve sonunda HCC'ye ilerler. NAYKH Metabolik sendromun karaciğerdeki göstergesidir (27).

Bizim çalışmamızın retrospektif natürde olması, hepatosteatozisin USG ile belirlenmesi ve histolojik olarak verifiye edilememesi zayıf yönlerini oluşturmaktadır.

### Sonuç

HS ve kolelitiazis ortak risk faktörleri içeren hastalıklardır. Aralarında ilişki olduğu muhtemeldir fakat güncel literatür ve bizim çalışmamıza göre sebep sonuç ilişkisi vardır demek doğru değildir. Konuya ilişkin prospektif randomize ve geniş hasta grubu üzerinde çalışmalara gereksinim vardır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma retrospektif olduğundan etik kurul onamı alınmamıştır, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Bünyamin Gürbulak, Osman Anıl Savaş, **Dizayn:** Bünyamin Gürbulak, Muhammed Zübeyr Üçüncü, **Veri Toplama veya İşleme:** Bünyamin Gürbulak, Muhammed Zübeyr Üçüncü, Osman Anıl Savaş, **Analiz veya Yorumlama:** Sefa Tüzün, Adil Koyuncu, Ümit Gür, **Literatür Arama:** Ekrem Ferlencez, Bahri Özer, Zehra Zeynep Keklikıran, **Yazan:** Osman Anıl Savaş, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

- Nervi F, Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol* 2013;108:959-61.
- Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and bile metabolism. *Surg Clin North Am* 2008;88:1175-94.
- Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2010;411:21-22.
- Adams LA, Waters OR, Knudman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:861-7.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-50.
- Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:834-8.
- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2009;136:1593-600.
- Ioannou GN. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1364-73.
- Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2012;7:e41183.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-85.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
- Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:2-12.
- Yılmaz Y, Kurt R, Yonal O, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Atherosclerosis* 2010;211:182-6.
- Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:157-69.
- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:38-44.
- Gurusamy KS, Davidson BR. Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:229-44.
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368:230-9.
- Xie Y, Newberry EP, Kennedy SM, Luo J, Davidson NO. Increased susceptibility to diet-induced gallstones in liver fatty acid binding protein knockout mice. *J Lipid Res* 2009;50:977-87.
- Chang Y, Sung E, Ryu S, Park YW, Jang YM, Park M. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men. *J Korean Med Sci* 2008;23:644-50.
- De Santis A, Attili AF, Ginanni Corradini S, et al. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample. *Hepatology* 1997;25:787-90.
- Diehl AK. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2000;31:528-30.
- Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000;31:299-303.
- B OA, J BB, B OL, T BK, K IA. Gallstone disease and type-2 diabetes mellitus-the link. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17:594-7.
- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut* 2006;55:708-14.
- Youssef WI, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:733-47.
- Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005;22:1129-33.
- Bradbury MW. Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: possible role in steatosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:194-8.



# Mide Kanserli Hastaların Başvuru Semptomlarının Prognosa Etkisi

## *The Effects of Initial Symptoms on the Prognosis in Patients with Stomach Cancer*

Melisa Celayir, Fatih Selçuk Biricik\*, Ahmet Bilici\*

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

\*Hamidiye Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Mide kanseri olan hastaların başlangıçtaki semptomların hastalığın prognozuna olan etkisini belirlemektedir.

**Yöntemler:** Hamidiye Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip ve tedavi edilen mide kanserli hastaların dosya kayıtları retrospektif incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya, 2005-2014 yılları arasında polikliniğimize başvuran, düzenli takipleri yapılan ve son durumları bilinen mide kanserli hastalar dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç semptomları kaydedilmiş, birden fazla semptomu olan hastalarda kliniği yönlendirici ana semptom kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri kaydedilmiş ve semptomlara göre sağkalım analizi yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmada 129 mide kanserli olgu değerlendirilmiştir. Medyan yaş 64 olarak bulunmuştur. Olguların, %69'u erkek (n=89) ve %31'i kadındır (n=40). Median sağ kalım 24,43 ay (19,66-29,20) bulunmuştur. Başlangıçta hastaların %47'si (n=57) dispeptik yakınmalarla başvururken, %39'unda (n=37) kilo kaybı saptandı. Kilo kaybı ile başvuran hastalarda medyan survi 7,57 ay iken, kusma, kanama ve dispepsisi olan hastalarda sırasıyla 26,19 ve 14 ay şeklindeydi.

**Sonuç:** Mide kanserli hastalarda başlangıç semptomunun doğrudan sağkalımla ilgisi vardır. Çalışmamızda kilo kaybı önemli prognostik semptom olarak karşımıza çıkmıştır. Kilo kaybı semptomu tanımlayan bir hastanın semptomu önemsenmeli ve hızla diyagnostik girişimler başlatılmalıdır. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 241-5)

**Anahtar Sözcükler:** Mide kanseri, semptom, prognoz, sağkalım

### Abstract

**Aim:** The purpose of this study was to determine the effects of initial symptoms on the prognosis in patients with stomach cancer.

**Methods:** The study was carried out first retrospectively reviewing the records of patients with stomach cancer treated and followed up in Hamidiye Şişli Etfal Training and Research Hospital Medical Oncology Clinic. Patients with stomach cancer admitted to our clinic from 2005 to 2014, followed up routinely, and with known final statuses were included in the present study. Initial symptoms of the patients were recorded, and the main symptom was identified in patients with multiple symptoms. Furthermore, demographic, clinical and pathological features of the patients were recorded, and survival analyses were performed based on the symptoms.

**Results:** One hundred twenty nine stomach cancer cases were evaluated in the study. The median age was found to be 64 years. 69% of patients (n=89) were male and 31% (n=40) were female. The median survival was found to be 24.43 months (19.66-29.20). The initial complaint in 47% of patients (n=57) was dyspeptic problems, and in 39% (n=37) it was detected to be weight loss. While median survival was 7.57 months in patients complaining of weight loss, it was 26.19 months and 14 months in patients suffering from vomiting and bleeding, and in those with dyspepsia, respectively.

**Conclusion:** Initial symptoms are directly correlated with survival in patients with stomach cancer. In our study, weight loss was the most significant prognostic symptom. If a patient complains of weight loss, the symptom should be taken into due consideration and prompt diagnostic interventions should be performed. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 241-5)

**Key Words:** Stomach cancer, symptom, prognosis, survival

## Giriş

Mide kanseri, tüm kanserler içinde 4. sıklıkta (kanserlerin %7,8) ve kanser kaynaklı ölümden ise 2. sıradadır (%9,7) (1). Hastalık değişik bölgelerde değişik insidanslarda görülmektedir. Japonya, Güney ve Doğu Avrupa ile Güney Amerika'da insidans yüksektir (2). Mide kanserinin beslenme alışkanlıkları ile yakından ilişkisi bilinmektedir. Kötü beslenme alışkanlıkları, kimyasal maruziyet, bazı enfeksiyon etkenleri (H. pylori gibi) ve genetik nedenlerin mide kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Erken evre mide kanserlerinin prognozu oldukça iyidir ancak genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle tanı gecikmeler yaşanmakta ve ne yazık ki hastaların yaklaşık %65'i tanı sırasında lokal ileri ya da metastatik aşamada saptanmaktadır (3). Bu durum, diğer kanser türlerinde de olduğu gibi prognostik anlamda kötü sonuçlar doğurmaktadır ve hastanın doğrudan sağkalımını etkilemektedir.

Mide kanserinde en sık görülen semptomlar; dispepsi, epigastriyumda yanma, iştah kaybı ve erken doymadır. Ancak semptomlar günümüzde çok yaygın görülen gastrit ve peptik ülser hastalığında da gözlenebildiğinden, hastalar semptomatik olsa bile geç tanı almaktadır. Kilo kaybı ve laboratuvar tetkikleri ile saptanan anemi şüpheli arttırmakta ve klinisyeni invaziv girişime yönlendirerek tanının konmasına yardımcı olmaktadır.

Bu çalışmada amaç mide kanseri olan hastaların klinik özellikleri, başvuru semptomlarının prognostik açıdan değerlendirilmesi ve başvuru semptomunun öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Çalışma, Hamidiye Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip ve tedavi edilen mide kanserli hastaların dosya kayıtları retrospektif incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya, 2005-2014 yılları arasında Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran; opere edilmiş ve takipte olan hastalar alınmıştır.

Tüm hastaların demografik özellikleri tanımlanmış ve tanı anındaki semptomu, tümörün lokalizasyonu, ameliyat bilgileri, tümörün invazyon derinliği (T), lenf nod durumu (N), metastaz (M) durumu ve nüks bölgeleri belirlenmiştir. Semptomların sıklığı saptanmış ve semptomlara göre sağkalım analizi yapılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows ver. 15.0 (standart versiyon) paket programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier çözümlemesi kullanıldı. Semptom sıklığı, semptomların prognozla ilişkisi, T evresi, N evresi, AJCC evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, cinsiyet için grup karşılaştırmaları Log-Rank testi ile incelendi. Semptomların sağkalımla olan ilişkisi için yaşam tablosu analizi yapıldı. Mortalite ile ilişkili olduğu

düşünülen değişkenlerin sağkalıma etkisi Cox-Regresyon çözümlemesiyle incelendi. Tüm çözümlemelerde %95 güven seviyesi ( $p < 0,05$  anlamlılık sınırı) olarak kabul edildi.

## Bulgular

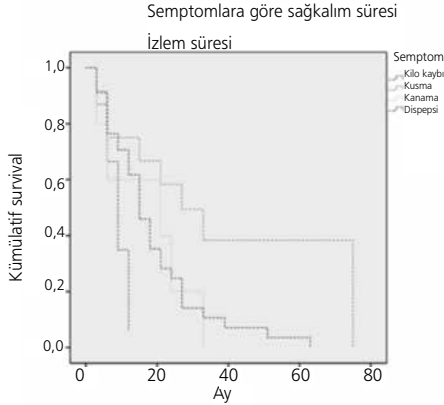
Çalışmaya; mide kanseri tanısı alan toplam 129 olgu dahil edilmiştir. Olguların demografik ve klinik özellikleri aşağıda sıralanmıştır. Hastaların median takip süresi 10,53 ay (0,17-80,30) iken, median sağ kalım 24,43 ay (19,66-29,20) bulunmuştur. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Semptomlara göre sağkalım eğrisi Şekil 1'de semptomlara göre ortalama sağkalımlar ise Tablo 2'de verilmiştir. Metastatik hastaların median sağkalım 10,2 ( $\pm 5,0$  SE) bulunmuştur. Başlangıçta hastaların %47'si (n=57) dispeptik yakınmalarla başvururken, %39'unda (n=37) kilo kaybı, %9'unda (n=14) kusma, %8'inde (n=11) kanama, %6'sında (n=8) karın ağrısı saptanırken kalan hastalar başlangıçta kilo kaybı ile başvuran hastalarda median survi 7,57 ay iken, kusma, kanama ve dispepsisi olan hastalarda sırasıyla 26,19 ve 14 ay şeklindeydi ( $p=0,016$ ).

Hastaların %47'si (n=57) dispeptik yakınmalarla başvurmuştur. Dispeptik yakınma tanımlaması içerisine; şişkinlik, erken doyma, karında dolgunluk hissi, sık gaz çıkarma, şiddetli olmayan ağrı, reflü semptomları alınmıştır. Diğer başvuru semptomları kusma, kanama, karın ağrısı, kanama olarak saptandı. Sırasıyla yüzde oranları %9, %8, %6 idi. Başlangıçta 2 olgu ishal yakınmasıyla başvurdu.

**Tablo 1. Mide kanserli 129 hastanın demografik verileri**

| Özellikler         | Bulgular                 |            |
|--------------------|--------------------------|------------|
| Yaş                | Median                   | 64 (29-88) |
| Cinsiyet           | Erkek                    | 89 (%69)   |
|                    | Kadın                    | 40 (%31)   |
| Semptom            | Dispepsi                 | 57 (%47)   |
|                    | Kilo kaybı               | 37 (%29)   |
|                    | Kusma                    | 14 (%9)    |
|                    | İshal                    | 2 (%1)     |
|                    | Karın ağrısı             | 8 (%6)     |
|                    | Kanama                   | 11 (%8)    |
| Ameliyat tipi      | Total gastrektomi        | 60 (%46,5) |
|                    | Subtotal gastrektomi     | 57 (%44,1) |
|                    | İnoperabl/palyatif       | 12 (%9,4)  |
| Histopatolojik tip | Adenokanser              | 38 (%29,8) |
|                    | Taşlı yüzük hücreli      | 37 (%29,0) |
|                    | İntestinal               | 20 (%15,3) |
|                    | Tübüler                  | 13 (%9,7)  |
|                    | Müsinöz                  | 8 (%5,6)   |
|                    | Diffüz                   | 1 (%0,8)   |
|                    | Diğer (birden fazla tip) | 13 (%9,6)  |

| Semptom    | Medyan zaman (ay) |
|------------|-------------------|
| Kilo kaybı | 7,57              |
| Dispepsi   | 14,23             |
| Kanama     | 19,50             |
| Kusma      | 26,79             |



**Resim 1.** Semptomlara göre genel sağkalım

Mide kanserinin ekstragastrik bulgularıyla hasta başvurusu olmadı.

Tümörün histolojik tipleri ise sırasıyla; adenokanser 38 (%29,8), taşlı yüzük hücreli 37 (%29), intestinal 20 (%15,3), tübüler 13 (%9,7), diğer 10 (%7,2), müsinöz 8 (%5,6), taşlı yüzük hücreli+müsinöz 3 (%2,4) ve diffüz 1 (%0,8) şeklinde bulunmuştur.

## Tartışma

Mide kanserinde prognozu belirleyen temel faktörler, hastanın klinik özelliği, tümörün patolojik özellikleri ve tanı anındaki TNM evresidir. Bir mide kanseri için; tümörün histopatolojik alt tipi, lokal invazyon ve lenf nodu varlığı yada metastaz olması prognozu doğrudan etkilemektedir. Hastada semptom varlığı ve semptomların süresi de hastalığın seyrini doğrudan etkilemektedir. Bu çalışmamızda, mide kanseri tanısı alan hastaların başlangıç semptomunun klinik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi, semptomların prognoza etkisinin önemi ve sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Mide kanseri çoğunlukla sessiz ilerleyen ve genel olarak hastalığı ön planda düşündürecek olan alarm semptomlarının geç dönemde görüldüğü bir kanser türüdür. Bu yüzden tanı konulduğunda hastalar genellikle lokal ileri yada metastatik evrede başvurmaktadırlar. Dewys ve ark. (4) yaptığı çalışmada, mide kanserinin belirtilerinin sıklıkla nonspesifik olduğunu ancak hastaların lümenin tıkanması, kanama ya da akut batın tablosu

ile başvurabileceğini bildirmişlerdir. Tüm mide kanserli hastaların %70'inde başlangıçta üst abdominal-epigastrik ağrı veya rahatsızlık hissi gibi yakınmalar varken, daha sonra kilo kaybı, bulantı, kusma, hematemez, melena gibi semptomların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların başlangıç semptomu olarak en sık prezentasyon dispepsi olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda birden fazla semptomla başvuran hastalarda, hastayı hekime başvurtan ana semptom baz olarak alınmıştır. Çalışma grubumuzda başlangıç semptomları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Tümörün yerleşimi; semptomların niteliğini ve tanı için geçen süreyi etkileyebilmektedir. Korpus yerleşimli tümörler genelde sinsi seyir gösterirken, pilor veya kardiya yerleşimli tümörlere pasajı engellemeleri durumunda daha erken tanı konulabilmektedir (5). Bizim çalışmamızda ise tümör %61 oranında antrum-korpus yerleşimli iken, %30 oranında pilor veya kardiya yerleşimliydi. Pilor ve kardiya yerleşimli olguların ise %70 kadarı erken evrede tanı alırken; %30 kadarı lokal ileri veya metastatik olarak saptandı. Bu durum, erken tanı ve erken tedavi ile ilişkili bir durum olup doğrudan sağkalımla ilişkili görülmektedir. Olguların başlangıç semptomlarına göre sağkalım analizi yapıldığında başlangıçta kilo kaybı ile prezente olan hastaların genel sağkalımı 12 ayla sınırlı iken, başlangıçta kusma semptomu ile başvuran hastaların genel sağkalımı 75 aya kadar çıkmıştır. Bu durum kilo kaybının sinsi bir semptom olması ve tanıda gecikmeye yol açması ve dolayısıyla metastazla hastalığın farkedilmesine yol açmaktadır. Aynı şekilde kusma erken dönemde alert edici bir semptom olması nedeniyle tanının erken konması ve erken tedavi şansını ortaya koymaktadır. Bu durum bilinen bir bilgi olmakla birlikte bu durumun doğrudan prognozu etkilediğine dair literatürde nadir yayın vardır.

Hastada ortaya çıkacak klinik durumun önemli belirleyicilerinden birisi de tümörün T evresidir. Mukoza sınırlı tümörlerde (T1a) lenf nodu metastazı çok nadirken (%5'ten az) submukozal tümörlerde bu oran %2'ye çıkmaktadır. Tümör penetrasyonunun derinliği arttıkça lenf nodu metastazı da artar hastanın kliniği daha da belirginleşmektedir. T3 ve sonrası tümörlerde karsinomatozis peritonei olasılığı artar. Bu durum asite yol açarsa karında şişlik ve dispeptik yakınmalar ortaya çıkmaktadır.

Kanser hastalarında kilo kaybı, hastaların ağızdan beslenmesinde yetersizlik ve tümöre bağlı birtakım medyatörlerin salınımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bazen bu süreç kaşeksiye kadar ilerlemektedir. Kaşeksi nöroendokrin ve immün sistemde bozukluğa yol açan bir paraneoplastik tablodur. Bütün bu tabloya ayrıca hiperkatabolik bir süreç eklendiğinde kilo kaybının kanser tedavisine ve prognozuna olumsuz katkıda bulunabileceği öngörülebilir.



Kilo kaybı, erken dönemde gıda alımında azalma veya metabolik dengenin katabolizma lehine bozulmasıdır (6). Normal şartlarda hipotalamusta yer alan arkuat nükleus gıda alımını dengelemektedir. Yağlı dokudan ve sindirim sisteminden gelen uyarılar doğrudan nükleusa bilgi girişi olmakta ve leptin, kolesistokinin, insülin gibi hormonlar bu duruma göre dengeli salgılanmaktadır. Tümöre karşı bir immun yanıt olarak salgılanan IL1, IL6 ve TNF alfa adı geçen nükleusdaki nörokimyasal dengeyi bozmaktadır. Sitokinlerin aracı olduğu nöromedyatör sistem etkisiyle periferden gelen bilgilere direnç oluşarak enerji eksikliğine rağmen iştah baskılanmaktadır (7-9).

Yine ayrıca tümör tarafından salgılanan proteolysis-inducing factor (PIF) başta ATP bağımlı proteolitik sistemi aktive ederek protein katabolizmasını artırarak kas kitlesinde azalmaya neden olur. İlave olarak bu hastalarda bazal enerji tüketiminin arttığı da bilinmektedir. Bir çalışmada 297 hastanın %43'ünde %10'dan daha fazla kilo kaybı %48'inde ise metabolik hızın arttığı tespit edilmiştir. Bazal enerji tüketiminin artmasının temel nedeni sistemik inflamasyondur. Bu durum mide kanserli hastalarda basit bir kilo kaybından başlayıp kaşeksiye kadar giden bir klinik sürece neden olabilmektedir. O bakımdan hastalarda tek başına kilo aldırıcı bir diyet tabloyu normale çeviremeyebilir ve daha ileri beslenme destek tedavisi gerekebilmektedir (10,11). Bir çalışmada da tedavinin 1. ayında ortaya çıkan kilo kaybının kötü prognozla ilişkisinin olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada tedavi sırasında ortaya çıkan kilo kaybının önemi ortaya konmuştur. Kilo kaybının kötü prognozla gidisinin olası sebebi bu hastalarda tanı konulduğunda kemoterapi başlandığında ve/veya cerrahi uygulandığında, kemoterapi sürecinin katabolizmayı hızlandırması ve yetersiz tedavi gibi sonlanım noktasının olmasıdır (12).

Mide kanserinde hastanın yaşının semptomlarla da ilişkili olabileceği bilinmektedir. Mide kanserinde çoğu hasta ileri yaşlarda tanı almaktadır. Gelişmiş ülkelerde mide kanserinde ortalama tanı yaşı 71 olup; erkekler için 70; kadınlar için 74'tür. Bazı çalışmalarda genç yaş kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Mide kanserleri genç hasta grubunda ya daha agresif bir şekilde kendini sergiler ya da hastalığın gelişiminde genetik bir predispozisyon akla gelmelidir. Chung ve ark.'nın (13) yaşları 18 ile 45 arasında değişen 3242 hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada genç hastaların ve bayan hastaların daha ileri evre ve kötü prognoza sahip oldukları gözlemlenmiştir. Mide kanseri insidansında erkek-kadın oranı yaklaşık 2: 1 olacak şekilde erkek hakimiyeti gösterir ancak bunun net sebepleri ortaya konamamıştır. Chandanos ve ark.'nın (14) yaptığı bir çalışmada postmenopozal dönemde mide kanseri insidansının arttığı ve bunun da östrojen salınımının azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 64 olup erkek: kadın oranı 2,25 idi. Ayrıca, çalışmamızda hastaların yaşı ve cinsiyetinin semptomla bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (p=0,84). Yaşın prognoz açısından dolaylı ilgisi, genç yaşda ortaya çıkan mide kanserli olgularda semptomların gözardı edilmesi ve buna bağlı olarak geç tanı konulduğu öngörülebilmektedir.

Mide kanserinin erken evreden ileri evreye geçişi arasında 44 ay gibi kısa bir zaman dilimi vardır. Dispeptik yakınmalarla gelen orta yaş üstündeki bireylerde tedaviye cevap vermeyen inatçı dispepside, anemi ve belirgin kilo kaybı gibi durumlarda mutlaka endoskopi yapılmalıdır. Semptomların başlangıcından tanının konulmasına kadar geçen sürenin uzun olduğunu belirten çalışmalar da yapılmıştır. İran'da yapılan bir çalışma sonucunda semptomların ortaya çıkışından cerrahiye kadar geçen ortalama süre 96 gün olarak bulunmuş (15). Hastaların semptomların başlangıcından pratisyen hekime başvuruncaya kadar geçirdikleri süre ortalama 8 gün, pratisyenden endoskopiye kadar geçen süre ortalama 57 gün, patolojinin sonucunun alınmasına kadar geçen süre 12 gün ve bundan sonra cerrahiye kadar geçen süre 7 gün olarak tespit edilmiştir. Bu tür gecikmeler çeşitli tarama programlarının hayata geçirilmesi ve sağlık çalışanlarının eğitimi ile engellenebilir. Semptomların subjektif olması nedeniyle bu gruptaki hastaların tanısı çok zordur. Tümörün korpusta veya büyük kurvaturda yerleşmesi sonucu erken dönemlerde mide fonksiyonlarında farkedilemeyecek kadar az değişikliklere yol açarken çıkış yolunu tıkayan tümörler erken dönemde semptom verebilmektedir.

Mide kanseri tanısını erken dönemde koyabilmek için tüm yakınmaların dikkate alınması ve erken dönemde diyagnostik testlere başvurulmalıdır. Bu açıdan değerlendirildiğinde, gerekirse risk grubundaki hastalara endoskopik tarama önerilebilir. Mide kanseri için henüz Türkiye'de herhangi bir tarama programı olmamakla birlikte insidansın yüksek olduğu Japonya gibi ülkelerde periyodik tarama programları yapılmakta, tarama programları 40-45 yaşından itibaren başlamakta ve hastalık erken evrede yakalanabilmektedir.

## Sonuç

Mide kanseri özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki gelişme sıklığı gözönüne alındığında tanı koymada geciktirilmemesi gereken malign bir hastalıktır (16). Erken evrede tanı koymak diğer pek çok malign hastalıkta olduğu gibi hastanın yaşam kalitesini arttıracak, surveyi uzatacak kısacası prognozda önemli değişiklikler sağlayacaktır. Bu nedenle ne kadar kilo kaybı olduğuna bakmaksızın kilo kaybı semptomu tanımlayan her hastada yakınmalar ciddiyle ele alınmalıdır. Bir semptomun doğrudan prognozla ilişkisini bilerek, alarm semptomları ile olan

başvuranlarda gastroskopi gibi invaziv girişimler vakit kaybedilmeden yapılmalıdır.

**Etik Kurul Onayı:** Var, Kabul tarihi: 22.01.2013, karar no:143, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, **Hasta Onayı:** Var, **Konsept:** Fatih Selçuk Biricik, Ahmet Bilici, **Dizayn:** Fatih Selçuk Biricik, **Veri Toplama veya İşleme:** Melasi Celayir, **Analiz veya Yorumlama:** Melasi Celayir, Fatih Selçuk Biricik, Ahmet Bilici, **Literatür Arama:** Melasi Celayir, Fatih Selçuk Biricik, **Yazan:** Melasi Celayir, Fatih Selçuk Biricik, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 8):4-66.
2. Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Br Med Bull* 2008;85:87-100.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12:354-62.
4. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-7.
5. Bowrey DJ, Clark GW, Rees BI, Williams GT, Carey PD. Outcome of oesophagogastric carcinoma in young patients. *Postgrad Med J* 1999;75:22-6.
6. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 2008;66:237-49.
7. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
8. Laviano A, Inui A, Marks DL, et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:1000-8.
9. Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, Goldberg AL. Muscle protein breakdown and the critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Nutr* 1999;129(Suppl 1): 227-37.
10. Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, et al. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* 1998;58:2353-8.
11. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93:380-3.
12. Ock CY, Oh DY, Lee J, et al. Weight loss at the first month of palliative chemotherapy predicts survival outcomes in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015: 8.
13. Chung HW, Noh SH, Lim JB. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol* 2010;16:256-3.
14. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:2397-403.
15. Hosseini SN, Mousavinasab SN, Moghimi MH, Fallah R. Delay in diagnosis and treatment of gastric cancer: from the beginning of symptoms to surgery- an Iranian study. *Turk J Gastroenterol* 2007;18:77-81.
16. Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006;12:2991-9.



# İleum Duplikasyonu Zemininde Gelişmiş Adenokarsinom: Olgu Sunumu

## *Adenocarcinoma Arising within a Cystic Duplication of the Ileum: A Case Report*

İshak Sefa Tüzün, Mikail Çakır, Ekrem Ferlengez, Osman Anıl Savaş

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

### Özet

İntestinal duplikasyon toplumda az görülen durumdur bu duplikasyon zemininde adenokarsinom gelişmesi ise daha nadir bir durumdur. Bizim olgumuz ise 28 yaşında erişkin erkek bir hastada ileum duplikasyonu zemininde gelişmiş adenokarsinom olgusudur. Ameliyatta kistik kitlelerin rezeksiyonunu takiben ileuma primer tamir yapıldı ve hasta komplikasyonsuz olarak ameliyat sonrası dördüncü gününde taburcu edildi. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 246-7*)

**Anahtar Sözcükler:** İleum, duplikasyon, adenokarsinom

### Abstract

Intestinal duplication is a rare congenital anomaly. Development of adenocarcinoma on the basis of duplication is an even more rare condition. In our case, there was an adenocarcinoma arising from ileal duplication in a 28-year-old adult male patient. Following resection of the cystic masses with primary repair of the ileum during laparotomy, the patient was discharged from the hospital on the fourth postoperative day without any complication. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 246-7*)

**Key Words:** Ileum, duplication, adenocarcinoma

### Giriş

İntestinal duplikasyonlar nadir görülürler. Bu duplikasyonlar konjenitaldirler ve gastrointestinal sistemde herhangi bir yerde olabilirler (1). Tubüler veya kistik olabilen lezyonlar en sık ileumda görülmektedir daha az olarak da sırası ile özofagus ve duodenumda nadir olarak ise rektumda gözükürler, kolon dışında görülen duplikasyonlarda ise malignite gözükme ihtimali düşüktür (2). Fakat bu olguların çoğu benignidir. Bizim olgumuzda ise birbiri ile ilişkili 2 adet kistik duplikasyon zemininde adenokarsinom gelişmiştir, bu oldukça nadir görülen bir durumdur böyle olması nedeni ile bu olgu sunumunu daha ilginç hale getirdiğini düşünmekteyiz.

### Olgu

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta yaklaşık 1 aydır olan karın ağrısı, şişkinlik şikayeti ile tarafımıza başvurmuş hastanın şikayetlerinin daha çok sağ alt kadranda olması nedeni ile çekilen abdominal ultrasonografide sağ alt kadranda 5 cm'lik kistik kitle saptanması nedeni ile iv +

oral kontrastlı çekilen abdominal tomografide birbiri ile ilişkili kontrast tutmayan çekum inferiorunda 5x5 ve 4x4 cm'lik kistik kitleler saptanması nedeni ile elektif şartlarda operasyona alındı (Resim 1). Operasyon bulgusu olarak ise ileoçekal bölgenin medialinde 4 cm'lik ve bu kitlenin lateralinde 6 cm'lik birbirine yapışık 2 adet kist olduğu görüldü bunların da ileuma yapışık olduğu görüldü. Kitle ileumdan ayrılırken ileum serozası ve muskuler tabakasında yaralanma saptandı ve primer olarak kapatıldı. Postoperatif dönemde takiplerinde anormallik saptanmayan hasta postoperatif 4. gün taburcu edildi. Taburculuk sonrası elde edilen patoloji sonucu, kistik kitlelerin barsak duvarı yapısında olup tunika muskularis invazyonu gösteren orta derecede diferansiye adenokarsinomdu. Operasyon sırasında kistik kitlelerin benign görünümlü olması nedeni ile mezokolon ve mezoileal rezeksiyon yapılmamıştır, piyesten çıkarılan 1 adet lenf bezinde reaktif değişiklikler saptanmıştır. Postoperatif yirmi birinci günde çekilen iv + oral kontrastlı abdominal tomografi ve PET scanda operasyon bölgesinde ve barsak mezenterinde lenf nodları

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Ekrem Ferlengez  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 532 713 30 63 E-posta: ekremferlengez1@yahoo.com

**Geliş Tarihi/Received:** 22 Eylül 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13 Ocak 2015

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



**Resim 1.** Hastanın çekilen iv + oral kontrastlı tomografisi

dahil herhangi bir rezidüel kitle veya metastaz ile uyumlu görünüm izlenmemiştir. Bu sonuçlarla hasta tekrar ameliyat edilmeden takip edilmektedir.

### Tartışma

Gastrointestinal sistemde gözüken duplikasyon çoğu abdomende gözükmekte ve bunların yaklaşık yarısını ise ileal duplikasyonlar oluşturmaktadır (3,4). Barsak duplikasyonlarının sebebi tam olarak aydınlatılmamışsa da en çok kabul gören teori "intrauterine vascular accident theory"dir (5). Duplikasyonlar genelde çocukluk döneminde klinik vermeye başlamasına rağmen adolesan dönemi sonrası semptomatik olan olgularda tanı koymak diğer sık görülen apandisit, divertikülit gibi patolojileri taklit edebildiği için oldukça zordur ve tanı genellikle operasyon sırasında konur (6). İntestinal duplikasyonlarının çoğu bizim de olgumuzdaki gibi kistik yapıdadırlar. Duplikasyon kistlerinden kaynaklanan karsinomlar oldukça nadir gözükmektedir. Literatürde ise bunların çoğu bizim olgumuzdaki gibi adenokarsinomdur (7). Eğer ince barsak duplikasyonunda gelişen kanser operasyonu yapılacak ise lenf nodu metastazları da göz önüne alınarak rezeksiyona ince barsak mezenteri de eklenmelidir (8). Bizim olgumuzda ise operasyon sırasında duplikasyon kisti ve malignite düşünülmediği için ince barsak mezenteri rezeksiyonuna edilmemiştir. Tümör ile çıkarılan piyeste sadece 1 adet lenf nodu saptanmış onda da reaktif değişiklikler saptanmıştır. Bu olguda postoperatif görüntüleme tekniklerinde metastaz ve rezidüel kitleye ait bir görünüm saptanmamıştır. Ayrıca literatürdeki bazı yayınlarda mevcut olan malign duplikasyon kistlerinde lokal ekzisyon ekzisyonu ve postoperatif radyolojik olarak hastaların takibi söz konusudur (9). Bundan dolayı hasta ayaktan görüntüleme ve endoskopik yöntemlerle yakın takip edilecektir. Sunduğumuz olgunun nadir olmasının

sebebi duplikasyonlarda kanserin daha seyrek olması değil, duplikasyonun nadir görülmesidir. Teşhisi ameliyat sonrası konulan seçilmiş olgularda patoloji raporundaki özelliklere göre tekrar ameliyat endikasyonu şart olmayabilir. Ancak ameliyat öncesi tanı konduğunda rezeksiyon anastomoz önerilir. Literatürde sadece olgu takdimleri mevcut olduğundan ancak bunların metaanalizlerle değerlendirilmesi ile prognoz için doğru cevaba ulaşılabileceğinden duplikasyon kanserlerinin tek olgu da olsa yayınlanması önerilmektedir. Bu nedenle sunduğumuz olgunun bilimsel ortama kazandırılmasının gerekliliğine inanmaktayız.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Ekrem Ferlengez, Osman Anıl Savaş, **Dizayn:** Ekrem Ferlengez, Mikail Çakır, İshak Sefa Tüzün, **Veri Toplama veya İşleme:** Ekrem Ferlengez, **Analiz veya Yorumlama:** İshak Sefa Tüzün, Mikail Çakır, **Literatür Arama:** Ekrem Ferlengez, Osman Anıl Savaş, **Yazan:** Ekrem Ferlengez, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Stringer MD, Spitz L, Abel R, et al. Management of alimentary tract duplication in children. Br J Surg 1995;82:74-8.
2. Radich GA, Altınok D, Adsay NV, Soulen RL. Papillary adenocarcinoma in a small-bowel duplication in a pregnant woman. AJR Am J Roentgenol 2006;186:895-7.
3. Hocking M, Young DG. Duplications of alimentary tract. Br J Surg 1981;68:92-6.
4. Karnak I, Ocal T, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukcu N. Alimentary duplications in children: report of 26 years. J Surg 1981;68:92-6. in a pregnant woman. AJR
5. Beltran MA, Barria C, Contreras MA, Wilson CS, Cruces KS. Adenocarcinoma and intestinal duplication of the ileum. Report of one case. Rev Med Chil 2009;137:1341-5.
6. Otter MI, Marks CG, Cook MG. An unusual presentation of intestinal duplication with a literature review. Dig Dis Sci 1996;41:627-9.
7. Babu MS, Raza M. Adenocarcinoma in an ileal duplication. J Assoc Physicians India 2008;56:119-20.
8. Kusunoki N, Shimada Y, Fukumoto S, et al. Adenocarcinoma arising in a tubular duplication of the jejunum. J Gastroenterol 2003;38:781-5.
9. Parvaiz A, Stevens RJ, Lamparelli MJ, Jeffery PJ. A rare case of adenocarcinoma arising with in a duplication cyst of the rectum: curative excision with 9-year follow-up. Ann R Coll Surg Engl 2005;87:8-10.



# *Peritonitis due to Candida Guilliermondii in a Patient on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*

## *Sürekli Ambulatuvar Periton Diyalizi Hastasında Candida Guilliermondii Peritoniti*

Emel Tatlı, Meltem Gürsu, Zeki Aydın, Sami Uzun, Serhat Karadağ, Egemen Cebeci, Filiz Pehlivanoğlu\*, Öztürk Savaş, Rümeyza Kazancıoğlu\*\*

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

\*Haseki Training and Research Hospital Clinic of, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Turkey

\*\*Bezmialem Foundation University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İstanbul, Turkey

### Abstract

Peritonitis still maintains its importance today as the most significant complication affecting mortality and morbidity in peritoneal dialysis (PD) patients. Although peritonitis is bacterial in 80% of cases, increasing rate of fungal peritonitis has been reported by many studies in recent years. While *Candida* species (mainly *C. parapsilosis*, *C. albicans* and *C. tropicalis*) are responsible for 70% of cases, other species (*Trichosporon*, *Penicillium*, *Aspergillus* and *Acremonium*) are very rarely seen. *C. guilliermondii* has been reported as the cause of peritonitis in PD patients in a few cases. Herein, we present a PD patient with peritonitis due to *C. guilliermondii*. We aimed to emphasize that non-*albicans* *Candida* species should be remembered in PD patients with peritonitis. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 248-50*)

**Key Words:** Peritonitis, candida guilliermondii, ambulatory peritoneal dialysis

### Özet

Peritonit, periton diyalizi (PD) hastalarında morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli komplikasyon olarak önemini korumaktadır. Her ne kadar peritonit, olguların %80'inde bakteriyel olsa da son yıllarda giderek artan oranlarda mantar peritoniti bildirilmektedir. Olguların %70'inden candida türleri (özellikle *C. parapsilosis*, *C. albicans* ve *C. tropicalis*) sorumlu iken diğer türler (*Trichosporon*, *Penicillium*, *Aspergillus* ve *Acremonium*) nadir görülür. *C. guilliermondii*, PD hastalarında peritonit etkeni olarak seyrek olguda bildirilmiştir. Burada, *C. guilliermondii* nedeniyle peritoniti olan bir PD hastasını sunduk. Peritoniti olan PD hastalarında non-*albicans* candida türlerinin akılda tutulması gerektiğini vurgulamak istedik. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 248-50*)

**Anahtar Sözcükler:** Peritonit, candida guilliermondii, ambulatuvar periton diyalizi

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Egemen Cebeci  
Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 212 529 44 00 E-mail: egemencebeci@hotmail.com

**Received/Geliş Tarihi:** 22 November 2014 **Accepted/Kabul Tarihi:** 08 January 2015  
**13. Congress of the international society of the peritoneal dialysis, 2010, Mexico City, Mexico**

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

Haseki Tıp Bülteni,  
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Introduction

Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) is a treatment method practiced in patients with end-stage renal failure and which becomes more commonly used day by day due to its advantages against hemodialysis (1,2). Moreover, peritonitis still maintains its importance today as the most significant complication affecting mortality and morbidity in CAPD patients (3-6). Peritonitis incidence is 1.5 episode/patient-year on average as it may vary in various centers (1,7). Although peritonitis is caused by a bacterial infection in 80% of cases, increasing rate of fungus peritonitis has been reported by many studies in recent years (8). *Candida* species are most common fungi causing peritonitis (mainly *C. parapsilosis*, *C. albicans* and *C. tropicalis*) which are responsible for 70% of cases and, others (*Trichosporon*, *Penicillium*, *Aspergillus* and *Acremonium*) are very rarely seen (3,8-10). *Pichia guilliermondii* is a species of yeast of the genus *Pichia* whose asexual or anamorphic form is known as *C. guilliermondii*. *C. guilliermondii* has been isolated from numerous human infections, mostly of cutaneous origin, in immune suppressed patients. *C. guilliermondii* has also been isolated from normal skin and in sea water, feces of animals, fig wasps, buttermilk, leather, fish, and beer. Herein, we present a patient with peritonitis in order to attract attention to fungus peritonitis in CAPD patients.

## Case

A 42-year-old male patient who had the diagnosis of chronic renal failure for four years and has been undergoing CAPD for two years presented to our outpatient clinic with abdominal pain, diarrhea and cloudy effluent. He had a previous history of hypertension. He had experienced two peritonitis episodes caused by gram-negative bacteria within the past one year. Physical examination revealed diffuse abdominal tenderness and rebound positivity. In addition, the peritoneal dialysis (PD) catheter exit site was found to be edematous and hyperemic. Essential laboratory findings were as follows: hemoglobin: 9.4 g/dL, hematocrit: 34%, WBC: 17.900/mm<sup>3</sup>, erythrocyte sedimentation rate: 100/hr, urea: 126 mg/dL, creatinine: 7.1 mg/dL, total protein: 6.8 g/dL, albumin: 2.6 g/dL, aPTT: 85 seconds and PT: 37.5 seconds. Other biochemical findings were within normal limits. The microscopic examination of PD effluent disclosed 150/mm<sup>3</sup> WBCs (78% PMNL, 6% lymphocyte, 14% monocytes and 2% eosinophils) and 0/mm<sup>3</sup> red blood cells. No organisms were observed on gram staining of the peritoneal effluent. Cultures taken for the bacteria were negative whereas mold colonies were observed at the second day of incubation in Sabouraud's dextrose agar. The factor was determined as *C. guilliermondii* by classical methods

and System Integral Yeasts Plus (Liofilchem, Rosetta, Italy) method. Fluconazole was started intravenously at the dose of 100 mg/kg/day (two doses). Tenckhoff catheter was removed after one day of treatment and the patient was enrolled in hemodialysis program. Antifungal treatment was continued for 21 days. Complaints diminished rapidly and the patient was discharged.

## Discussion

Fungal peritonitis has been reported in CAPD patients with increasing frequency. The rate of fungus peritonitis in CAPD peritonitis has been reported to be 2-15%, and the factor has been reported to be *Candida* in 70% of cases (1,4,8). Symptoms and findings of fungal peritonitis are not different from bacterial peritonitis. Fungi enter the peritoneal cavity intraluminally (1,8). Fungi cause drainage problems by forming adhesions through fibrin production or by forming plugs at catheter pores. The case presented here is a case of peritonitis caused by *C. guilliermondii* which has been reported rarely as a causative agent in patients on PD. In an extensive compilation made in 1986, *C. guilliermondii* was found in 7 cases of 88 fungus peritonitis in PD patients (11). *C. guilliermondii* was determined as the factor in only one case of 15 fungus peritonitis case series by Manzano-Gayosso et al. (12). Kazancioğlu et al. (13) have reported 8 cases of peritonitis due to non-albicans *Candida* from Turkey.

The catheter causing foreign reaction, immunosuppressive medication use and using systemic or intraperitoneal antibiotics for previous bacterial peritonitis attacks were suggested to be predisposing factors in CAPD patients (8). Our patient also had a history of intraperitoneal antibiotics use due to two previous peritonitis attacks within the past one year.

The diagnosis of fungal peritonitis is made by observation in gram-stained preparations or production in cultures. Usually, the treatment is difficult and requires early removal of the catheter. The International Peritoneal Dialysis Association guideline 2005 update and the American Infection Diseases Association guideline 2009 update recommend removal of the catheter as soon as the fungus is found in culture or microbiologically (14,15). The most commonly used antifungal medicines for the antifungal treatment are amphotericin B, imidazole derivatives and flucytosin (8,10). These medicines can be administered intravenously or intraperitoneally. There are studies reporting that fungi adhere to silicone catheter matrix and provide protection from effects of antifungal medicines, thus, treatment would fail unless the catheter is removed. The catheter of the patient was removed considering these recommendations. Furthermore, despite lack of sufficient data for PD patients, there are

publications stating that fluconazole is more effective for *C. guilliermondii* fungemia in immunocompromised patients, which may be considered as similar patient group, with less mortality compared to amphotericin B (15-17).

In this paper, we aimed to emphasize that infections due to non-albicans candida species should also be considered for PD patients.

**Informed Consent:** Consent form was filled out by all participants, **Concept:** Meltem Gürsu, Savaş Öztürk, **Design:** Emel Tatlı, Meltem Gürsu, Egemen Cebeci, Savaş Öztürk, **Data Collection or Processing:** Emel Tatlı, Egemen Cebeci, Filiz Pehlivanoğlu, **Analysis or Interpretation:** Egemen Cebeci, **Literature Search:** Zeki Aydın, Sami Uzun, Serhat Karadağ, Egemen Cebeci, **Writing:** Emel Tatlı, Meltem Gürsu, Egemen Cebeci, Rumez Kazancıoğlu, **Peer-review:** External and Internal peer-reviewed, **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors, **Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## References

1. United States Renal Data System. Excerpts from the USRDS 2000 Annual Data Report: atlas on end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1-239.
2. Piraino B. Peritonitis as a complication of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1956-64.
3. Lui SL, Chan TM, Lai KN, Lo WK. Tuberculous and fungal peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007;27(Suppl 2):263-6.
4. Zelenitsky S, Barns L, Findlay I, et al. Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991 to 1998. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1009-13.
5. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 2000;20:396-411.
6. Wong PN, Mak SK, Lo KY, Tong GM, Wong AK. A retrospective study of seven cases of candida parapsilosis peritonitis in CAPD patients: the therapeutic implications. *Perit Dial Int* 2000;20:76-9.
7. Bren A. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:839-43.
8. Bayston R, Andrews M, Rigg K, Shelton A. Recurrent infection and catheter loss in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999;19:550-5.
9. Montenegro J, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I, Saracho R. Fluconazole treatment of candida peritonitis with delayed removal of the peritoneal dialysis catheter. *Clin Nephrol* 1995;44:60-3.
10. Goldie SJ, Keirnan-Tridle L, Torres C, et al. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis* 1996;28:86-91.
11. Eisenberg ES, Leviton I, Soeiro R. Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: experience with 11 patients and review of the literature. *Rev Infec Dis* 1986;8:309-21.
12. Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, González-Monroy J, López-Martínez R. Fungal peritonitis in 15 patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Mycoses* 2003;46:425-9.
13. Kazancıoğlu R, Kirikci G, Albaz M, Dolgun R, Ekiz S. Fungal peritonitis among the peritoneal dialysis patients of four Turkish centres. *J Ren Care* 2010;36:186-90.
14. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010;30:393-423.
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
16. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:43-59.
17. Krcmery V Jr, Mrazova M, Kunova A, et al. Nosocomial candidaemias due to species other than candida albicans in cancer patients. Aetiology, risk factors, and outcome of 45 episodes within 10 years in a single cancer institution. *Support Care Cancer* 1999; 7:428-31.



# Gastrik Adenokarsinom Olgusunda Gelişen Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

## *Disseminated Intravascular Coagulation in a Case of Gastric Adenocarcinoma*

Betül Çavuşoğlu, Süleyman Ahbab, Faik Çetin, Esra Ataoğlu, Mustafa Yenigün

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

### Özet

Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP), ekstrinsik ve intrinsik pıhtılaşma yollarının uyarılması ile karakterizedir. Pıhtılaşma faktörleri ve trombositler tüketilir ve kanama gözlenir. Genellikle enfeksiyon, solid tümör, hematolojik malignite gibi altta yatan bir nedene bağlıdır. Sunduğumuz olguda, hastaneye geliş sırasında yapılan tetkikler sonucu trombositopeni, protrombin zamanında uzama, fibrin yıkım ürünlerinde artma, fibrinojen düşüklüğü ve periferik yaymada fragmente eritrositler saptanarak YDP tanısı konulmuş ve gerekli tedavi düzenlemiştir. Etiyolojiye yönelik incelemeler yapılmış ve endoskopi ile alınan gastrik biyopside taşlı yüzük hücreli müsinöz adenokarsinom saptanmıştır. Bu sunum, gastrik adenokarsinom olgusunda tanı sırasında gelişen YDP tablosunun, sık karşılaşılmayan bir durum olması sebebiyle yapılmıştır. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 251-2*)

**Anahtar Sözcükler:** Yaygın damar içi pıhtılaşma, gastrik adenokarsinom

### Abstract

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is characterized by the activation of the extrinsic and intrinsic clotting cascade. There is always an underlying condition such as infection, solid tumors and hematologic malignancies. In this case paper, we present a 53-year-old patient who was admitted to the hospital with the complaint of weariness. Thrombocytopenia, prolongation of the prothrombin time, a low fibrinogen level and enhanced plasma fibrin degradation products were determined, thus, the diagnosis of DIC was established. Endoscopy and gastric biopsy were performed, because of high levels of tumor markers and anemia. Pathological investigation showed the findings of signet ring cell mucinous adenocarcinoma. In this case the cause of DIC was gastric adenocarcinoma. Since gastric adenocarcinoma complicated by DIC has a fatal clinical feature, early diagnosis is of great importance. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 251-2*)

**Key Words:** Disseminated intravascular coagulation, gastric adenocarcinoma

### Giriş

Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP), pıhtılaşmanın uyarılması sonucu tromboz ve kanamalarla seyreden sistemik bir olaydır. Hastalık sürecinde doku faktörü ve kanser prokoagülanı gibi koagülasyon sistemini tetikleyen bazı maddelerin açığa çıkması sonucu dolaşımda pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ve organ zedelenmesi görülür. Patojenizde birkaç mekanizma mevcuttur. Bunlar, trombin oluşumunda artma, antitrombin seviyesinde azalma, fibrinolizde azalma ve enflamatuvar sistemin aktivasyonudur (1). YDP her zaman altta yatan bir nedene bağlıdır. YDP bir klinik durumdur ve etiyolojiye yönelik incelemeler yapılmalıdır. Sıklıkla neden, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral,

paraziter), hematolojik maligniteler ve solid kanserlerdir (2). Bu makalede YDP belirtileriyle gelen ve sonrasında gastrik karsinom tanısı konulan bir hasta sunulmaktadır.

### Olgu

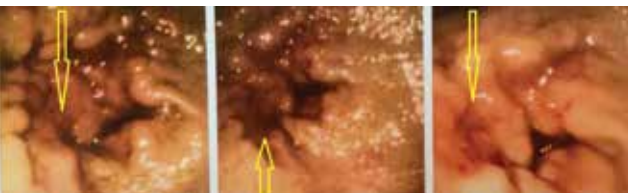
Kronik bir hastalığı olmayan 53 yaşında erkek hasta halsizlik şikayetiyle hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde asemptomatik hepatit B taşıyıcılığı mevcut idi. Gelişinde yapılan fizik muayenede hastanın şuuru açık, koopere idi. Kardiyovasküler ve solunum sistem bulguları doğal idi. Batın muayenesinde kot altı splenomegali palpe edildi. Yapılan tetkiklerinde hemoglobin 6,5 g/dl, hematokrit %18,6, trombosit 29,000/mm<sup>3</sup>, lökosit 10,500/mm<sup>3</sup>, üre 24 mg/dl (17-43), kreatinin 0,8 mg/dl (0,5-1,0),



aspartat aminotransferaz (AST) 138 U/l (0-50), alanin aminotransferaz (ALT) 52 U/l (0-50), laktat dehidrojenaz (LDH) 2855 U/l (0-247), alkalen fosfataz (ALP) 398 U/l (30-120), total bilirubin 2,58 mg/dl (0,3-1,2), direkt bilirubin 0,57 mg/dl (0-0,2), c reaktif protein (CRP) 163 mg/l, sedimentasyon 74 mm/sa, INR 1,6 (0,85-1,16), protrombin zamanı (PT) 19,5 sn (10,5-13,5), D-dimer 62.000 mcg/l (0-500), fibrinojen 109 mg/dl (180-400) saptandı. Servise yatırılan hastanın yapılan periferik kan yaymasında fragmente eritrositler görüldü. Direkt ve indirekt coombs (-) saptandı. HBsAg (+), Anti HBcIgM (-), AntiHBcIgG (+) bulundu. Mevcut laboratuvar bulguları ile hematoloji konsültasyonu yapıldı ve YDP tanısı konuldu. Hastaya parenteral sıvı tedavisi, antibiyoterapi (ampisilin sulbaltam, siprofloksasin), hemogram ve PT takiplerine göre eritrosit süpsansiyonu ve taze donmuş plazma verildi. Hematoloji uzmanının da önerisiyle, toplamda 5 kez plazmaferez uygulandı. Bunların yanında etiyojiye yönelik olarak toraks ve batin bilgisayarlı tomografisi çekildi. Mediastinal ve paratrakeal büyümüş lenf nodları, splenomegali ve gastrik dolum defekti görüldü (Resim 1). Tümör belirteçlerinden gastrointestinal maligniteler için anlamlı kabul edilen, CA 19-9, 2048 ng/ml (0,34-5,6) olarak saptandı ve gastroskopi yapıldı (Resim 2). Mide korpusunda ülser lezyon saptandı ve biyopsi alındı. Biyopsi sonucunda yaygın taşlı yüzük hücreli-müsinöz adenokarsinom saptandı. Hastanın tekrar eden gastrointestinal kanaması oldu ve eritrosit süpsansiyonları



**Resim 1.** Batın tomografisinde gastrik dolum defekti saptandı



**Resim 2.** Gastroskopiye kanamalı ülser görülmektedir

ile replase edildi. Tedavisine devam edilen hasta, genel durumunun kötüleşmesi nedeniyle, yoğun bakım ünitesine alındı. Daha sonra YDP tablosunun ağırlaşmasına bağlı olarak hasta, yoğun bakım ünitesinde kaybedildi.

### Tartışma

YDP pıhtılaşma sisteminin çeşitli nedenlerle (sepsis, maligniteler gibi) kontrol dışı aktivasyonu sonucu gelişen klinik bir tablodur. Pıhtılaşma ile beraber gerek pıhtılaşma faktörlerinin, gerek trombositlerin kaybına bağlı olarak kanamalar da meydana gelebilir. Bu durum organlarda dolaşımın bozulmasına ve yetersizliğe yol açar. YDP tanısında birkaç önemli parametre vardır. Bunlar trombositopeni, PT'de uzama, plazmada fibrin yıkım ürünleri artışı ve fibrinojen düzeylerinde azalmadır. Serum LDH, üre, kreatinin, ALT, AST seviyelerinde yükselme eşlik edebilir. Periferik kan yaymasında parçalanmış eritrositlerin görülmesi tanısız açıdan değerlidir. Mevcut laboratuvar bulguları vakit kaybetmeden değerlendirilmeli ve YDP tanısı düşünülmelidir. YDP her zaman altta yatan bir nedene bağlı gelişir (3).

Mide kanserleri genellikle semptom vermezler. Tümör yaygınlaştıkça yemeklerden sonra belirsiz bir şişkinlik ile sinsi bir epigastrik ağrı şikayeti başlar. İleri aşamalarda kilo kaybı, disfaji, erken doyumluk hissi de gözlenir. Olgumuzda da görüldüğü mide kanserinin çok nadir de olsa bazen ilk bulgusu DIK de olabilir (4).

Trombositopeni, D-dimer ve PT yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü olduğu durumlarda akla DIK gelmeli ve altta yatan sebebin bir malignite de olabileceği unutulmamalıdır (5).

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Süleyman Ahabab, **Dizayn:** H. Esra Ataoğlu, **Veri Toplama veya İşleme:** Betül Çavuşoğlu, Süleyman Ahabab, Faik Çetin, **Analiz veya Yorumlama:** Betül Çavuşoğlu, Süleyman Ahabab, H. Esra Ataoğlu, **Literatür Arama:** Mustafa Yenigün, **Yazan:** Betül Çavuşoğlu, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J* 2006;4:4.
2. Demphle CE. Predicting disseminated intravascular coagulation in the intensive care unit. *Hematology* 2006;2:235-38.
3. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Crit Care Clin* 2005;21:449-67.
4. Wada H. Disseminated intravascular coagulation. *Clin Chim Acta* 2004;344:13-21.
5. Koneko T, Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *J Clin Exp Hematop* 2011;51:67-76.



# Paraplejik Hastada Nörojen Mesaneye Bağlı Oluşan Asemptomatik Mesane Taşı: Olgu Sunumu

## *Asymptomatic Bladder Stone Caused by Neurogenic Bladder in a Paraplegic Patient: A Case Report*

Faruk Özgör, Metin Savun, Abdülmuttalip Şimsek, Ömer Sarılar, Ahmet Yalçın Berberoğlu, Zafer Gökhan Gürbüz

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

### Özet

Üriner sistem taş hastalığı ülkemizde endemik bir hastalıktır ve insidansı %15'lere yaklaşmaktadır. Mesane taşları ise tüm üriner sistem taş hastalıklarının yalnızca %5'ini oluşturur. Mesaneden idrarın boşaltımına engel olan kas-sinir hastalıkları, mesaneden idrarın dışarıya akışını engelleyen tikanıklılar ve metabolik hastalıklar mesane taşı gelişiminde önemli etkenlerdir. Mesane taşı gelişen hastaların çoğu ağrı, kanama, tekrarlayan enfeksiyonlar ve alt üriner sistem semptomları ile hastaneye başvurur. Bu olgu sunumunda yüksekten düşme sonucu parapleji ve posterior üretra darlığı gelişen; bu yüzden sistostomili yaşayan ve rastlantısal olarak saptanan multipl mesane taşları nedeniyle sistolitotomi operasyonu yaptığımız hastayı sunmayı amaçladık. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 253-5*)

**Anahtar Sözcükler:** Benign prostat hiperplazisi, mesane taşı, nörojen mesane

### Abstract

Urinary tract stone disease is endemic in our country with an incidence of 15%. Bladder stones account for 5% of all urinary tract stones. Muscle-nerve disorders causing inadequate emptying of the bladder obstructions that prevent the outflow of urine and metabolic disorders are the main etiological factors in bladder stone formation. Patients with bladder stones are usually admitted to hospitals with pain, bleeding, recurrent urinary tract infections and lower urinary tract symptoms. In this case report, our aim was to present a patient with paraplegia caused by falling from height who underwent bladder stone surgery for multiple bladder stones that were incidentally diagnosed. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 253-5*)

**Key Words:** Benign prostatic hyperplasia, bladder stone, neurogenic bladder

### Giriş

Erkeklerde kadınlara göre çok daha sık gözükten mesane taşları tüm üriner sistem taşlarının %5'ini oluşturur (1). Mesane taşları klasik olarak mesanedeki idrarın tam olarak boşaltılmadığı durumlarda ya da mesane içi florayı bozan yabancı cisim varlığına sekonder olarak meydana gelir (2). Gelişmemiş ülkelerde mesane taşları daha çok çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlar ve beslenme eksikliğine bağlı gelişirken, gelişmiş ülkelerde ise yaşlı hastalarda benign prostat hiperplazisi (BPH) nörojen mesane, mesane içi yabancı cisim, mesane divertikülü gibi hastalıklara bağlı olarak gelişir (3). Bu olgu sunumunda paraplejik olan ve

13 yıldır sistostomi kateteriyle yaşayan hastada nörojen mesaneye bağlı gelişen asemptomatik multipl mesane taşını, etiolojisini ve tedavi modalitelerini irdeleyerek sunmayı hedefledik.

### Olgu

Otuz iki yaşında erkek hasta; kliniğimize sistostomi kateterinin değiştirilmesi amacıyla başvurdu. Öyküsünden 15 yıl önce yüksekten düşme sonucu paraplejik olduğu ve iki yıl temiz aralıklı kateter kullanımı sonrasında posterior üretra darlığı gelişmesi üzerine sistostomi kateteri takıldığı ve on yıl önce perkütan sistolitotripsi operasyonu yapıldığı

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Faruk Özgör  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 536 728 63 12 E-posta: md.farukozgor@yahoo.com

**Geliş Tarihi/Received:** 14 Ocak 2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07 Şubat 2015

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

öğrenildi. Fizik muayenesinde özellik yoktu. Beş yıldır takipsiz olan hastanın çekilen direkt üriner sistem grafide (DÜSG) mesanede çok sayıda opasite gözlemlendi. Tüm batin bilgisayarlı tomografide (BT) sağ böbrek alt polde 6\*8 milimetre boyutlarında kalkül ve mesane içerisinde en büyüğü iki santimetre olmak üzere çok sayıda kalkül gözlemlendi (Şekil 1). Hastanın yapılan kan tahlillerinde kreatinin değeri: 0,55 mg/dL olarak saptandı. Tam idrar tahlili normaldi. Hastaya yapılan üretroskopide membranöz uretranın kör sonlandığı, sistostomi kateterinden verilen povidon iyodlu sıvının uretraya geçişinin olmadığı görüldü. Taş yükü fazla olduğu için açık cerrahi kararı verildi. Sistostomi kateterinin 2 cm üstünden pfannenstiel insizyonla mesaneye ulaşılarak en büyüğü 2 cm olan 12 adet taş dışarıya alındı (Şekil 2). Toplam taş ağırlığı 80 gr idi. Operasyon sonrası birinci günde çekilen DÜSG’te taşsızlık sağlandığı görüldü.

### Tartışma

Mesane taşı oluşumu erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. İzole mesane taşı sıklıkla prostat hiperplazisi ve mesane disfonksiyonu gibi post vezikal obstruksiyona sekonderdir. Ayrıca mesane divertikülü, kronik idrar yolu enfeksiyonları, mesanede yabancı cisim de mesane taşına yol açabilir. Spinal kord yaralanmasına sekonder paraplejik olan nörojen mesaneli hastalarda mesane taşı oluşma riski yaralanmadan sonra ilk üç ay en yüksektir ve hastaların %15 ila %30’unda on yıl içinde en azından bir taş oluşur (4). Mesane taşı oluşma patolojisinde altta yatan sebebin üriner staz ve enfeksiyon olduğu, metabolik bozuklukların taşın oluşmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (2-4). Bizim olgumuzda da spinal kord hasarına bağlı gelişen nörojen mesane ve tekrarlayan üriner sistem ineksiyonlarının mesane taşı oluşumuna yol açtığını düşünüyoruz.

Hastalar kliniğe sıklıkla akut üriner retansiyon, alt üriner sistem semptomları (sık idrara çıkma, kesik kesik idrar yapma, idrar yaparken yanma), hematüri, suprapubik ağrı şikayetiyle başvururlar (5). Nörolojik hasarlı hastalarda ise mesane taşı bizim olgumuzda da olduğu gibi uzun yıllar asemptomatik olabilir. Mesane taşı tanısı DÜSG ile konulabilirken, non opak taşlar için üriner sistem ultrasonografisi ya da BT kullanılabilir. Ayrıca, BT eşlik eden üst üriner sistem taşlarının tespitinde de en güvenilir yöntemdir. Kesin tanı ise sistoskopi ile konulur (6). Sistoskopi esnasında post vezikal obstruksiyonları da değerlendirmek mümkün olur.

Mesane taşlarının tedavisinde vücut dışı şok dalgaları (SWL), transüretal sistolitotripsi, perkütan sistolitotripsi, açık sistolitotomi uygulanabilir (7). Tedavi seçiminde hastanın yaşı, taş yükü, geçirilmiş cerrahi öyküsü, taşın etiyojisi önemlidir. Cerrahi için yüksek riskli hastalarda ve 2 cm’den küçük taşlar için SWL noninvaziv bir yöntem



Şekil 1. Hastanın operasyon öncesi tüm batin bilgisayarlı tomografisi



Şekil 2. Operasyon sonrası mesaneden çıkarılan taşların görüntüsü

olmakla birlikte başarı oranları düşüktür. Günümüzde en sık uygulanan yöntem olan transüretal sistolitotripsinin ise başarı oranları artan taş boyutu ile azalmaktadır. Ek olarak üretral manipulasyonlara bağlı olarak üretra darlığı gelişme ihtimali de göz önüne alınmalıdır. Tüm bu tedavi seçenekleri arasında taş yükü fazla olan hastalarda açık sistolitotomi en iyi tedavi seçeneği olarak görülmektedir (6,7). Biz bu olgu da taş yükünün fazla olmasından dolayı açık sistolitotomi tercih ettik.

### Sonuç

İzole mesane taşı nadir görülmesine rağmen yüksek riskli hastalarda DÜSG ve USG gibi basit yöntemlerle kolaylıkla tespit edilebilir. Nörojen mesaneli hastalarda oluşan mesane taşlarının asemptomatik olabileceği unutulmamalı ve bu hastalar takiplerinde mesane taşı açısından değerlendirilmelidir.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Faruk Özgör, Metin Savun, **Dizayn:** Yalçın Berberoğlu, Gökhan Gürbüz, **Veri Toplama veya İşleme:** Metin Savun, Analiz veya **Yorumlama:** Ömer Sarılar, Abdullmuttalip Şimsek, **Literatür Arama:** Faruk Özgör, Metin Savun, **Yazan:** Faruk Özgör, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Yoshida O, Okada Y. Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study. Urol Int 1990;45:104-11.
2. Hammad FT, Kaya M, Kazim E. Bladder calculi: did the clinical picture change? Urology 2006;67:1154-8.
3. Oğuz U, Senocak C, Kara C, Bozkurt OF, Unsal A. Genç sağlıklı erkekte dev mesane taşı: olgu sunumu, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası; 2009,62.
4. Chen Y, DeVivo MJ, Lloyd LK. Bladder stone incidence in persons with spinal cord injury: determinants and trends, 1973-1996. Urology 2001;58:665-70.
5. Childs MA, Mynderse LA, Rangel LJ, Wilson TM, Lingeman JE, Krambeck AE. Pathogenesis of bladder calculi in the presence of urinary stasis. J Urol 2013;189:1347-51.
6. Torricelli FC, Mazzucchi E, Danilovic A, Coelho RF, Srougi M. Surgical management of bladder stones: literature review. Rev Col Bras Cir 2013;40:227-33.
7. Bartel P, Krebs J, Wöllner J, Göcking K, Pannek J. Bladder stones in patients with spinal cord injury: a long-term study. Spinal Cord 2014;52:295-7.



# Ciddi Kalp Yetmezliği ve Vertebra Kırıkları ile Tanı Alan Cushing Sendromu Olgusu

## *A Case of Cushing's Syndrome Presented with Severe Heart Failure and Multiple Vertebral Fractures*

Ayşe Arduç, Serhat Işık\*, Gülhan Akbaba\*, Kerim Küçükler\*\*, Dilek Berker\*, Serdar Güler\*\*

Ulusal Sağlık Enstitüleri, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Diyabet Endokrin ve Obezite Merkezi, Bethesda, ABD

\*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara, Türkiye

\*\*Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Çorum, Türkiye

### Özet

Cushing sendromunda (CS) kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz nedeni ile mortalite ve morbidite artmaktadır. Klinik bulgular ve mortalite hiperkortizoleminin şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Biz CS tanısının gecikmesinden kaynaklanan ciddi komplikasyonlarla başvuran bir olguyu sunduk. Elli iki yaşındaki erkek hasta bacaklarda şişlik, nefes darlığı ve bel ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde 2 yıldır çoklu antihipertansif tedavi ve yoğun insülin tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan hipertansiyon ve diyabet ile 6 aydır kalp yetmezliği mevcuttu. Fizik muayenede pletore, buffalo hörgücü, abdominal obezite, karında mor strialar, pretibial ödem saptandı. Laboratuvar incelemesinde adrenokortikotropik hormon (ACTH) <5 pg/ml, sabah plazma kortizolü 26,33 µg/dl, gece plazma kortizolü 26,38 µg/dl, idrar kortizolü 272 µg/24 saat saptandı. Klasik 2 mg ve 8 mg dexametazon supresyon testlerinde plazma kortizolünde baskılanma yoktu (sırası ile 30,7 µg/dl ve 35,54 µg/dl). Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu düşük (%40) ölçüldü, direkt grafide vertebralarda kompresyon fraktürleri mevcuttu. Adrenal CT'de sol sürrenalde 4x4 cm boyutlarında adenom ile uyumlu lezyon mevcuttu. Adrenal kaynaklı CS tanısı ile sol surrenalectomi yapıldı ve patolojik incelemede adrenokortikal adenom saptandı. Operasyon sonrası hastanın diyabet, hipertansiyon ve osteoporozunda kısmi düzelme oldu. Vertebra fraktürlerine yönelik operasyon planlandı. Diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıkların daha şiddetli seyretmesi ve tedaviye dirençli olmaları durumunda klinisyenin CS varlığı açısından uyanık olması gerekmektedir. Tanının gecikmesi mortalite ile sonuçlanabilecek ağır komplikasyonlara yol açabilir. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 256-9)

**Anahtar Sözcükler:** Cushing sendromu, kalp yetmezliği, vertebra kırığı

### Abstract

Cushing's syndrome (CS) is associated with increased morbidity and mortality due to cardiovascular diseases and osteoporosis. Clinical findings and mortality are related to degree and duration of hypercortisolism. We report a patient with CS who presented with severe complications resulting from delayed diagnosis. A 52-year-old male with a two-year history of uncontrolled diabetes mellitus and hypertension and a six-month history of heart failure was admitted with leg edema, dyspnea, and back pain. His physical examination revealed plethora, abdominal obesity, and abdominal purple striae. Laboratory analysis revealed the following results: adrenocorticotropic hormone: <5 pg/ml, morning plasma cortisol: 26.33 µg/dl, night plasma cortisol: 26.38 µg/dl, and urine cortisol: 272 µg/24 hour. No suppression was detected in the plasma cortisol of 2 mg and 8 mg dexamethasone suppression tests (30.7 µg/dl and 35.54 µg/dl, respectively). Echocardiography showed low ejection fraction (40%), X-ray demonstrated vertebral fractures. Adrenal CT revealed a 4x4 cm left adrenal mass. The patient underwent left adrenalectomy. Histopathological diagnosis was adrenocortical adenoma. After the operation, a partial recovery was detected in his diabetes mellitus, hypertension, and osteoporosis. An operation was planned for vertebral fractures. Clinicians should keep in mind the presence of CS when diabetes and hypertension are more severe and treatment-resistant. A delay in diagnosis can lead to serious complications that can result in death. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 256-9)

**Key Words:** Cushing's syndrome, heart failure, vertebral fracture

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Ayşe Arduç

Ulusal Sağlık Enstitüleri, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Diyabet Endokrin ve Obezite Merkezi, Bethesda, ABD Tel.: +90 1-2023415345 E-posta: ayse\_arduc@yahoo.com

**Geliş Tarihi/Received:** 14 Şubat 2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15 Mart 2015

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

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

## Giriş

Cushing sendromu (CS) kronik glukokortikoid fazlalığının neden olduğu bulgular ve belirtiler bütünüdür. Sık görülmemesine rağmen, mortalite ve morbiditede ciddi artışa neden olduğu için tanının atlanmaması önemlidir (1,2). CS'nin patognomonik klinik bulgusu olmayıp; obezite, diyabet, hipertansiyon, depresyon, osteoporoz gibi normal popülasyonda da sık görülen nonspesifik bulguları olduğundan tanısı gecikebilmektedir. Klinik bulgular hiperkortizoleminin derecesi ve süresi ile yakından ilişkilidir (3). Biz CS'nin ağır komplikasyonları ile başvuran bir olguyu erken tanının önemine dikkat çekmek için sunduk.

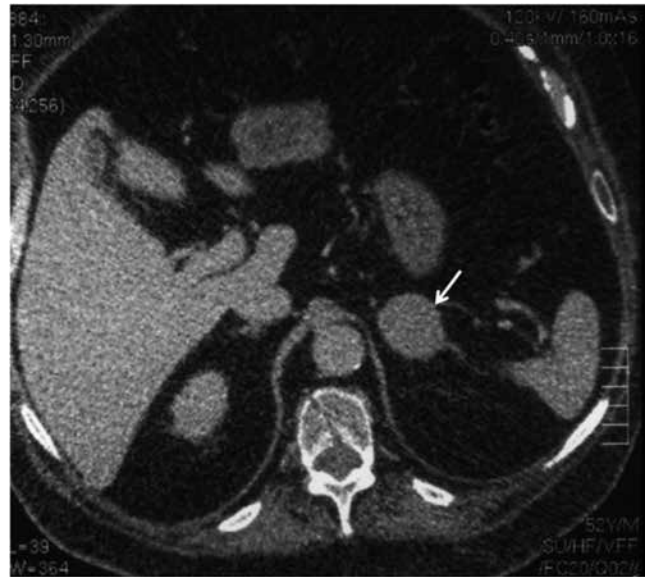
## Olgu

Elli iki yaşındaki erkek hasta bacaklarda şişlik, nefes darlığı ve bel ağrısı nedeni ile hastanemiz acil polikliniğine başvurdu. Hastanın öyküsünden iki yıl önce hipertansiyon ve diabetes mellitus, 6 ay önce kalp yetmezliği tanısı aldığı öğrenildi. Çoklu antihipertansif tedavi (karvedilol 50 mg/gün, valsartan 320 mg/gün, doksazosin 8 mg/gün, spironolakton 100 mg/gün, amlodipin 10 mg/gün ve furosemid 40 mg/gün) ve yoğun insülin tedavisi altında kan basıncı kontrolü ve kan şekeri regülasyonu sağlanamamıştı. Ayrıca diüretik tedavisine rağmen bacaklarda şişlik ve nefes darlığı şikayetleri zamanla daha da artmıştı. Soygeçmişinde bilinen sistemik hastalık yoktu. Hastanın fizik muayenesinde nabız 86/dk, kan basıncı 200/100 mmHg ölçüldü. Yüz seksen bir cm boyunda, 116 kg ağırlığındaki hastada pletore, bufalo hörgücü, supraklavikuler yağ yastıkçığı, abdominal obezite, karında 3-4 cm çaplı mor strialar, alt ekstremitelerde belirgin proksimal kas güçsüzlüğü ve anazarka tarzı ödem saptandı. Bel ağrısından dolayı bel hareketleri kısıtlı olan hasta destekle yürüyebiliyordu. Ayrıca sağ bacak ön yüzde 2x1 cm boyutunda pürülan akıntılı ve bacak arka yüzünde açılmakta olan multipl ülser lezyonlar, her iki bacakta ısı artışı, eritem ve ayak parmak aralarında maserasyon vardı. Laboratuvar incelemelerinde kan şekeri 250 mg/dl, üre 39 mg/dl, kreatinin 0,79 mg/dl, sodyum 140 mmol/l, potasyum 3,4 mmol/l, klor 99 mmol/l; arteryal kan gazında pH 7,46, PO<sub>2</sub> 57,3 mmHg, PCO<sub>2</sub> 39,2 mmHg, HCO<sub>3</sub> 26,9 mmol/l, O<sub>2</sub> saturasyonu %90,7 olarak saptandı. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %40 ölçüldü, direkt grafide lomber vertebralarda kompresyon fraktürleri mevcuttu (Şekil 1). Kemik mineral dansitometresi osteoporoz ile uyumlu idi (L4 T skoru: -3). Bazal sabah plazma kortizolü 26,33 µg/dl olan hastada gece plazma kortizolü (26,38 µg/dl) ve 24 saatlik idrar serbest kortizolü (272 µg/24 saat) artmış, adrenokortikotropik hormon (ACTH) suprese (<5 pg/ml) idi. Klasik 2 mg Deksametazon Supresyon testi (DST) ve 8 mg DST sonrası plazma kortizolünün baskılanmadığı görüldü (sırası ile 30,7 µg/

dl ve 35,54 µg/dl) (Tablo 1). Ayakta ve yatarak renin ve aldosteron düzeyleri ile 24 saatlik idrarda katekolaminler ve metabolitleri normal sınırlarda idi. Sürrenal CT'de sol sürrenalde 4x4 cm adenom ile uyumlu lezyon saptandı (Şekil 2). Adrenal kaynaklı CS tanısı alan hastaya sol sürrenaektomi yapıldı. Patolojik incelemede adrenokortikal



**Şekil 1.** Lateral lomber vertebra grafisinde L3 ve L4 vertebralarda kompresyon fraktürleri izlenmektedir (kırıklar ok ile işaretlenmiştir)



**Şekil 2.** Sürrenal CT'de sol sürrenal bezde kitle lezyonu (transvers kesit, kitle lezyonu ok ile işaretlenmiştir)

| <b>Tablo 1. Preoperatif ve postoperatif laboratuvar sonuçları</b>   |                    |                     |
|---|--------------------|---------------------|
|   | <b>Preoperatif</b> | <b>Postoperatif</b> |
| Açlık plazma kan şekeri (mg/dl)                                     | 160                | 110                 |
| Plazma üre (mg/dl)  | 39                 | 15                  |
| Plazma kreatinin (mg/dl)  | 0,79               | 0,76                |
| Plazma sodyum/potasyum (mmol/l)                                     | 140/3,4            | 140/4,6             |
| Ekokardiyografi, ejeksiyon fraksiyonu                               | %40                | %60                 |
| Sabah plazma kortizolü (µg/dl)                                      | 26,33              | 4,94                |
| Gece plazma kortizolü (uyanık iken) (µg/dl)                         | 26,38              | -                   |
| 24 saatlik idrar kortizol atılımı (µg/24 saat)                      | 272                | -                   |
| Plazma ACTH (pg/ml)   | <5                 | 15,9                |
| 2 mg DST plazma kortizolü (µg/dl)                                   | 30,7               | 0,19                |
| 8 mg DST plazma kortizolü (µg/dl)                                   | 35,54              | -                   |
| DST: Deksametazon supresyon testi, ACTH: Adrenokortikotropik hormon |                    |                     |

adenom tespit edildi. Postoperatif DST baskılı olan hastaya (Tablo 1) idame prednizolon tedavisi başlandı. Operasyon sonrası hastanın insülin gereksinimi azaldı, amlodipin 10 mg/gün, valsartan 160 mg/gün ve furosemid 40 mg/gün ile kan basıncı regüle seyretti. Operasyon sonrası 6. ayda ekokardiyografide sol ventrikül fonksiyonlarının normale geldiği görüldü (EF: %60). Osteoporoz nedeni ile başlanan risedronat 35 mg/hafta tedavisine devam edilen hastanın izlemlerinde kemik mineral dansitometresinde iyileşme kaydedildi (L4 T skoru: -2,1). Lomber vertebra fraktürlerine yönelik operasyon planlandı.

### Tartışma

Endojen CS aşırı kortizol salınımı nedeni ile oluşan bir hastalıktır. ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız CS olarak sınıflandırılır. Olguların %60-80'i ACTH salgılayan hipofizer tümörler nedeni ile oluşur. ACTH bağımlı diğer bir CS nedeni çeşitli tümörlerden ACTH salgılanması sonucu gelişen ektopik ACTH sendromudur. ACTH bağımsız CS'ne en sık adrenal adenomlar sebep olur ve CS'in yaklaşık %20'sinden sorumludurlar (3).

Vücudun kronik hiperkortizolemiye maruz kalması obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık, infertilite, depresyon gibi çok sayıda belirtiyeye yol açar. Fakat bu klinik bulguların çoğu nonspesifiktir ve normal popülasyonda da sık görülen bulgulardır (4). Ayrıca obezite, pletore, nadir de olsa kolay morarma, deride incelleme ve proksimal kas güçsüzlüğü gibi bir çok bulgu psödo CS'de de (ciddi bakteriyel

enfeksiyonlar, psikolojik stres, belirgin obezite, kronik alkolizm durumlarında oluşur) saptanabilir (5). Bütün bu sebeplerden dolayı bizim hastamızda görüldüğü gibi CS'nin tanısı genellikle gecikmektedir (6). De ve ark. (7) CS tanısının 1-10 yıl gecikmesi nedeni ile morbiditenin belirgin artışı 4 tane CS'li olgu tanımlamışlardır. İtalya'da yapılan 300 hastanın katıldığı çok merkezli bir çalışmada, CS ile ilişkili ilk belirtinin ortaya çıkmasından 2 yıldan biraz daha fazla bir süre sonra CS tanısı konulabildiği bildirilmiştir (8). Otuz üç CS'li hastanın katıldığı başka bir klinik çalışmada CS tanı süresinin ortalama 6 yıl olduğu bulunmuştur (9). Bu çalışmada ilk semptomun başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen sürenin hasta ile ilgili faktörlerden (cinsiyet, yaş, eğitim durumu, kırsal ya da kentsel yerleşim) etkilenmediği, birinci basamak sağlık kuruluşundaki hekimin CS'den haberdarlığı ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (9). Bu nedenle klinisyenlerin özellikle diyabet, hipertansiyon ve osteoporoz gibi hastalıkların beklenen yaştan erken oluşması ve bizim olgumuzda olduğu gibi daha şiddetli seyretmesi durumlarında CS varlığı açısından uyanık olmaları gerekmektedir. Mor stria, pletorik yüz, kolay morarma ve proksimal kas güçsüzlüğü gibi CS için daha spesifik bulguları olan hastalar CS açısından mutlaka taranmalıdır (10,11).

CS tanısı gece tükürük/plazma kortizolü, idrar kortizolü ve düşük doz DST'den iki testin anormal olması ile konulur (12). Bizim hastamızda uyanıkken gece plazma kortizolünün >5-7,5 µg/dl, 24 saatlik idrar kortizolünün üst limitin 3 katından fazla olması ve klasik 2 mg DST'de baskılanma olmaması (kortizol >1,8 µg/dl) CS tanısını koydurmuştur. Hastanın bazal plazma ACTH <5 pg/ml olması (<10: ACTH bağımsız, >15: ACTH bağımlı CS olduğunu gösterir) ve 8 mg DST'nin baskılı olmaması (test sonrası plazma ve idrar kortizolünde bazale göre %50'den az baskılanma olması) adrenal kaynaklı CS tanısını kesinleştirmiştir. Adrenal görüntüleme de adrenal lezyon varlığı gösterilmiştir.

CS'de tedavi yaklaşımı etyolojiye göre değişir ve cerrahi tedavi, radyoterapi ve medikal tedaviyi içerir. Adrenal kaynaklı CS'de tedavi surrenealektomidir. Operasyon sonrası hipofiz adrenal aks düzelinceye kadar (kür olan hastalarda genellikle bu süre en az 6 aydır) kortikosteroid replasman tedavisi verilir.

CS'li hastaların %80'nin yüksek veya çok yüksek kardiyovasküler risk taşıdığı ortaya konulmuştur (13). Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite ve morbidite sağlıklı kişilere göre belirgin artmaktadır (14). Miyokard enfarktüsü, inme ve tromboembolizm gibi kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz en sık mortalite ve morbidite nedenleridir (14-16). CS'de hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, osteoporoz gibi metabolik ve hemodinamik anormalliklerin gelişiminde hiperkortizoleminin şiddeti ve süresi, yaş, genetik yatkınlık gibi bir çok faktör rol oynar.

Bu anormallikler yine bu faktörler ile ilişkili olarak başarılı bir cerrahi sonrası kısmen veya tamamen düzelebilir (17). Bizim hastamızda sürrenalektomiye takiben sol ventrikül sistolik fonksiyonları normale döndü; diyabet, hipertansiyon ve osteoporoz gibi bulgular da ise kısmi düzelme sağlandı.

### Sonuç

Gecikmiş tanı ve tedavi nedeni ile uzun süre ve aşırı glukokortikoid maruziyeti CS'li hastalarda ciddi ve geri dönüşsüz komplikasyonlara yol açabilmektedir. Yeni ortaya çıkan veya uygun tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan tip 2 diyabet ve hipertansiyon durumlarında CS mutlaka akla gelmelidir.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Ayşe Arduç, **Dizayn:** Ayşe Arduç, Serhat Işık, **Veri Toplama veya İşleme:** Gülhan Akbaba, Serhat Işık, **Analiz veya Yorumlama:** Ayşe Arduç, Kerim Küçükler, **Literatür Arama:** Ayşe Arduç, Dilek Berker, Serdar Güler, **Yazan:** Ayşe Arduç, Gülhan Akbaba, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

- Brown RL, Weiss RE. An approach to the evaluation and treatment of Cushing's disease Expert Rev Anticancer Ther 2006;9:37-46.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 2007;18:1319-28.
- Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23(Suppl 1):5-14.
- Yanovski JA, Cutler Jr GB. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:487-509.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5593-602.
- Prague JK, May S, Whitelaw BC. Cushing's syndrome. BMJ 2013;27:346:945.
- De P, Evans LM, Scanlon MF, Davies JS. "Osler's phenomenon": misdiagnosing Cushing's syndrome. Postgrad Med J 2003;79:594-6.
- Cavagnini F, Pecori Giraldi F. Epidemiology and follow-up of Cushing's disease. Ann Endocrinol (Paris) 2001;62:168-72.
- Psaras T, Milian M, Hattermann V, Freiman T, Gallwitz B, Honegger J. Demographic factors and the presence of comorbidities do not promote early detection of Cushing's disease and acromegaly. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011;119:21-5.
- Carroll TB, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2010;11:147-53.
- Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet 1982;2:646-9.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-40.
- Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:768-77.
- Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:117-23.
- Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;40:479-84.
- Neary NM, Booker OJ, Abel BS, et al. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:2045-52.
- Di Somma C, Pivonello R, Loche S, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:302-8.





# *Transvaginal Resection of Exposed Mesh After Laparoscopic Sacrocolpopexy: A Case Report*

## *Laparoskopik Sakrokolpopeksi Sonrası Meş Erozyonunun Vajinal Olarak Çıkarılması: Olgu Sunumu*

Hüseyin Cengiz, Murat Ekin, Hediye Dağdeviren, Ammar Kanawati, Çağlar Helvacıoğlu  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

### Abstract

Synthetic mesh has been traditionally used abdominally to correct apical prolapse of the vaginal vault. Laparoscopic sacrocolpopexy has been shown to demonstrate comparable outcomes to the open abdominal approach. Mesh erosion/extrusion is a well-recognized complication of mesh sacrocolpopexy and erosion rates with sacrocolpopexy range from 2% to 10% in the literature. No prospective randomized trials have been performed on the treatment of mesh erosion. We present a case of full-thickness vaginal mesh erosion occurred 3 months after laparoscopic sacrocolpopexy and therapeutic approach to this case. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 260-2*)

**Key Words:** Mesh, sacrocolpopexy, erosion

### Özet

Apikal cuf prolapsusunun düzeltilmesinde abdominal sentetik meşler geleneksel olarak kullanılmaktadır. Çalışmalarda laparoskopik sakrokolpopeksinin açık abdominal yaklaşım ile karşılaştırılabilir sonuçları ortaya konmuştur. Literatürde mesh erozyon/ekstrüzyon komplikasyonu %2 ile %10 arasında bildirilmiştir. Mesh erozyon tedavisi ile ilgili yapılmış prospektif randomize çalışma yoktur. Biz bu yazımızda laparoskopik sakrokolpopeksiden 3 ay sonra tam kat vajinal meş erozyonu ve bunun tedavi yaklaşımını sunduk. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 260-2*)

**Anahtar Sözcükler:** Meş, sakrokolpopeksi, erozyon

### Introduction

Synthetic mesh has been traditionally used abdominally to correct apical prolapse of the vaginal vault (1). Laparoscopic sacrocolpopexy has been introduced in an effort to decrease pain, reduce recovery, and improve cosmetic results (2). Mesh erosion/extrusion is a well-recognized complication of mesh sacrocolpopexy. Mesh erosion rates with sacrocolpopexy range from 2% to 10% in the literature (3-6). Laparoscopic sacrocolpopexy is performed with different techniques and, thus, has potentially different risks of erosion. No prospective randomized trials have been performed on the treatment of mesh erosion. We present a case of full-thickness vaginal mesh erosion occurred 3 months after laparoscopic sacrocolpopexy.

### Case

A 58-year-old gravida 2 para 2 woman presented to our center with a history of a cystocele and apical prolapse repair by laparoscopic sacrocolpopexy using non-coated polypropylene mesh in our hospital. She presented to our facility with vaginal discharge and pain in her right lower quadrant and was found to have extrusion of vaginal mesh at the apex, 3 months after the operation. On physical examination, she had no pelvic organ defect. With speculum examination, serosanguineous discharge was coming from the the vaginal apex, and she had lower quadrant tenderness. An apical, full-thickness vaginal mesh erosion measuring 1-2 cm was noted with surrounding mucus production (Figure 1). A

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Hüseyin Cengiz  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology,  
İstanbul, Turkey E-mail: obstetrik@gmail.com

**Received/Geliş Tarihi:** 23 January 2015 **Accepted/Kabul Tarihi:** 02 March 2015

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

Haseki Tıp Bülteni,  
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

computed tomography scan of the abdomen and pelvis with oral and intravenous contrast revealed no evidence of abscess or intraperitoneal fluid collections. Cystoscopy was unremarkable. The patient was given the option of conservative management including pain management with local, systemic analgesia and estrogen therapy or surgical removal. She opted for the latter. After adequate general anesthesia was achieved, the patient was prepped and draped in the usual sterile fashion in dorsal lithotomy position. A Foley catheter was placed in the bladder, a vaginal retractor was placed at the perineum, and the vaginal tissue was retracted appropriately. Sharp dissection was performed to excise the mesh from the vaginal tissue at the apex of the vagina. The mesh was dissected off the surrounding tissue and sutures were cut as the mesh was removed from the tissue. When, in the surgeon's opinion, the dissection extended to the limits of safe visualization or palpation, the vaginal tissue was then denuded to fresh edges and closed with interrupted 3-0 Vicryl sutures. At the conclusion of this procedure, cystoscopy was done and examination was normal. The patient reported resolution of pain and vaginal symptoms in the immediate postoperative period and was discharged home on postoperative day 1. At 6 and 12 weeks, the patient continued to be pain- and discharge-free and has not had any more mesh complications since vaginal mesh removal.

## Discussion

Sacrocolpopexy is an efficacious treatment option for women with pelvic organ prolapse with reported success rates ranging from 78% to 100% (7). Laparoscopic sacrocolpopexy has been shown to demonstrate comparable outcomes to the open abdominal approach and result in less pain, decreased blood loss, shorter hospital stay, and reduced recovery time. Disadvantages of a laparoscopic approach include longer operating time and the need for advanced laparoscopic surgical skills (8). In our center, generally, we use laparoscopic approach.



**Figure 1.** Intraoperative visualization of mesh

We performed laparoscopic sacrocolpopexy in 20 patients between 2012 and 2015. Our complication rate was 0.15%. These include postoperative ileus in one case which treated medically and serosal bowel injury treated by laparoscopic primary suturing. In the patient's initial surgery for pelvic organ prolapse, mesh placement was confidently visualized, the surgery was uncomplicated, and the patient was found to have recovered uneventfully on subsequent follow-up. Mesh erosion associated with pelvic reconstructive surgery is a recognized complication of using synthetic mesh. Erosions may be asymptomatic or may present with infection or fistulae. Tan-Kim J et al. (9) showed that only total vaginal hysterectomy was a significant modifiable risk factor. Our patient underwent hysterectomy 3 years ago, before sacrocolpopexy and had no known risk factor. It has been documented that type of the mesh play a role in the relative risk of developing mesh erosion. In addition, animal studies have demonstrated higher levels of acute inflammation with the collagen non-coated mesh when compared to coated mesh (10). We use non-coated polypropylene mesh at our institution because there is not a statistically significant difference in mesh erosion between the collagen-coated and non-coated material (9). Diagnosis of vaginal mesh exposure in office is relatively straight forward because nearly all exposures can be visualized via speculum examination. (11). We also diagnosed mesh exposure in the office setting. It is not clear in the literature whether there is a difference between success and failure of the mesh excision in patients who were prescribed postoperative antibiotics. We routinely use postoperative antibiotics in our clinic. Mesh erosions are managed both conservatively and surgically. Lowman et al. have reported that 18.5% of cases of mesh erosion were treated successfully with vaginal estrogen or antibiotic cream, however, our patient refused conservative therapy (12). In a study by South et al., (13) 3 surgical techniques were utilized for eroded meshes: transvaginal excision, endoscopic-assisted transvaginal excision, and laparotomy. Timmons et al. (14) reported that 7 of 16 patients, who underwent partial transvaginal excision, subsequently developed recurrent symptoms. However, these authors also choose to repeat transvaginal management, given their experience with a case of a highly morbid transabdominal excision. We support this concept and treated our patient without any complication. However, there is no scientific evidence providing specific criteria regarding which patients would benefit from partially vaginal excision versus laparotomy. In conclusion, prospective randomised studies are needed to compare different methods of the treatment of mesh erosion.

**Concept:** Huseyin Cengiz, Design: Hediye Dağdeviren, **Data Collection Processing:** Murat Ekin, **Analysis or Interpretation:** Çağlar Helvacıoğlu, **Literature Search:** Ammar Kanawati, **Writing:** Hüseyin Cengiz, **Peer-review:** Internal peer-reviewed, **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors, **Financial Disclosure:** There is no financial disclosure.

### References

1. Maher CF, Qatawneh AM, Dwyer PL, Carey MP, Cornish A, Schluter PJ. Abdominal sacral colpopexy or vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;19:20-6.
2. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004014.
3. Diwadkar GB, Barber MD, Feiner B, Maher C, Jelovsek JE. Complication and reoperation rates after apical vaginal prolapse surgical repair: a systematic review *Obstet Gynecol* 2009;113:367-73.
4. Cundiff GW, Varner E, Visco AG, et al. Risk factors for mesh/suture erosion following sacral colpopexy *Am J Obstet Gynecol* 2008;199: 688:1-5.
5. Kohli N, Walsh PM, Roat TW, Karram MM. Mesh erosion after abdominal sacrocolpopexy. *Obstet Gynecol* 1998;92:99-104.
6. Feiner B, Jelovsek JE, Maher C. Efficacy and safety of transvaginal mesh kits in the treatment of prolapse of the vaginal apex: a systematic review. *BJOG* 2009;116:15-24.
7. Nygaard IE, McCreery R, Brubaker L, et al. Abdominal sacrocolpopexy: a comprehensive review. *Obstet Gynecol* 2004;104: 805-23.
8. Akl MN, Long JB, Giles DL, et al. Robotic-assisted sacrocolpopexy: technique and learning curve. *Surg Endosc* 2009;10:2390-4.
9. Tan-Kim J, Menefee SA, Lubner KM, Nager CW, Lukacz ES. Prevalence and risk factors for mesh erosion after laparoscopic-assisted sacrocolpopexy. *Int Urogynecol J* 2011;22:205-12.
10. de Tayrac R, Alves A, Therin M. Collagen-coated vs noncoated low-weight polypropylene meshes in a sheep model for vaginal surgery. A pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:513-20.
11. Begley JS, Kupferman SP, Kuznetsov DD, et al. Incidence and management of abdominal sacrocolpopexy mesh erosions. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1956-62.
12. Lowman JK, Woodman PJ, Nosti PA, Bump RC, Terry CL, Hale DS. Tobacco use is a risk factor for mesh erosion after abdominal sacral colpopexy *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:561.
13. South MM, Foster RT, Webster GD, Weidner AC, Amundsen CL. Surgical excision of eroded mesh after prior abdominal sacrocolpopexy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:615.
14. Timmons AW, Addison WA. Mesh erosion after abdominal sacrocolpopexy. *J Pelvic Surg* 1997;3:75-80.



# Tanısal Laparoskopisi Sonrası Trokar Yeri Hernisi

## Trocar-Site Hernia After Diagnostic Laparoscopy

Birol Ağca, Bora Karip, Yalın İşcan, Yetkin Özcan, Timuçin Aydın, Kemal Memişoğlu

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Trokar yeri hernileri laparoskopik ameliyatlardan sonra değişik nedenlere bağlı gelişebilen bazen hayatı tehdit eden nadir durumlardır. Erken tanı ve tedavide daha az mortalite ve morbidite izlenir. Bu çalışmada delici kesici alet yaralanması sonucu diyagnostik amaçla yapılan laparoskopiden sonra; bulantı, kusma ve gaz-gaita çıkarama şikayeti ile acil polikliniğimize başvuran 43 yaşındaki erkek olgu sunulmuştur. Olgumuzda tanı bilgisayarlı tomografi ile konulduktan sonra ameliyata alınarak göbek bölgesinde herni içeriği olan ince barsak redüksiyonu ve primer kapama yapılarak ikinci gün komplikasyon gelişmeden taburcu edilmiştir. Trokarhernileri, laparoskopik cerrahi sonrası erken mekanik barsak obstrüksiyonlarında akılda tutulması gereken bir durumdur. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 263-5*)

**Anahtar Sözcükler:** Ventral herni, trokar yeri hernisi, ileus

### Abstract

Trocar-site hernias occur due to various reasons and may cause life-threatening complications. Early diagnosis and treatment reduces morbidity and mortality rates. In this paper, we present a 43-year-old patient who presented to our emergency department with the complaints of nausea, vomiting, distention and inability to defecate occurred after a diagnostic laparoscopy for an abdominal stab wound. A computed tomography revealed a trocar-site hernia involving a small bowel segment. Trocar site was evaluated under general anesthesia and, after reduction of the bowel, the defect was closed primarily. On the first postoperative day, he was discharged uneventfully. Immediate mechanical bowel obstruction after laparoscopic surgery should be kept in mind to deal with these complications. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 263-5*)

**Key Words:** Ventral hernia, trocar site hernia, ileus

### Giriş

Trokar yeri hernisi bir insizyonel herni çeşidi olup ameliyattan sonra farklı zaman dilimlerinde karşımıza çıkabilmektedir. Laparoskopik ameliyatlardan sonra nadir görülen bu herniler ciddi bir komplikasyondur. Ortalama insidansı %1,85'dir (1). İlk defa Maio ve ark., (2) 1991 senesinde laparoskopik kolesistektomi sonrası ince barsak obstrüksiyonu ile birlikte trokar yeri herniasyonu gelişimini bildirilmiştir. Laparoskopik girişimler sonrası trokar yeri herniasyonuna bağlı postoperatif mekanik barsak tıkanıklığı gelişen olgularda erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır (3). Bu çalışmada diyagnostik laparoskopisi sonrası erken dönemde gelişen ve ince barsak tıkanıklığı ile kendini gösteren trokar yeri hernisi olgusu sunulmuştur.

### Olgu

Kırk üç yaşında erkek hasta sol üst kadrana delici kesici alet yaralanması nedeniyle acil polikliniğimize getirildi.

Fizik muayene ve görüntülemelerde batın nazif yaralanma ve batında serbest sıvı tespit edildi. Hemodinamik parametrelerin bozulması üzerine olguya diyagnostik laparoskopisi kararı verildi. Göbek altından girilen bir adet 10 mm'lik trokar ve her iki alt kadrardan girilen birer adet 5 mm'lik trokar ile batın eksplorasyonu yapıldı. Batında yaygın hemoraji olduğu saptanan olguda olası organ yaralanmaları ve damar yaralanmaları açısından eksplorasyonu laparoskopik olarak yapıldı. Batındaki yaygın kanama odağının kas kaynaklı olduğu tespit edilip giriş yeri ve kas bölgesinde kanama kontrolü laparoskopik olarak sağlandı ve ameliyata son verildi. Göbekten girilen 10 mm'lik trokar hattı no=0 Propilen sütür (Prolene, Ethicon®, USA) ile kapatıldı.

Ameliyat sonrası dönemde olgunun gaz gaita dışarjını takiben 4. günde taburcu edildi. Olgumuz ameliyattan sonra 5. günde karın ağrısı, şişkinlik, bulantı

şikayetleri ile tekrar acil servise başvurdu. Muayenesinde ileus bulguları tespit edilen olguya yapılan batın tomografisinde umblikal trokar bölgesinde herniasyon gösteren intestinal ans tespit edildi. Hasta acil ameliyata alındı. Umblikal bölgedeki eski insizyon yerinden mini laparotomi (longitudinal hatta) yapıldı. Umblikal trokar bölgesinde herniye olmuş beslenmesi normal jejunum ansı gözlemlendi. Redüksiyon ve bir numaralı prolen ile primer fasya onarımı uygulandı. Postoperatif dönemde herhangi bir ek komplikasyon olmadı. Hasta postoperatif ikinci gün taburcu edildi.

### Tartışma

Trokar yeri hernileri laparoskopik cerrahide nadir görülmekle birlikte ciddi komplikasyonlardan biridir. Tonouchi ve ark. yaptıkları çalışmada, trokar yeri herniasyonu insidansını %0,65-2,8 olarak rapor etmiştir. Semptomatik olmayanların başvurmadığını kabul edersek bu oran daha fazlada görülebilmektedir (4). Trokar yeri hernisi, yapılan laparoskopik cerrahinin çeşidi kadar kullanılan trokar çapına da (büyük 10 mm) bağlıdır (5). Amerikan jinekolog laparoskopistlerin yaptığı bir çalışmada trokar yeri hernilerinin %86,3'ü kullanılan 10 mm'den büyük trokar yerlerinde geliştiğini bildirmiştir. Yine bu çalışmada gelişen hernilerin %10,9'u ise 8 mm ile 10 mm arasında kullanılan trokar yerlerinden geliştiğini bildirmektedir. Bizim olgumuzda ise 10 mm'lik trokar yerinden herni tespit edilmiştir (6). Trokar yeri hernilerinin önlenmesinde bazı çalışmalar fasya kapatılmasının önemini söylerken çoğu cerrah özellikle 10 mm ve üzerindeki trokar yerlerinin kapatılmasını önermektedir. Bunun trokar yeri hernisi gelişimini önlediği söylenmektedir (7,8). Bizim olgumuzda da göbekten girdiğimiz trokar yeri fasyası kapatılmıştır.

Trokar yeri hernileri daha çok orta hatta ve göbekten konulan trokar yerlerinden gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada %75,70 olguda göbekte %23,70 de ise lateral bölgede herni görülmüştür (6). Olgumuzda da göbek altından girdiğimiz 10 mm'lik trokar yerinde herni saptanmadı.

Trokar yeri hernileri; erken başlangıçlı tip, geç başlangıçlı tip ve miks tip olmak üzere üç ayrı tipte sınıflandırılmaktadır. Bunlardan erken başlangıçlı tipte (tip 1) fasya ve periton ön ve arkadan açılmıştır. Geç başlangıçlı tipte (tip 2) ise peritoneal herni kesesi görülmektedir. Diğer miks tip denilen tip 3'de ise bütün karın duvarı veya organları ve mezosu ile birlikte herniye olduğu durumlar kastedilmektedir (5). Bizim olgumuzda tip 1 trokar yeri hernisine örnek olarak verilebilir.

Trokar yeri herniasyonunda ilk 3-5 gün içerisinde tanı konulan olgularda erken dönem olguları olarak



**Resim 1.** Kontrastlı batın tomografide umblikus altında görülen ince barsak ansı

adlandırılmakta olup olgumuza tanı ameliyat sonrası 5. günde konmuştur. Bu tür görülen herniasyonlar gerçek bir herni olmayıp daha çok yetersiz kapamaya bağlı gelişen hernilerdir. Ameliyattan aylar sonra görülen herniler ise gerçek birer herni olup herni keseleri mevcuttur. Olgumuz şiddetli başlayan karın ağrısı, bulantı ve kusma, gaz ve gaita deşarjının olmaması; kısacası ileus semptomları ile acil polikliniğimize başvurmuştur.

Tanıda özellikle kontrastlı batın tomografisinde (BT) herniye olan organ rahatlıkla görülebilmektedir (9-11). Olgumuzda tanı fizik muayene ve BT'de fitik yerinin görülmesi ile konulmuştur (Resim 1). Olgumuzda tanı konduktan sonra acil ameliyata alınıp strangülasyon gelişmeden fitik bölgesi onarılmıştır.

Sonuç olarak; laparoskopik ameliyatlardan sonra erken veya geç dönemlerde gelişebilecek olan mekanik barsak tıkanmalarında her zaman trokar yeri hernileri akılda tutulması gereken bir durumdur.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Birol Ağca, Timuçin Aydın, **Dizayn:** Birol Ağca, Bora Karip, Kemal Memişoğlu, **Veri Toplama veya İşleme:** Yalın İşcan, Yetkin Özcabı, **Analiz veya Yorumlama:** Birol Ağca, **Literatür Arama:** Birol Ağca, Yalın İşcan, **Yazan:** Birol Ağca, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu çalışmayla ilgili hehrhengi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir, **Finansal Destek:** Çalışmamıza hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Deziel DJ. Complication of cholecystectomy. *Surg Clin North Am* 1994;74:809-823.
2. Maio A, Ruchman RB. CT diagnosis of postlaparoscopic hernia. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:1054-5.
3. Velasco JM, Vallina VL, Bonomo SR, Hiken TJ. Postlaparoscopic small bowel obstruction. rethinking its management. *Surg Endosc* 1998;12:1043-5.
4. Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, Kusunoki M. Trocar site hernia. *Arch Surg* 2004;139:1248-56.
5. Buhaskar K. Trocar site hernia. *World J Surg* 2009;2:27-29.
6. Montz FJ, Holschneider CH, Munro MG. Incisional hernia following laparoscopy: a survey of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. *Obstet Gynecol* 1994;84:881-4.
7. Callery MP, Strasberg SM, Soper NJ. Complications of laparoscopic general surgery. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6:423-44.
8. Azurin DJ, Go LS, Arroyo LR, Kirkland ML. Trocar site herniation following laparoscopic cholecystectomy and the significance of an incidental preexisting umbilical hernia. *Am Surg* 1995;61:718-20.
9. Lee JH, Kim W. Strangulated small bowel hernia through the port site. a case report. *World J Gastroenterol* 2008;14:6881-3.
10. Cottam DR, Gorecki PJ, Curvelo M, et al. Preperitoneal herniation into a laparoscopic port site without a fascial defect. *Obes Surg* 2002;12:121-23.
11. Wagner M, Farley GE. Incarcerated hernia with intestinal obstruction after laparoscopic 14. cholecystectomy. *Wis Med J* 1994;93:169-71.



# Ağır Hipertrofik Kardiyomiyopati ile Kendini Gösteren İnfantil Pompe Hastalığı: Olgu Sunumu

## *Infantile Pompe Disease Presenting with Severe Hypertrophic Cardiomyopathy: A Case Report*

Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri Bayraktar\*, Murat Eevli

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

\*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

İnfantil Pompe hastalığı (Glikojen depo hastalığı tip 2), hipertrofik kardiyomiyopati, hipotoni ve solunum yetmezliği ile giden, otosomal resesif geçiş gösteren fatal bir hastalıktır. Kaslarda biriken glikojen nedeniyle ilerleyici bir seyir gösterir. Bu yazıda solunum ve kalp kaslarının tutulduğu, EKG'sinde dev QRS kompleksleri, ekokardiyografisinde interventriküler septum ve sol ventrikülde hipertrofik kardiyomiyopatisi olan olgumuzu sunmak istedik. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 266-8)

**Anahtar Sözcükler:** Pompe hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati, solunum yetmezliği

### Abstract

Infantile Pompe disease (glycogen storage disease type 2) is a fatal disease with autosomal recessive inheritance, leading to hypertrophic cardiomyopathy, hypotonia and respiratory failure. It is a progressive condition due to accumulation of glycogen in the muscles. We aimed to present a case of infantile Pompe disease in a patient who had giant QRS complexes in electrocardiographic monitoring and hypertrophic cardiomyopathy involving the interventricular septum and the left ventricle on echocardiography. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 266-8)

**Key Words:** Pompe disease, hypertrophic cardiomyopathy, respiratory failure

### Giriş

Pompe hastalığı, otozomal resesif geçişli, lizozomal bir enzim olan alfa-glikozidazın (asit maltaz) eksikliği nedeniyle glikojenin hidrolize olamayıp dokularda biriktiği bir depo hastalığıdır (1,2). İnfantil, juvenil ve yetişkin olmak üzere üç ayrı tipi vardır. Enzim aktivitesinin olmadığı veya azaldığı hastalarda infantil tip Pompe hastalığı, değişken olduğu hastalarda da juvenil veya erişkin tip Pompe hastalığı ortaya çıkar. İnfantil tipi, ilk iki yaş içinde hipertrofik kardiyomiyopati, yaygın miyopati (hipotoni), gelişme geriliği ve solunum yetmezliği ile klinik bulgu verip ölüme sonuçlanır (3). Bu yazıda, hipotoni, solunum yetmezliği ve kardiyomegali bulgularıyla Çocuk Yoğun Bakım ünitesine yatırılan ve hipertrofik kardiyomiyopati tespit edilen, yapılan tetkikler sonucu Pompe hastalığı tanısı alan süt çocuğu olgusu sunulmuştur.

### Olgu

Üç aylık erkek hasta hastanemizin Çocuk Acil polikliniğine nefes alamama, halsizlik şikayetiyle getirilmiş. Fizik muayenesinde solunumu yüzeysel, akciğerlerinde yaygın krepitan ralleri ve belirgin hipotonisitesi mevcuttu. Akciğer grafisinde kardiyomegalisi, venöz kan gazında pH=7,20, pCO<sub>2</sub>=70 mmHg, pO<sub>2</sub>=55 mmHg, HCO<sub>3</sub>=24,1 mmol/L olan hasta solunum yetmezliği ve kongenital kalp hastalığı ön tanlarıyla Çocuk Yoğun Bakım ünitesine yatırıldı. Entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Hastanın anne babası arasında 2. derece akraba evliliği mevcuttu. Ailenin biri 15 günlük, diğeri 7 günlükken benzer şikayetlerle kaybettikleri çocukları vardı. Hastamız, miadında 3700 gr olarak doğmuş olup solunum sıkıntısı nedeniyle 2 defa farklı hastanelerde uzun süreli yatış öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 4000 gr (<3. persentil), genel durumu kötü, entübe,

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Süleyman Bayraktar  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 529 44 00 E-posta: bsuleyman@hotmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 13 Ocak 2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15 Şubat 2015

Haseki Tıp Bülteni,  
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

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



**Resim 1.** Telekardiyografide kardiyomegali

kalp tepe atımı 136/dk, ritmik, sağ ikinci interkostal aralıkta 1-2/6 sistolik üfürüm mevcut, akciğerlerinde bilateral yaygın krepitan ralleri ve kot altını 3-4 cm geçen hepatomegalisi vardı. Derin tendon refleksleri, kas tonusu ve öğürme refleksi azalmıştı. El ve ayak sırtı ödemliydi. Laboratuvar tetkiklerinde karaciğer ve kas enzimlerinde yükseklik (ALT=128 U/L, AST=196 U/L, LDH=1142 U/L, CK=974 U/L, CK-MB=54 U/L) tespit edildi. EKG monitörizasyonunda dev QRS dalgaları izlendi. Telekardiyografide kardiyomegalisi vardı, kardiyotorasik indeks 0,7 olarak ölçüldü (Resim 1). Ekokardiyografik incelemede hipertrofik kardiyomiyopati (sol ventrikül kas kitlesi ileri derecede artmış, ventrikül lümeni muz şeklinde) ve ince patent ductus arteriosus görüldü. İnterventriküler septum kalınlığı 1,8 cm (0,4-0,6 cm) olarak ölçüldü.

Ünitimize kabulünün 43. gününde gelişen ani kardiyak arrest nedeniyle henüz metabolik tarama, alfa glikozidaz aktivitesi ve genetik analiz sonuçları çıkmadan kaybedildi. Hastanın gönderilen serum aminoasit profili ve idrarda organik asit tetkiklerinde anlamlı bir patolojik bulgu tespit edilememesine rağmen lizozomal alfa glikozidaz aktivitesi 0,1  $\mu\text{mol/L/h}$  (>3,31  $\mu\text{mol/L/h}$ ) olarak bulundu. Ayrıca hastamızın genetik analizinde Pompe hastalığını doğrulayan iki homozigot mutasyon [c.(896T>C); (896T>C) ve p.(L299P); (L299P)] mevcuttu. Benzer öyküyle iki kardeş ölümü olan olgumuzun ailesine genetik danışma verildi.

## Tartışma

Pompe hastalığının infantil formu, hayatın ilk aylarında hipertrofik kardiyomiyopati ve yaygın hipotoni ile bulgu verir (4). Dilde büyüme, ses kısıklığı görülebilir. Hepatomegali de kalp yetmezliğine bağlı olarak oluşabilir. Bebek doğumda normal olmasına rağmen ilk aylarda klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar ve genelde ilk yaş içinde kardiyak arrest nedeniyle kaybedilirler (5). Olgumuzun hastaneye başvurduğunda en belirgin bulgusu hipotonik oluşuydu. Çekilen telekardiyografide kardiyomegalisi, ekokardiyografik incelemede hipertrofik kardiyomiyopatisi tespit edildi.

Klinik bulguları yaşamın ilk 12 ayı içinde ortaya çıkan 168 olguluk bir çalışmaya göre, semptomların ortalama başlangıç yaşı 2 ay, tanı alma yaşı ise 4,7 aydır. Ortalama 4 ayda hastaların %92'sinde kardiyomegali, %78'inde solunum sıkıntısı, %63'ünde kas güçsüzlüğü, %57'sinde beslenme güçlüğü, %53'ünde büyüme geriliği tespit edilmiştir. Hastaların ortalama ventilatör desteğine ihtiyaç duydukları yaş 5,9 ay (0,1-31 ay), ventilatörsüz sağkalım oranları ise 12 ay için %16,9; 18 ay için ise %6,7 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların ortalama ölüm yaşı 8,7 ay (0,3-73 ay), 12 ay sağkalım oranı %26, 18 ay sağkalım oranı ise %12 bulunmuştur (6). Hastamızın semptomları yaklaşık 2 aylıkken başlamıştı. Kas güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliği ve mekanik ventilatör bağımlılığı vardı. Yutma disfonksiyonu nedeniyle yeterli beslenememiş ve tartısı 3. persentilin altında kalmıştı.

Derin hipotoni ve kalp yetmezliği olan bir süt çocuğunda Pompe hastalığından şüphelenilmelidir. Pompe hastalığına özgü olmasa da elektrokardiyografide, biventriküler hipertrofiyi gösteren tüm derivasyonlarda dev QRS kompleksleri, kısa PR aralığı görülebilir. Ekokardiyografide sol ventrikül arka duvarında ve septumda gelişen hipertrofi nedeniyle sol ventrikül kavitesi küçük görünür. Bu hipertrofi konsantrik olabileceği gibi sadece ventrikül septumunda olup asimetrik olarak da tespit edilebilir (7,8). Hastamızın monitöründe dev QRS kompleksleri mevcuttu, ekokardiyografisinde sol ventrikülde konsantrik hipertrofi vardı, sol ventrikül lümeni muz şeklini almıştı. Serum kreatinin kinaz düzeyleri Pompe hastalığının bütün tiplerinde yüksek olarak görülür. Lizozomal alfa glikozidaz aktivitesi de genellikle düşüktür (9,10). Olgumuzun ilk ölçülen kreatinin kinaz düzeyi 974 U/L (<171), lizozomal alfa glikozidaz aktivitesi 0,1  $\mu\text{mol/L/h}$  (>3,31  $\mu\text{mol/L/h}$ ) tespit edildi.

Pompe hastalığının infantil formu 138.000 canlı doğumda bir görülür (11). Pompe hastalığı önemli alel heterojeniteleri olan otozomal resesif geçen bir hastalıktır. Bu, 17q25,2-q25,3'de lokalize lizozomal alfa-1,4-glikozidaz enzimini kodlayan gende oluşan mutasyonlar nedeniyle



olur (12,13). Mutasyon sayısını 200'den fazla olduğu bildirilmiştir (14). Bizim hastamızın genetik analizinde de Pompe hastalığını doğrulayan iki homozigot mutasyon [c.(896T>C); (896T>C) ve p.(L299P);(L299P)] bulundu.

Pompe hastalığında rekombinat enzim replasman tedavisi 2006 yılından beri kullanılmaktadır. Tedaviye, Pompe hastalığı lehine pozitif laboratuvar sonuçları elde edildikten 18 saat içinde başlanması önerilmektedir. Tedaviyle hastalarda ventilatöre bağlanma riskinin azaldığı, motor fonksiyonlarda ve kardiyomyopatiye iyileşme görüldüğü bildirilmektedir (15-17).

Pompe hastalığının tanısı prenatal olarak hipertrofik kardiyomyopatinin tespit edilmesi ile konabilir (18). Hastamızın ölen kardeşleri tanı alamamıştı dolayısıyla bu gebelikte de prenatal tanı konamamıştı. Prenatal tanı ile hastalara erken enzim replasman tedavisi başlanarak yaşam süreleri ve kaliteleri artırılabilir. Ayrıca bu hastaların erken tanı ve tedavisinde Çocuk Metabolizma, Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dallarının multidisipliner yaklaşımının önemli olduğunu vurgulamak istiyoruz.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, Murat Elevli, **Dizayn:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, **Veri Toplama veya İşleme:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, Murat Elevli, **Analiz veya Yorumlama:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, **Literatür Arama:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, **Yazan:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Kishnani P, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatrics* 2004;144:35-43.
2. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med* 2002;2:145-66.
3. Pompe Disease Diagnostic Working Group, Winchester B, Bali D, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab* 2008;93:275-81.
4. Howell RR, Byrne B, Darras BT, Kishani P, Nicolino M, van der Ploeg A. Diagnostic challenges for pompe disease: an under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med* 2006;8:289-96.
5. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372:1342-53.
6. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset pompe disease. *J Pediatr* 2006;148:671-6.
7. Bharati S, Serratto M, DuBrow I, et al. The conduction system in pompe's disease. *Pediatr Cardiol* 1982;2:25-32.
8. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;112:332-40.
9. Ausems MG, Lochman P, van Diggelen OP, Ploss van Amstel HK, Reuser AJ, Wokke JH. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 1999;52:851-3.
10. Zhang H, Kallwass H, Young SP, et al. Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8:302-6.
11. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713-6.
12. Engel AG, Hirschhorn R. Acid maltase deficiency. In: Engel AG, Banker B, editors. *Myology*. 2th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1994. p.1533-53.
13. Martiniuk F, Mehler M, Tzall S, Meredith G, Hirschhorn R. Sequence of the cDNA and 5'-flanking region for human acid alpha-glucosidase, detection of an intron in the 5' untranslated leader sequence, definition of 18-bp polymorphisms, and differences with previous cDNA and amino acid sequences. *DNA Cell Biol* 1990; 9:85-94.
14. Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, et al. Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Hum Mutat* 2008;29:13-16.
15. Hamdan MA, Almalik MH, Mirghani HM. Early administration of enzyme replacement therapy for Pompe disease: short-term follow-up results. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):431-6.
16. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-109.
17. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009;66:329-35.
18. Hamdan MA, El-Zoabi BA, Begam MA, Mirghani HM, Almalik MH. Antenatal diagnosis of pompe disease by fetal echocardiography: impact on outcome after early initiation of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:333-9.



# HBsAg Serokonversiyonu Gelişen Nadir Bir Hepatit Delta Koenfeksiyonu Olgusu

## *A Rare Case of Hepatitis Delta Co-Infection with Hbsag Seroconversion*

Tuna Demirdal, Pınar Şen, Salih Atakan Nemli, Nesrin Akbaş Türker, Bahar Kopruman Örmən, İlknur Vardar, Serap Ural

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye*

### Özet

Hepatit delta virüsü, (HDV) replikasyonu için HBsAg'ye ihtiyaç duyan defektif bir RNA virüsüdür. Hepatit B virüsü (HBV) ile birlikte delta virüsünün bulaşması durumunda koenfeksiyon; önceden kronik hepatit B enfeksiyonu olan kişilere bulaşması durumunda süperenfeksiyondan söz edilir. Dünyada hepatit B ile delta virüsü epidemiyolojisi genel olarak aynı özelliklere sahip olmakla birlikte, bazı bölgelerde farklılık göstermektedir. Hepatit delta enfeksiyonu, sık görüldüğü bölgelerde süperenfeksiyon tablosunda görülmektedir. Ülkemiz hepatit B enfeksiyonu prevalansı açısından orta endemite bölgesinde olduğundan, delta süperenfeksiyonu sık, koenfeksiyon daha nadir olarak görülmektedir. Delta koenfeksiyonu olgularının ülkemizde nadir görülmesinden dolayı bu olguyu sunmayı amaçladık. Halsizlik, iştahsızlık ve bulantı şikayeti olan 48 yaşındaki kadın olgu polikliniğe başvurdu. Laboratuvar bulgularında ALT: 2472 U/L, AST: 2320 U/L, total bilirubin: 5,96 mg/dL, direk bilirubin: 4,2 mg/dL, HBsAg pozitif, anti-HBc IgM pozitif, delta antikor pozitif idi. Akut hepatit B enfeksiyonu klinik ve laboratuvar bulguları olan hastada hepatit delta koenfeksiyonu düşünüldü. Hasta semptomatik tedaviyle 16 gün klinikte izlendi, klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi üzerine taburcu edildi. Şüpheli teması olan kişilerde gelişen sarılık, karaciğer transaminaz yüksekliği, anti-HBc IgM ve anti delta antikor pozitifliği akut delta koenfeksiyonu tanısı koydurmaktadır. Ancak delta enfeksiyonu tanısı koyabilmek için hepatit B saptanan hastalarda delta antikor istenmesi gerektiği unutulmamalıdır. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 269-72*)

**Anahtar Sözcükler:** Delta hepatit, koenfeksiyon, serokonversiyon

### Abstract

Hepatitis delta virus (HDV) is a defective RNA virus which needs HBsAg for replication. The outcome of disease largely depends on whether two viruses infect simultaneously (coinfection), or whether the newly hepatitis delta virus-infected person is a chronically infected hepatitis B carrier (superinfection). Epidemiologic features of hepatitis B (HBV) and delta viruses in the world have the same characteristics generally, but vary in some regions. Turkey is in a region of moderate endemicity for hepatitis B; delta superinfection is frequently observed while coinfection is rarer. Since the cases of delta coinfection are rarely seen in our country, we wanted to present a 48-year-old female admitted to our clinic with the complaints of weakness, anorexia and nausea. Laboratory findings were as follows: ALT: 2472 U/L, AST: 2320 U/L, total bilirubin: 5.96 mg/dL, direct bilirubin: 4.2 mg/dL, HBsAg: positive, anti-HBc IgM: positive, anti-delta antibody: positive. The patient was diagnosed with hepatitis delta coinfection based on the clinical/laboratory findings. Elevated liver transaminase levels as well as anti-HBc IgM and anti-delta antibody positivity are the hallmark of the diagnosis of acute delta coinfection in suspected patients. However, delta antibodies should be investigated to make the diagnosis of hepatitis delta infection in patients with hepatitis B virus. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 269-72*)

**Key Words:** Delta hepatitis, coinfection, seroconversion

## Giriş

Hepatit delta virüsü (HDV), replikasyonu için HBsAg'ye ihtiyaç duyan defektif bir RNA virüsüdür. Hepatit B virüsü (HBV) ile birlikte bulaş olması durumunda koenfeksiyon; önceden kronik hepatit B enfeksiyonu (KHB) olan kişilere bulaş olması durumunda süperenfeksiyondan söz edilir (1).

HDV, tüm dünyada görülebilen bir virüs olmakla birlikte prevalansı, insidansı, klinik gidişi bölgelere göre değişiklik göstermektedir (1-3). Dünyada KHB olgularında anti HDV pozitifliği %5 iken, bu oran ülkemizde %20'dir (3). Dünyada HBV ile HDV epidemiyolojisi genel olarak aynı özelliklere sahip olmakla birlikte, bazı bölgelerde farklılık göstermektedir (1). Bu farkın nedeni bilinmemektedir. Akdeniz ülkelerinde HDV sıklığı, HBV ile paralellik göstermektedir (2). HDV enfeksiyonunun sık görüldüğü bölgelerde, HDV süperenfeksiyon tablosunda görülmektedir. Ülkemiz HBV prevalansı açısından orta endemisit bölgede olduğundan, delta süperenfeksiyonu sık, koenfeksiyon daha nadir olarak görülmektedir (3,4). Delta koenfeksiyonu olgularının ülkemizde nadir görülmesinden dolayı bu olguyu sunmaya değer bulduk.

## Olgu

Halsizlik, yorgunluk, yaygın eklem ağrısı, iştahsızlık ve bulantı şikayeti olan 48 yaşındaki kadın olgu polikliniğe başvurdu. Anamnezinde komşusunun tırnak makasını kullandığını tarifleyen olgunun yapılan fizik muayenesinde skleralarda ikterik görünüm dışında patolojik bulgu saptanmadı. İlk başvurusunda laboratuvar bulguları; ALT: 2472 U/L, AST: 2320 U/L, LDH: 981 U/L, GGT: 122 U/L, ALP: 156 U/L, total bilirubin: 5,96 mg/dL, direk bilirubin: 4,2 mg/dL, albumin: 3,4 g/dL, globulin: 2,9 g/dL, PTZ: 28,1 sn, aPTT: 37,4 sn, INR: 2,55, HBsAg pozitif, anti-HBs negatif, anti-HBc IgM pozitif, anti-HBc IgG pozitif, HBeAg pozitif, anti-HBe pozitif, HBV DNA: 9060000 IU/mL, anti-HAV IgM negatif, anti-HAV IgG pozitif, anti-HCV negatif, anti-HIV negatif idi.

Hasta akut hepatit B enfeksiyonu ön tanısıyla servise yatırılarak izlem altına alındı. Bulantı nedeniyle beslenme sorunu olan hastaya antiemetik ve destek tedavisi verildi. Batın ultrasonografisinde (USG) safra kesesinin kontrakte ve duvarının kalınlaşmış olarak saptanması akut hepatit lehine değerlendirildi. Olgumuzda önceden bilinen hepatit B enfeksiyonu olmayışı, anamnezinde şüpheli temas öyküsü, ilk klinik bulgularından sonra bakılan serolojisinde HBsAg ile anti-HBc IgM'nin pozitif gelmesi üzerine akut B hepatiti düşünüldü. Olgumuzun delta hepatitinin sık görüldüğü Doğu Anadolu bölgesinden gelmiş olması nedeniyle delta antijen-antikor testi de istendi. Delta antikoru pozitif olarak gelen olguda, akut hepatit B enfeksiyonu klinik ve laboratuvar bulguları da olması nedeniyle hepatit delta koenfeksiyonu düşünüldü.

Olgunun takiplerinde karaciğer transaminazlarında düzelme gözlenmesi, ikterinin azalması ve herhangi bir komplikasyon gelişmemesi üzerine poliklinik kontrolü önerilerek yatışının 16. gününde taburcu edildi. Olgunun poliklinik takibinin birinci ayında HBeAg serokonversiyonu geliştiği görüldü. Takibinin ikinci ayında hastanın karaciğer fonksiyon testlerinin düzeldiği görüldü. Dördüncü ayında; HDV RNA negatif, HBV DNA negatif, HBsAg negatif, anti-HBs: 237 mIU/mL, delta antijeni negatif, delta antikoru pozitif olarak saptanan hastanın düzenli aralıklarla takiplerinde bir sorunla karşılaşılmadı (Tablo 1).

## Tartışma

Türkiye'de hepatit delta koenfeksiyonunun epidemiyolojik verilerine bakıldığında bölgesel farklılıklar görülmektedir. Ülkemizin batı bölgesinde yer alan İstanbul'da 117 akut hepatit B'li olgunun %6,9'unda, Orta Anadolu'da bulunan Ankara'da 229 akut hepatit B'li olgunun %11,2'sinde, Güneydoğu Anadolu'da yer alan Diyarbakır'da 159 akut hepatit B'li olgunun %22,5'inde delta koenfeksiyonu saptanmıştır (2). Değertekin ve ark.'nın (5) 2008'de yaptığı bir meta-analizde, ülkemizde 1980-2005 yılları arasında yapılan çalışmalar incelenmiş; kronik hepatit B'li ve hepatit B'ye bağlı sirozlu hastalarda delta antikör pozitifliği %27 oranı ile en düşük batı bölgesinde, %46 oranı ile en yüksek olarak Güneydoğu Anadolu bölgesinde görüldüğü, 1995 yılı öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında yeni olgu sayısında özellikle batı bölgelerinde belirgin olmak üzere azalma olduğu bulunmuştur. Son yıllara bakıldığında dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle batı bölgelerimizde, aşılama programları ve sosyo-ekonomik durumun düzelmesine bağlı olarak HDV enfeksiyonu azalmakta ve HDV'li hastaların yaş ortalaması giderek artmaktadır (1). Bu durum HDV'li olgu sayısının azaldığını göstermektedir (3,5,6).

Akut B hepatiti göstergesi olan anti-HBc IgM pozitifliğinin yanında anti-HDV test pozitifliği akut hepatit delta koenfeksiyonunda tanı koydurucudur. Tanı için tek yol akut hepatit B düşünülen olgularda delta hepatiti için serolojik testlerin bakılmasıdır. Bu iki virüsün replikasyonu birlikte olur, bunu izleyen dönemde hepatit B virüs replikasyonunun delta virüsünce baskılanmasına bağlı olarak HBV DNA seviyesinde düşüş görülür (1,2). Akut hepatit delta koenfeksiyonunda görülen yüksek iyileşme oranı, HDV'nin HBV replikasyonunu baskılaması sonucu kendi replikasyonu için gerekli ortamın kaybolmasına bağlanmaktadır (2). Kronikleşme oranı %2-5 civarındadır (1). Bu oran, HBV kronikleşme oranı ile benzerlik göstermektedir. Ancak fulminan seyire ilerleme oranı hepatit B enfeksiyonundan farklı olarak yüksektir (%2-20) ve bu durumda tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir

**Tablo 1. Laboratuvar bulguları takibi**

|                         | Başlangıç | 1. hafta | 2. hafta (taburcu) | 1. ay | 2. ay | 4. ay |
|-------------------------|-----------|----------|--------------------|-------|-------|-------|
| ALT (U/L)               | 2472      | 489      | 176                | 108   | 27    | 11    |
| Total bilirubin (mg/dL) | 5,96      | 2,73     | 1,31               | 1,19  | 1,05  | 0,59  |
| PT (sn)                 | 21,4      | 14,4     | 13,1               | 13,2  | 12,2  |       |
| INR                     | 1,89      | 1,3      | 1,18               | 1,19  | 1,10  |       |
| HBsAg (mIU/mL)          | (+)       |          |                    | (+)   |       | (-)   |
| antiHBs (mIU/mL)        | (-)       |          |                    | (-)   |       | (+)   |
| antiHBc IgM             | (+)       |          |                    | (+)   |       |       |
| antiHBc IgG             | (+)       |          |                    | (+)   |       |       |
| HBeAg (mIU/ml)          | (+)       |          |                    | (-)   |       | (-)   |
| antiHBe (mIU/mL)        | (-)       |          |                    | (+)   |       | (+)   |
| delta Ag                | (-)       |          |                    |       |       | (-)   |
| delta Ab                | (+)       |          |                    |       |       | (+)   |
| HBV DNA (IU/mL)         | 9,06E+6   |          |                    |       |       | (-)   |
| HDV RNA                 |           |          |                    |       |       | (-)   |

HBV: Hepatit B virüsü, HDV: Hepatit delta virüsü

(1,7). Bu nedenle hastaların yakın klinik ve laboratuvar takibi gereklidir. Fulminan hepatit gelişmesi durumunda hastaların karaciğer nakli yapan bir merkezde izlemi önemlidir.

Görüntüleme yöntemlerinin akut viral hepatit tanısında yeri yoktur. Ancak ayırıcı tanı amaçlı batın USG'si önerilmektedir (8). Bizim olgumuzda ise, yapılan batın USG'de akut hepatiti destekleyen bulgu olarak safra kesesi duvarında kontraksiyon ve duvarında kalınlaşma saptandı.

Hepatit delta koenfeksiyonu ve klinik seyri ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılmış en geniş kapsamlı araştırma İtalya'da Smedile ve ark.'nın (9) yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada 42 akut delta koenfeksiyonlu hasta incelenmiş; tüm hastalarda HBsAg serokonversiyonu geliştiği ve anti-HBs oluştuğu belirtilmiştir. Bizim olgumuzda da bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde HBsAg serokonversiyonu gelişmiş ve anti-HBs oluşumu görülmüştür.

Kuruüzüm ve ark.'nın (10) 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 863 akut hepatitli hastanın 320'sinde akut B hepatiti saptanmış olup, bu hastaların takibinin üçüncü ve altıncı aylarında HBsAg klirens oranları incelenmiştir. Takibi yapılan 240 hastanın %4,6'sında kronik hepatit B geliştiği görülmüştür. Hastaların %88,3'ünde üçüncü ayda, %94,6'sında altıncı ayda HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiştir. Bizim olgumuzda akut hepatit B tanısı konulduktan bir ay sonra HBeAg serokonversiyonu, dört ay sonra HBsAg serokonversiyonu geliştiği görülmüştür.

## Sonuç

Akut hepatit delta koenfeksiyonu sıklıkla kendini sınırlayan ve iyileşme ile sonlanan bir enfeksiyondur. Özellikle şüpheli teması olan kişilerde gelişen sarılık, karaciğer transaminaz yüksekliği, anti-HBc IgM ve anti-HDV pozitifliği akut delta koenfeksiyonu tanısı koydurmaktadır. Ancak hepatit delta enfeksiyonu tanısı koyabilmek için hepatit B saptanan hastalarda delta antikorunun istenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Hepatit delta enfeksiyonu tanısı konduktan sonra koenfeksiyon ya da süperenfeksiyon ayrımı yapılması hastaların klinik takip ve tedavilerinin belirlenmesinde önemlidir. Hepatit delta koenfeksiyonlu olgularda fulminan seyre ileme oranı, HBV enfeksiyonunda fulminan hepatite ilerleme oranından daha yüksektir ve bu durumda tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir. Bu nedenle hastaların yakın klinik ve laboratuvar takibi gereklidir. Fulminan hepatit gelişmesi durumunda hastaların karaciğer nakli yapan bir merkezde izlemi önemlidir.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Dizayn:** Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Veri Toplama veya İşleme:** Pınar Şen, Salih Atakan Nemli, **Analiz veya Yorumlama:** Nesrin Akbaş Türker, Bahar Koprıman Örmən, **Literatür Arama:** Pınar Şen, İlknur Vardar, Serap Ural, Yazan: Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından

değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases. 8th ed. Churcill Livingstone, Philadelphia; 2015. p. 1815-39.
2. Değertekin H. Dünyada ve Türkiye'de Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi. In: Değertekin H, Yalçın K, editors. Türkiye'de Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonu. 1st ed. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Diyarbakır Şubesi Yayınları, Diyarbakır; 2005. p. 36-44.
3. Tosun S. Hepatit delta virüs enfeksiyonu epidemiyolojisinde değişim ve ülkemizdeki güncel durum. ANKEM Derg 2013;27:128-34.
4. Ozekinci T, Atmaca S, Akpolat N, Temiz H, Arikan E. Short communication: evaluation of the correlation between hepatitis D virus (HDV) RNA positivity and HDV antibodies. Mikrobiyol Bul 2005;39:345-9.
5. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydın C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. Liver Int 2008;28:494-8.
6. Smedile A, Rizzetto M. HDV: thirty years later. Dig Liver Dis 2011;43(Suppl 1):15-8.
7. Price J. An update on hepatitis B, D, and E viruses. Top Antivir Med 2014; 21:157-63.
8. Güler Ş, Sargın H, Şeker M, İkişik M, Tekçe M, Yayla A. Akut Viral Hepatit B ve Hepatit A Koenfeksiyonu: Olgu Sunumu. J Kartal Tr 2003;14:193-5.
9. Smedile A, Dentico P, Zanetti A, et al. Infection with the delta agent in chronic HBsAg carriers. Gastroenterology 1981;81:992-7.
10. Kuruüzüm Z, Ozgenç O, Havuk A, Coşkuner A, Ari A, Celenkoğlu N. Rate of chronicity and time of disappearance of HBsAg following acute hepatitis B. Hepatogastroenterology 2009;56:466-9.



# Fraser Sendromu: İki Olgu Bildirimi

## Fraser Syndrome: A Report of Two Cases

Nihal Kılınç, Süreyya Demir\*, Bülent Demir\*

Çanakkale Onsekizmart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

\*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Fraser sendromu (kriptoftalmos-sindaktili sendromu) nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Kriptoftalmos (saklı göz), kulak, burun ve iskelet malformasyonları, sindaktili, laringeal darlık ve ürogenital, akciğer, karaciğer ve santral sinir sisteminin malformasyonu ana özelliklerdir. Renal anomaliler %85'inde (tek veya iki taraflı) ortaya çıkar. Bu sendrom ilk kez 1962 yılında Fraser tarafından bildirilmiştir. Prenatal takibi yapılmayan normal spontan vajinal doğum sonrası tanı konulan iki Fraser sendromu olgusu literatür bilgileri ışığında sunuldu. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 273-6)

**Anahtar Sözcükler:** Fraser sendromu, kriptoftalmos, sindaktili, otopsi

### Abstract

Fraser syndrome (cryptophthalmos syndactyly syndrome) is a rare autosomal recessive disorder. The main features are cryptophthalmos (hidden eye), ear, nose and skeletal malformations, syndactyly, laryngeal stenosis and malformation of the uro-genital system, lungs, liver, and the central nervous system. Renal anomalies (unilateral/bilateral agenesis) occur in 85% of cases. These anomalies were first documented by Fraser in 1962. In this paper, we present two cases of Fraser syndrome diagnosed after a normal spontaneous vaginal delivery without prenatal follow-up in the light of the literature. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 273-6)

**Key Words:** Fraser syndrome, cryptophthalmos, syndactyly, autopsy

### Giriş

Fraser sendromu kriptoftalmus, dış kulak anomalileri, sindaktili, ambigüs genitalya, laringeal ve genitoüriner malformasyonlar ve mental retardasyon ile karakterize nadir görülen otozomal resesif genetik bir hastalıktır (1). George Fraser (2) bu otozomal resesif hastalığın özelliklerini taşıyan kardeşleri ilk kez 1962'de bildirmiştir. Thomas ve ark. (3) kriptoftalmuslu 124 hastalı bir çalışmada Fraser sendromunun major ve minör özelliklerini tanımlamışlardır (Tablo 1). Fraser sendromu tanısı için iki majör, bir minör veya bir majör, dört minör özellik gereklidir.

Dokuz yıllık otopsi serimizde Fraser sendromunu ilk olgu olarak tespit ettiğimiz için sunmayı amaçladık.

### Olgu Sunumları

#### Olgu 1

On dokuz yaşında, Gravida 2, Para 2, Abortus 0, Yaşayan 0, birinci derece akraba evliliği olan, ilk bebeği

ölü doğan, son adet tarihine göre 38. gebelik haftasında olan hastanın sancılarının başlaması üzerine, Kadın Doğum kliniğine başvurdu. Anamnezde prenatal takibi yapılmayan hastanın ilaç kullanımı, radyasyona maruziyet ve gebelikte X-ray öyküsü mevcut değildi. Maternal bir hastalık tespit edilmedi. İntrauterin ölü olan ve vajinal yolla doğurtulan bebeğin otopsi incelemesinde; makroskobik olarak 3000 gr ağırlığında, kız fetusun tepe topuk mesafesi 49 cm, baş çevresi 36 cm, göğüs çevresi 34 cm olan, bebeğin iki taraflı göz kapaklarının tam olarak yapışık olduğu, basık burun (Resim 1), düşük kulak ve kulak kepçesinde malformasyon (Resim 2A), her iki elde 3. ve 4. parmaklarda sindaktili (Resim 2B), sırtında lanugo tarzında tüylenmeleri bulunmaktaydı. Anüs açık olup, vaginal orifisi kapalı olan bebekte hipertrofik klitoris ve büyük labia majorlar (ambigüs genitalya) (Resim 3) mevcuttu. Batın ve toraks açıldığında serohemorajik bir sıvı boşaldı. Organlar normal anatomik lokalizasyonunda olduğu izlendi. Larinkste darlık



**Resim 1.** Her iki gözde kriptoftalmos, baskık burun görünümü



**Resim 2. A.** Anormal kulak görünümü. **B.** Elde 3. ve 4. parmaklarda sindaktili görünümü

ve her iki akciğer hipoplazikti. Plasenta 250 gr ağırlığında normal görünümde idi. Mikroskopik incelemede, her iki akciğer, dalak, böbrek ve timusta kanama ve konjesyon ile karaciğerde ekstramedullar hematopoez izlendi. Diğer organlarda herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Bu bulgularla olgu Fraser sendromu tanısı aldı.

### **Olgu 2**

Gravida 2, Para 0, Abortus 1, Yaşayan 0, olan, birinci derece akraba evliliği tanımlayan ilk gebeliği düşük ile sonlanan 20 yaşında hasta sancılarının başlaması üzerine 39. gebelik haftasında Kadın Doğum kliniğine başvurdu. Yapılan fetal ultrasonografik muayenede; oligohidroamniyoz, intrauterin gelişme geriliği, yarık dudak ve damak, sağ anoftalmi, el ve ayaklarda sindaktili bulguları



**Resim 3.** Ambigü genityalya görünümü



**Resim 4.** Olgu ikinin makroskobik görünümü

**Tablo 1. Fraser sendromu için tanı kriterleri**

|                                     |
|-------------------------------------|
| Majör Kriter                        |
| Kriptoftalmus                       |
| Sindaktili                          |
| Anormal genitalia                   |
| Fraser sendromlu kardeş             |
| Minör Kriter                        |
| Burun konjenital malformasyonu      |
| Kulakların konjenital malformasyonu |
| Larinks konjenital malformasyonu    |
| Yarı damak/dudak                    |
| İskelet defektleri                  |
| Umbilikal herni                     |
| Renal agenezis                      |
| Mental retardasyon                  |

tespit edildi. Hastanın anamnezinde özellik yoktu. Apgar skoru 2/0 doğan bebek postpartum 5. dakikada ex olmuş. Bebeğin otopsi incelemesinde, makroskopik olarak 1700 gr ağırlığında, tepe topuk mesafesi 48 cm, baş çevresi 28 cm, göğüs çevresi 23 cm olan bebeğin sağ göz kapağının tam olarak yapışık olduğu, basık burun, düşük kulak ve kulak kepçesinde deformite, yarı damak ve damak, sağ elde 2., 3., 4., sol elde 2., 3., 4., 5. parmaklar arasında ve ayak parmaklarının tümünde sindaktili, sağ el bileğinin fleksiyon kontraktürü olduğu, anüs kapalı olup, dış genitali kız görünümünde idi (Resim 4). Batın ve toraks açıldığında larinkste darlık ve sağ akciğer hipoplazi mevcuttu. Plasenta 185 gr ağırlığında normal görünümde idi. Mikroskopik incelemede, akciğer, karaciğer, dalak, böbrek ve timusta kanama ve konjesyon izlendi. Diğer organlarda herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Olguya Fraser sendromu tanısı kondu.

### Tartışma

Fraser sendromu tanımını ilk kez 1962'de George Fraser (2), majör ve minör özelliklerini ise Thomas ve ark. (3) tarafından tanımlanmıştır. Fraser sendromu kriptoftalmus, sindaktili, kraniofasial defektler, renal agenezis, ambigü genitalya, laringeal darlık, iskelet anomalileri ve ürogenital sistem, karaciğer, akciğer ve santral sinir sistemi malformasyonları ile karakterize nadir görülen otozomal resesif bir multisistem hastalıktır (4). Fraser sendromu tanısı için iki majör, bir minör veya bir majör, dört minör özellik gereklidir.

Majör kriterlerden 1. Kriptoftalmus (%90), 2. Sindaktili (%60), 3. Ambigü genitalya (%20) Minor kriterler: 1. Kulak anomalileri (%44), 2. Laringeal stenoz veya atrezi (%21) 3. Renal agenezis (%37), Slavotinek ve Tiffet (4), yaptıkları çalışmada, literatürdeki major kriterlere "Fraser sendromlu kardeş" öyküsünü de eklemiştirler (%40). Fraser sendromu tanısı için en az iki majör ve bir minör kriter veya bir majör ve

dört minör kriter gerektirir. İlk olgumuz da kriptoftalmus, sindaktili, ambigü genitalya gibi üç majör kriter, basık burun, kulak anomalisi, larinkste darlık ve akciğer hipoplazisi olmak üzere dört minör kritere sahip idi. İkinci olgumuz ise iki majör ve 4 minör kritere sahipti.

Fraser sendromu 250,000 canlı doğumda bir ve 10,000 ölü doğumda 1,1 oranında görülmeyle birlikte erken dönem düşüklüklerde bu oran yükselmektedir. Minör kriterlerden laringeal stenoz ve renal anomaliler sıklıkla ortaya çıktığından dolayı majör kriter olabileceği düşünülmektedir (1-5). Olgumuzda da laringeal darlık mevcuttu. İlk bir yılda ölen veya ölü doğmuş olguların yaklaşık %45'i primer olarak pulmoner veya renal komplikasyonlardan dolayı olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca santral sinir sistemi malformasyonları, obstürüktif üropati diğer sık sebepler arasındadır (4-6). Son bir literatürde Fraser sendromunda ölümlerin çoğu ilk hafta ve yaklaşık %50'si ölü doğum olarak görülmektedir (4). İlk olgumuz ölü doğmuş ikinci olgumuz ise 5. dakikada ex olmuş idi.

Fraser sendromu akraba evliliklerinde esas olarak görülmektedir. Etiyolojisi tam olarak açık olmamakla birlikte daha çok nöral krest hücrelerindeki migrasyon defekti, apoptoz yetersizliği ya da retinoidin metabolizmasındaki bir defekt suçlanmaktadır (7,8). Her iki cinsten görülmeyle birlikte hafif kız cinsiyeti baskınlığı mevcuttur. Tekrarlama riski ardışık gebeliklerde %25, ölü doğumlarda %25 görülmektedir (7-9). Her iki olgumuzda otopsi bulguları sonucu kız cinsiyetinde olduğu tespit edildi.

Kriptoftalmos göz kapak ve kapak aralığının doğuştan yokluğudur ve 1872'de ilk kez Zehender tarafından tanımlanmıştır (9). Son yüzyılda kriptoftalmos ve multipl malformasyonlar birlikte bildirilmiştir. Fraser (2) 1962'de multipl malformasyonlu kriptoftalmosa sahip iki kardeşi bildirmiştir. Kriptoftalmos parsiyel veya komplet, tek taraflı veya iki taraflı, semptomlu veya semptomsuz olabilir (10). İlk olgumuz da Fraser sendromunun majör kriterlerinden iki taraflı tam, ikincisinin de tek taraflı tam kriptoftalmos mevcut idi.

Doğuştan el ya da ayak parmaklarının yapışık olması durumuna sindaktili denir. Sindaktili olguların %60'ında ortaya çıkar. Olguların yarısında ise hem el hem de ayaklarda sindaktili bulunur (3,4). Sindaktili dışında brakidaktili, tırnak hipoplazisi ve anormal palmar çizgilenmeler olguların %10'dan azında görülür. İlk olgumuzun her iki elinin 3. ve 4. parmakları arasında ikinci olgumuzun hem el hemde ayak parmaklarında yapışıklık izlendi.

Genital sistem anomalilerden sıklıkla ambigü genitalya görülür. Kızlarda klitoromegali, uterus hipoplazisi, uterus bikornus, vaginal agenezis, vaginal hipoplazi, imperfore vagina, labiumlarda yapışıklık, hidrometrokolpos, erkeklerde kriptorşizim, mikropenis, hipospadias, fimozis ve skrotal hipoplazi görülmektedir (4-9). Bizim olgumuzda



imperfore vagina, labiumlarda yapışıklık ve klitoromegali mevcut idi.

Larengeal darlık, kriptoftalmoslu olguların %85'de olduğu bildirilmiştir. Ayrıca koanal atrezi veya stenoz ve subglottik stenoz görülür. Akciğerlerde hipoplazi, anormal akciğer lobulasyonu görülen diğer malformasyonlardır. Larinkste darlık ve akciğerde hipoplazi her iki olgumuzda da görüldü.

Gastrointestinal malformasyonlar içinde en sık imperfore anüs, daha az sıklıkla anal atrezi/stenoz ve umbilikal herni görülür. İkinci olgumuzda imperfore anüse sahip idi.

Majör kriterlerden kardeş öyküsü mevcudiyeti, ultrasonografi ile prenatal olarak olgulara tanı konulabilir. Özellikle göz, parmak ve böbrek anomalilerinin tespiti ile Fraser sendromunun prenatal tanısı mümkündür. Ayrıca ultrasonografide özofagus atrezisi olanlarda oligohidroamnios, renal agenezis olanlarda polihidramnios görülmesi ve hipoplazik akciğerler tanısı için önemlidir (4-10,11). İlk olgumuzunda prenatal takibi yapılmamış idi. İkinci olgumuzun elde edilen ultrasonografi raporunda oligohidroamnios bulgusu mevcuttu.

Daha önceki literatürlerde Fraser sendromla birlikte spesifik bir anomaliden bahsedilmemekteydi (12). Ancak son literatürlerde 4q21 FRAS1 geni mutasyonunun sorumlu olabileceği bildirilmiştir (7-13).

Olguların yaklaşık %25'i ölü doğarlar ve diğer %25'i laringeal darlık ve renal agenezis nedeniyle ilk bir yıl içinde ölürlere ve yaşayanların %80'nin de mental retardasyon görülmektedir. Bu nedenler ile prenatal tanı, genetik danışma çok önemlidir.

## Sonuç

Fraser sendromu nadir görülen kriptoftalmus, kutanöz sindaktili, laringeal ve genitoüriner sistem defektler, kraniofasial dismorfizm, yarık damak ve dudak, mental retardasyon ve iskelet sistem anomalileri ile karakterize otozomal resesif bir multisistem hastalıktır (13). Gebelerde yapılan rutin ultrasonografilerde Fraser sendromunun karakteristik majör veya minör kriterlerinden bir veya birden fazlasına bir arada rastlandığında, ayrıca polihidramnios ve oligohidroamnios tesbit edildiğinde bu sendromda akla getirilmelidir.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Nihal

Kılınç, Süreyya Demir, Bülent Demir, **Dizayn:** Nihal Kılınç, Süreyya Demir, Bülent Demir, **Veri Toplama veya İşleme:** Nihal Kılınç, Süreyya Demir, Bülent Demir, **Analiz veya Yorumlama:** Nihal Kılınç, Süreyya Demir, **Literatür Arama:** Nihal Kılınç, Süreyya Demir, Bülent Demir, **Yazan:** Nihal Kılınç, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Slavotinek A, Li C, Sherr EH, Chudley AE. Mutation analysis of the FRAS1 gene demonstrates new mutations in a propositus with Fraser syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:1909-14.
2. Fraser GR. Our genetic load: a review of some aspect of genetical variation. *Ann Hum Genet* 1962;25:387-415.
3. Thomas IT, Frias JL, Felix V, Sanchez de Leon L, Hernandez RA, Jones MC. Isolated and syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet* 1986;25:85-98.
4. Slavotinek AM, Tiffet CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet* 2002;39:623-33.
5. Smyth I, Scambler P. The genetics of Fraser syndrome and the blebs mouse mutants. *Hum Mol Genet* 2005;14:269-74.
6. Body PA, Keeling JW, Lindenbaum RH. Fraser syndrome (cryptophthalmos-syndactyly syndrome): a review of eleven cases with postmortem findings. *Am J Med Genet* 1998;31:159-68.
7. Kiran G, Namita G, Dheeraj S. Recurrent Fraser syndrome. *Prenat Diagn* 2007;27:184-5.
8. Omori M, Chytel F. Mechanism of vitamin A action. *J Biol Chem* 1982;30:835-7.
9. Chattopadhyay A, Kher AS, Udwardia AD, Sharma SV, Bharucha BA, Nicholson AD. Fraser Syndrome. *J Postgrad Med* 1993;39:228-30.
10. Comstock JM1, Putnam AR, Opitz JM, Pysher TJ, Szakacs J. Prenatal death in Fraser syndrome. *Fetal Pediatr Pathol* 2005;24:223-38.
11. Hambire SD, Bhavsar PP, BM, Jayakar AV. Fraser-cryptophthalmos syndrome with cardiovascular malformations: a rare association. *Indian Pediatr* 2003;40:888-90.
12. Balci S, Altinok G, Ozaltin F, Aktaş D, Niron EA, Onol B. Laryngeal atresia presenting as fetal ascites, oligohydramnios and lung appearance mimicking cystic adenomatoid malformation in a 25-week-old fetus with Fraser syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19:856-8.
13. Agashe AP, Adrianwala SD, Bhatti SS, Contractor CP. Fraser's Syndrome. *J Postgrad Med* 1992;38:209-10.
14. Kalpana Kumari MK, Kamath S, Mysorekar VV, Nandini G. Fraser syndrome. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51:228-9.



# Viral Döküntülü Hastalığı Taklit Eden Nadir Bir Olgu: Salazopirin Hipersensitivitesi

## *A Sulphasalazine-Induced Hypersensitivity Syndrome Mimicking Viral Rash Illness*

Tuna Demirdal, Pınar Şen, Salih Atakan Nemli, Figen Kaptan, İlknur Vardar, Serap Ural

*Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye*

### Özet

Ateş ve döküntü etyolojisi, hekimleri tanı koymada zorlayan bir durumdur. Etiyolojide en sık viral ve bakteriyel etkenler görülse de; ilaçlar, kimyasal maddeler, bazı gıdalar, romatolojik hastalıklar da ateş ve döküntü nedeni olabilmektedir. İlaçla ilişkili hipersensitivite sendromu (İHSS) sistemik, birden çok organ tutulumunun da görülebildiği hayatı tehdit edebilen reaksiyonlardan biri olup mortalite %20'lere ulaşabilmektedir. Bu nedenle vakit kaybedilmeden etyolojinin aydınlatılması önem kazanmaktadır. Çalışmamızda çok nadir görülen ve viral döküntülü hastalığı taklit eden, salazopirin hipersensitivitesi tanısı almış bir olguyu sunmayı amaçladık. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 277-80*)

**Anahtar Sözcükler:** İlaçla ilişkili hipersensitivite sendromu, salazopirin hipersensitivitesi, viral döküntü

### Abstract

The etiology of fever and rash is a challenging condition for clinicians in the diagnosis. Viral and bacterial agents are the most etiological factors, but drugs, chemicals, foods, and rheumatic diseases can also cause fever and rash. Drug-induced hypersensitivity syndrome is one of the life-threatening reactions in which systemic multiple organ involvement can be seen. The mortality rate in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is about 20%. Therefore, it is important to clarify the etiology without delay. In our study, we aimed to present a rare case of salazopyrin hypersensitivity mimicking a viral illness with skin rash. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 277-80*)

**Key Words:** Drug-induced hypersensitivity syndrome, salazopyrine hypersensitivity, viral rash

### Giriş

Ateş ve döküntü etyolojisi, hekimleri tanı koymada zorlayan bir durumdur. Etiyolojide en sık viral ve bakteriyel etkenler görülse de; ilaçlar, kimyasal maddeler, bazı gıdalar, romatolojik hastalıklar da ateş ve döküntü nedeni olabilmektedir. Ateş ve döküntü, kızamıkçık gibi hafif seyirli ve kendini sınırlayan bir hastalığın göstergesi olabileceği gibi, meningokoksemi gibi ciddi olarak yaşamı tehdit eden, bir klinik tablonun yansıması da olabilir. Bu nedenle vakit kaybedilmeden etyoloji aydınlatılmalıdır. Döküntü nedeninin enfeksiyonlara ya da diğer etkenlere bağlı olup olmadığı klinik görünümle ayırt edilemez. Laboratuvar tetkikleri tanı koymada tek başına yeterli olmayabilir. Bu

nedenle ayırıcı tanıda hastanın öyküsü, özgeçmiş, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla birlikte birçok etken göz önünde bulundurulmalıdır.

İlaçla ilişkili hipersensitivite sendromu (İHSS) sistemik, birden çok organ tutulumunun da görülebildiği hayatı tehdit edebilen reaksiyonlardan biridir (1). DRESS (ilaçla ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar) adı verilen ilaç reaksiyonlarına, 2006 yılında Japon konsensus grubu tarafından yeni tanı kriterleri eklenerek İHSS adı verilmiştir (2). İHSS'ye penisilinler başta olmak üzere antibiyotikler ve anti-enfektifler, antiepileptik ilaçlar olan fenitoin, karbamazepin, fenobarbitaller, non steroid anti enflamatuvar, antidepresan ilaçlar neden olmaktadır.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Pınar Şen  
Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye E-posta: pinarozdemirsan@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 12 Nisan 2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23 Nisan 2015

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

Allopürinol, propiltiourasil, kalsiyum kanal blokerleri, altın tuzları da suçlanan ajanlar arasındadır (3-5).

Bu çalışmada çok nadir görülen ve viral döküntülü hastalığı taklit eden, salazopirin hipersensitivitesi tanısı almış bir olguyu sunmayı amaçladık.

### Olgu

Yirmi bir yaşında kadın hasta, beş gündür olan ateş yüksekliği ve vücutta döküntü şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Viral döküntülü hastalık ön tanısı konulan hastanın anamnezinde beş gün önce başlayan ateş yüksekliğinden sonra ortaya çıkan, boyundan başlayıp tüm vücuda yayılan döküntü, boğaz ağrısı, gözlerde şişlik, batma ve sulanma şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenesinde bilateral sklerada hiperemi, bilateral tonsillerde hipertrofi ve kriptler (Resim 1), bilateral submandibuler ve aksiller 1 cm'den küçük ele gelen mobil lenfadenopatiler, gövdede ve ekstremitelerde yaygın makülopapüler döküntüler (Resim 2) saptandı. Diğer muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar değerlerinde lökosit 4,32 K/uL, nötrofil %83,7, lenfosit %12, eozinofil %0,6, trombosit 95 K/uL, C-reaktif protein 16,4 mg/dl (0-0,8 mg/dl), BUN: 13 mg/dL, AST: 1025 U/L (5-34 U/L), ALT: 941 U/L (0-55 U/L), total bilirubin: 5,1 mg/dL (0,2-1,2 mg/dL), direk bilirubin: 4 mg/dL (0-0,5 mg/dL), indirek bilirubin: 1,1 mg/dL (0-1 mg/dL), ALP: 889 U/L (40-150 U/L), GGT: 1020 U/L (9-36 U/L), LDH: 814 U/L (125-220 U/L), INR: 1,12 olarak bulundu. Monotest, kızamık Ig M-Ig G, anti CMV Ig M, anti toxoplazma Ig M-Ig G, anti rubella Ig M, EBV VCA Ig M, anti HAV Ig M-Ig G, HBsAg, anti HBc Ig M-Ig G, anti HCV, anti HIV negatif; EBV VCA Ig G, EBV EA, EBV EBNA Ig G, anti rubella Ig G, anti CMV Ig G, anti HBS pozitif olarak bulundu. Alınan kan, idrar ve boğaz kültüründe enfeksiyon etkenine rastlanmadı. Serolojik tetkiklerde akut viral enfeksiyon lehine bulguya rastlanmayan hastaya üç ay önce romatoid artrit tanısı konularak salazopirin tedavisi başlandığı öğrenildi, buna bağlı hipersensitivite gelişmiş olabileceği düşünülerek salazopirin tedavisi kesildi. Bir hafta sonra hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme saptanması üzerine servise yatışının dokuzuncu gününde poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Hastanın ayaktan takiplerinde bir sorunla karşılaşılmadı.

### Tartışma

İHSS, hayatı tehdit eden ciddi bir ilaç reaksiyonudur (1). Sınırlı sayıda ilaçla ortaya çıkması, geç başlangıçlı olması, uzamış seyri ve mononükleozisi andıran bulguları nedeniyle DRESS adı verilen ilaç reaksiyonlarından ayrılır (6). İHSS, DRESS'den daha ciddi olguları içeren formdur. İHSS'ye en sık penisilinler başta olmak üzere antibiyotikler ve anti-enfektifler, antiepileptik ilaçlar olan fenitoin, karbamazepin, fenobarbitaller, non steroid anti enflamatuvarlar, antidepresan ilaçlar neden olmakla birlikte



Resim 1. Bilateral tonsillerde hipertrofi ve kriptler



Resim 2. Ekstremitelerde yaygın makülopapüler döküntüler

allopürinol, propiltiourasil, kalsiyum kanal blokerleri, altın tuzları da suçlanan ajanlar arasındadır (3-5). DRESS adı verilen ilaç reaksiyonlarına, 2006 yılında Japon Konsensus Grubu tarafından yeni tanı kriterleri eklenerek İHSS adı verilmiştir (2). İHSS kriterleri; ilaç kullanımından üç hafta sonra gelişen, ilaç kesildikten sonra en az iki hafta devam eden makülopapüler deri döküntüsü, 38 °C üstünde seyreden ateş, lenfadenopati, lökositoz (atipik lenfositoz, eozinofili), hepatit (alanin aminotransferaz >100 U/L), human herpes virüs-6 (HHV-6) reaktivasyonudur. Bu yedi kriterden beşini sağlayan ilaç reaksiyonu İHSS olarak adlandırılmıştır (2). HHV-6 reaktivasyonu hastanemizde çalışılmadığı için bilinmemekle birlikte hastamızda lökositoz hariç diğer tüm bulgular mevcuttu.

Ateş, İHSS olgularında en sık görülen semptom olup %90-100 oranında görülmekteyken, döküntü genellikle ilk bulgu olup %90'a yakın olguda görülen bir bulgudur (7). Farenjit, angular cheilitis, erozyon, tonsillerde hipertrofi gibi mukozal tutulum bulguları da görülebilmektedir. Makülopapüler döküntüye eşlik eden, yüzde ve özellikle periorbital bölgede gelişen ödem İHSS tanısı için özellikle uyarıcı olup %25 oranında görülmektedir (5). Lenfadenopati sık görülen bir bulgu olup olguların %75'inde görülmektedir (7). Bizim olgumuzda bahsedilen klinik bulguların tümü mevcuttu.

Karaciğer tutulumu, lenfadenopatiden sonra en sık görülen ikinci organ tutulumu olup %50-60 hastada saptanmaktadır (5). İHSS'li olgularda hepatomegali olabilir,

genellikle anikterik formda izole transaminaz yüksekliğiyle kendini gösteren hepatit saptanır; ancak karaciğer yetmezliği gelişmesi mortaliteyi arttırıcı faktörlerdendir (5). Literatürde az sayıda olgu görülmekle birlikte ciddi akut hepatit bulguları (ALT'nin normal değerinin on katını aşması ve/veya koagülopati ve ansefalopatinin eşlik ettiği akut karaciğer yetmezliği) hayatının ikinci ya da dördüncü dekadında bulunan, özellikle sulfasalazin kullanmış kadın olgularda görülmüştür (8). Bu olguların %15'inin klinik seyri immünsüpresif tedaviye rağmen karaciğer nakli veya ölümle sonuçlanmıştır. Bizim olgumuz da yaş, cinsiyet, karaciğer tutulumu açısından literatürde nadir görülen bu olgu tanımlamasına uymaktaydı ve sulfasalazinin kesilmesini takiben immünsüpresif tedavi uygulanmasına gerek kalmadan transaminaz seviyelerinde normal sınırlara geri dönme saptandı.

Literatürde ayrıca pulmoner (eozinofilik interstisyel pnömoni), kardiyak (myokardit), renal (akut böbrek yetmezliği), nörolojik (menenjit, ansefalit), gastrointestinal tutulum (CMV'ye bağlı gastrik ülser kanaması) bulunan olgular da bildirilmiştir (5), bizim hastamızda ise hepatik tutulum dışında diğer organ tutulumuna ait bulgular görülmemiştir.

İHSS'de mortalite %20'lere ulaşabilmektedir ve özellikle ileri yaş, renal yetmezlik, CMV reaktivasyonuna bağlı gelişen sarılık, hepatit görülen olgularda artmaktadır (5-7). Bunun aksine EBV reaktivasyonu gelişmiş olgularda akut dönemde daha hafif klinik seyir görülmekte; ancak yıllar sonra gelişen tip 1 diyabet ve hipotiroidi gibi geç dönemde ortaya çıkan otoimmün hastalıklardan sorumlu olmaktadır (7). HHV-6 reaktivasyonu, İHSS'li olguların çoğunda görülürken DRESS olarak tanımlanan olguların bir kısmında saptanabilmektedir (5).

HHV-6, genellikle yaşamın ilk iki yılında perinatal yolla ya da oral sekresyonla bulaşır ve tükrük bezlerine yerleşerek latent enfeksiyona neden olur (7). İmmünkompromize hastalarda sık görülen bu virüs enfeksiyonu, immünkompetan yetişkinlerde de ciddi enfeksiyöz mononükleoz sendromuna neden olabilmektedir. HHV-6 reaktivasyonu, diğer ilaç reaksiyonlarında görülmeyip sadece İHSS gelişen hastalarda saptanabilmiştir. Sensitivite ve spesifitesinin yüksek oluşundan dolayı HHV-6 reaktivasyonu İHSS için tanısal özellik kazanmıştır (9). HHV-6 reaktivasyon tanısı serumda HHV-6 Ig G titresinin ya da HHV-6 DNA seviyesinin artışı ile konulmaktadır. Japonya'da HHV-6 reaktivasyonu İHSS tanısında altın standart olarak kabul edilirken; Avrupa ve Asya'da tanı koymaya yardımcı faktör olarak kabul edilmiştir. İHSS de HHV-6 dışında diğer herpes virüsleri olan HHV-7, CMV, EBV reaktivasyonu da görülebilmektedir (9). Herpes virüslerinin İHSS gelişmesindeki rolü kesinlik kazanmamıştır ancak iki olasılık üstünde durulmaktadır; birincisi, ilaca

bağlı alerjik reaksiyonlar T hücre yanıtına neden olarak herpes virüs replikasyonunu arttırmaktadır, ikinci olasılık ise asemptomatik olarak geçirilen HHV-6 enfeksiyonu nedeniyle aktive olan T hücreleri, bu dönemde alınan belirli ilaçlarla antijenik benzerlikten dolayı çapraz reaksiyon sonucu hipersensitivite reaksiyonu gelişmesine neden olmaktadır. Bu hipotezler sonucu varılan ortak kanı; İHSS gelişimi için ilaç, virüs, genetik yapı ve bunlar arasında oluşan immün yanıtın etkileşimi gerekmektedir (5,7).

Genetik varyasyon, İHSS gelişmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Yirmi birinci yüzyıl başlarında antiretroviral ajanlardan olan abakavir başlanan olgularda, tedavinin ilk haftasında %5 oranında İHSS geliştiği görülmüş; yapılan araştırmalar sonucu, özellikle HLA-B 5701 alleleline sahip bireylerde abakavir ilişkili hipersensitivite sendromu geliştiği gösterilmiştir (10). Bu nedenle bazı ülkelerde abakavir kullanımı öncesi rutin olarak HLA alleli çalışılmaktadır. Etnik kökenin, HLA allelleriyle ilişkili olmasından dolayı ilaçlara bağlı gelişen İHSS, bazı toplumlarda daha sık görülebilmektedir. HLA-B 1502 allelinin sık görüldüğü uzakdoğu ülkelerinde karbamazepine bağlı fatal İHSS olgularının sık görüldüğü bildirilmiştir (11).

Hepatit tedavisinde kullanılan ilaçlarla da İHSS gelişebilmektedir. Takagi ve ark. (12), hepatit B ve C tanılı hastanın tedavisi sırasında gelişen İHSS olgusunu bildirmişlerdir. Altmış yaşında erkek hastaya başlanan pegile interferon, ribavirin ve telaprevir tedavisinin sekizinci haftasında HHV-6 reaktivasyonu da gelişen İHSS tablosu oluşmuş; steroid ve entekavir tedavisi ile bulgularda düzelme olduğu gösterilmiştir.

Tedavide akut dönemde antibiyotik ve anti enflamatuvar ilaçların ampirik olarak verilmesi önerilmemektedir; çünkü İHSS yapan ilaçla çapraz reaksiyona neden olarak hastanın kliniğinde kötüleşmeye neden olabilmektedir. Tedavide topikal ya da sistemik kortikosteroidler, antihistaminik ajanlar, intravenöz immünglobülinler (IVIG) ve plazmaferez uygulanabilmektedir. Kliniği ciddi olan viral reaktivasyon gelişmiş İHSS olgularında steroid ve IVIG tedavisiyle birlikte antiviral ajan olarak gansiklovir kullanımı önerilmektedir (13). Bizim olgumuzda İHSS nedeni olan salazopirin kesildikten sonra semptomları gidermeye yönelik yalnızca antihistaminik tedavi uygulandı. Steroid, IVIG ya da plazmaferez uygulama gereği olmadan klinik ve laboratuvar düzelme gözlemlendi.

## Sonuç

İHSS hayatı tehdit eden ciddi bir ilaç reaksiyonudur. Ateş ve döküntü ile başvuran olgularda en sık etyolojik neden olan enfeksiyöz etkenler akla getirilmeli, ancak diğer ateş ve döküntü yapan faktörler de akılda tutulmalıdır. Mevcut klinik duruma kullanılan bir ilacın neden olduğu düşünülüyorsa, bu ilaç hemen kesilmeli, gerekli görülürse

steroid tedavisi başlanmalı, geç komplikasyonlar açısından uzun süre yakın takibe alınmalıdır.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Dizayn:** Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Veri Toplama veya İşleme:** Pınar Şen, **Analiz veya Yorumlama:** Salih Atakan Nemli, Figen Kaptan, **Literatür Arama:** Pınar Şen, İlknur Vardar, Serap Ural, **Yazan:** Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Girelli F, Bernardi S, Gardelli L, et al. A New Case of DRESS Syndrome Induced by Sulfasalazine and Triggered by Amoxicillin. *Case Rep Rheumatol* 2013;2013:409152.
2. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156:1083-4.
3. Kuruville ME, Khan DA. Antibiotic Allergy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases*. 8th ed. Churcill Livingstone, Philadelphia; 2015. p. 298-303.
4. E L omairi N, Abourazzak S, Chaouki S, Atmani S, Hida M. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) induced by carbamazepine: a case report and literature review. *Pan Afr Med J* 2014;18:9.
5. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012;87:435-49.
6. Tohyama M, Hashimoto K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 2011;38:222-8.
7. Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis* 2010;10:49.
8. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am* 2010;94:743-59.
9. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2006;155:301-6.
10. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:1121-2.
11. Alfirevic A, Jorgensen AL, Wiliamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7:813-8.
12. Takagi H, Hoshino T, Naganuma A, et al. Drug induced hypersensitivity syndrome by triple therapy of peginterferon alpha2b, ribavirin and telaprevir in patient with double positive for HBV and HCV. *Hepatogastroenterology* 2013;60:1557-60.
13. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006;55:1-8.



# Medical Assistance and Health Situations in a Third World Region of Sub-Saharan Tropic Africa

## *Sahra-Altı Tropik Afrika'daki Bir Üçüncü Dünya Bölgesinde Tıbbi Bakım ve Halk Sağlığı Gözlemleri*

Alparslan Merdin, Özer Birge\*, Fatma Avcı Merdin\*\*

*Sudan Nyala-Turkey Research and Training Hospital, Clinic of Internal Medicine, Nyala, Sudan*

*\*Sudan Nyala-Turkey Research and Training Hospital, Clinic of Gynecology and Obstetrics, Nyala, Sudan*

*\*\*Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Antalya, Turkey*

Darfur is a region in the Western Sudan. It is an autonomic state in Sudan. In 2008, Darfur's population was 7.5 million with 52% aged 16 years or younger (1). There are many tribes living together in Darfur. There are small conflicts still going on in some regions of Darfur. However, the main war ended in 2010.

Most of the people have problems more important than health in Darfur. There is no healthcare system or health insurance system for the community except for a very small part of the society. The majority of the people do not have money to pay for their healthcare needs.

Although most of the population is below 16 year age, child patients in the hospitals are in less numbers. This may be because of the fact that children cannot tell about their complaints. The other reason may be the evolution: the stronger and healthier ones live. In developed countries, the society resist to this ancient theory of biological evolution. Doctors resist to evolution and try to make the weak and ill livings live longer. Nevertheless, here, in Sub-Saharan Tropic Africa, this evolutionary rule still goes on especially for children.

Malaria is a major health problem in this region. Malaria should be one of the first things that doctors keep in mind in the etiology of fever in Sub-Saharan Africa. In addition, doctors should not trust totally to the laboratory results here. Since *Plasmodium falciparum* is the most prevalent and most dangerous species in this region, and may cause cerebral malaria, antimalarial treatment should be initiated immediately where there is suspicion of malaria. Diabetes

mellitus is also common in the Sub-Saharan Africa. Due to unavailability of refrigerators in most houses, insulin usage is a big problem here. There are also no houses and no electricity for most of the population. Most diabetic patients who need to use insulin cannot afford to buy insulin. Even if they buy, most of them do not have place for long-term storage of insulin. It is hard to be a diabetic patient in this region.

Most of traumas in developed countries occur due to traffic accidents and work accidents. In this part of the world, there is no traffic problem like in the other developed parts of the world. Besides, there is not a big industry. Thus, doctors rarely see traumas in this region. Since most trauma patients live in villages or in far part of the cities, most of them can also not reach the hospitals.

Female genital mutilation that causes many health and sexual problems is very common here (Figure 1). It is illegal, but the tradition still goes on. Some non-official tribal nurses do genital mutilation to small girls at houses.

There are also some tribal, traditional, dangerous and harmful treatments for some diseases. Children who have convulsion or syncope are treated by putting a fire on the forehead and by burning the forehead (Figure 2). Besides, children with abdominal distention, diarrhea or gas are treated by cutting the abdominal skin. Children with persistent coughing are treated by cutting the uvula.

Many serious diseases, such as cancer, cirrhosis and end-stage renal failure are not treatable for the majority of the population because there are no best medical options



**Figure 1.** 39 year old woman with cheloid on the genital area. This woman had female genital mutilation in the childhood. And after that cheloid appeared in the area and grew progressively. The woman presented to the hospital with urination problem, sexual intercourse problem and infertility problem



**Figure 2.** 27 year old man with a scar on the forehead. This scar was made by the touching of a burning wood after a convulsion attack

for these diseases in this region. Transplantation or cardiovascular surgery is not performed as well. Patients with these diseases have to go to big cities. However, very few of them can afford the costs. Most of them wait to die.

Sickle cell anemia is very common here. People live healthy with the hemoglobin values lower than that of western values. We can even see people walking and living healthy with hemoglobin a level of 3 mg/dL. Therefore, doctors should not treat all anemic people here. In addition, there should be criteria for anemia specific for this region.

Lastly, most of people in this area do not have money even for food. Health is still a luxury for many people here. World Health Organisation (WHO) must try more to give social education to these regions' tribes, at least for not to harm themselves while they are treating themselves.

**Key Words:** Tropic Africa, Sub-Sahara, Darfur, medical assistance, tribal harmful treatment, female genital mutilation

**Anahtar Sözcükler:** Tropik Afrika, Sahra Altı Afrika, Darfur, tıbbi bakım, zararlı kabile tedavileri, kadın sünneti

**Concept:** Alparslan Merdin, Fatma Avcı Merdin, Özer Birge, **Design:** Alparslan Merdin, Fatma Avcı Merdin, Özer Birge, **Data Collection or Processing:** Alparslan Merdin, Fatma Avcı Merdin, Özer Birge, **Analysis or Interpretation:** Alparslan Merdin, Fatma Avcı Merdin, Özer Birge, **Literature Search:** Alparslan Merdin, Fatma Avcı Merdin, Özer Birge, **Writing:** Alparslan Merdin, Fatma Avcı Merdin, Özer Birge, **Peer-review:** Internal peer-reviewed, **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors, **Financial Disclosure** No financial support in this article.

## Reference

1. Beyond Emergency Relief: Longer-term trends and priorities for UN agencies in Darfur. United Nations Environment Programme. 30 September 2010.