



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2017
Cilt/Volume 55
Sayı/Issue 4
Aralık/December

www.hasekidergisi.com

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yayın Kurulu / Editorial Board



Baş Editör / Editor-in-Chief

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: savasozturkdr@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0961-3810

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Reşit Murat Açkalin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: magiacikalin@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8080-3134

Özgür Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

E-mail: dr.ozgur.tanriverdi@gmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0598-7284

İstatistik Editörü / Statistical Editor

Ahmet Dirican

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mustafa Velet

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: mustafavelet@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5030-799X

Esmâ Yücetaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

E-mail: esmayucetas@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4329-7268

İngilizce Dil Editörü / English Language Editor

İlke Erkeskin

İstanbul, Türkiye

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Requirements for Permanence) National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence). The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

Dergide yayınlanan makalelerin, dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce makale ve özetlerin, kaynakların kontrolü, düzeltilmesi ve kaynaklara link verilmesi derginin yayına hazır hale getirilmesi ve baskısı GALENOS Yayınevi Tic. Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Reviewing the articles' conformity to the publishing standards of the Journal, typesetting, reviewing and editing the manuscripts and abstracts in English, creating links to source data, and publishing process are realized by Galenos.

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Haseki Tıp Bülteni'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.



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

Genel Yayın Yönetmeni/Publication Director
Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar

Web Asistanı
Büşra Başak Yılmaz

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Eda Kolukısa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Melis Kuru
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants
Esra Semerci
Günay Selimoğlu
Sedanur Sert

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Deniz Slepsov

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

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

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

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

Web: www.galenos.com.tr

Basım Yeri/Printing at: Creative Basım Ltd. Şti.

Litros Yolu 2. Matbaacılar Sitesi ZD1 Topkapı, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 709 75 25

Basım Tarihi/Printing Date: Ocak 2018/January 2018

ISSN: 1302-0072 E-ISSN: 2147-2688

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
International scientific journal published quarterly.



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Bülent Acunaş

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Süleyman Ahabab

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ali Osman Akdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Muzaffer Akıncı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fadullah Aksoy

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Aydın Alper

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hayriye Esra Ataoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doğan Atlıhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mesut Ayer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Semih Ayta

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

Saime Gül Barut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Binbay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Mustafa Can

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Adrian Covic

G. I. Popa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Iasi, Romanya

Evrım Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Çetin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mahmut Ercan Çetinus

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mahmut Çivilibal

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ayşe Özlem Çokar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cem Dane

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Banu Dane

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hayrettin Daşkaya

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

Emine Derviş

Gaziosmanpaşa Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

H. Nilgün Selçuk Duru

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

Soner Duru

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

Süleyman Tevfik Eçder

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

Murat Eevli

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

Zehra Zerrin Erkol

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Haldun Ertürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

David Goldsmith,

Renal Unit at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Hastanesi, Londra, İngiltere

Deniz Göksedef

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Richard J Johnson

Colorado Üniversitesi Anschutz Tıp Fakültesi, Böbrek Hastalıkları ve Hipertansiyon Bölümü, Colorado, ABD

Ateş Kadioğlu

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

Mehmet Kanbay

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Zeynep Karaali

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Rümeysa Kazancıoğlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ahmet Kocakuşak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Celalettin İbrahim Kocatürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Macit Koldaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Kadir Kotil

İstanbul Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board



Abdulkaki Kumbasar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Meral Mert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özcan Nazlıcan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği (Emekli), İstanbul, Türkiye

Nahide Onsun

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gökçen Orhan

Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Feyza Önder

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ejder Özenç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Haluk Özkul

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Vahit Özmen

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

Orhan Özturan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Filiz Pehlivanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Jose L. Peiró,

Cincinnati Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Pediatri ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Cincinnati, ABD

Şule Poturoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nilüfer Sansoy

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yıldıray Savaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fatih Selçukbiricik

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

Özlem Selçukbiricik

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

Dilşad Sindel

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özgür Söğüt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fuat Şar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Saliha Şenel

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

Gönül Şengöz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özgür Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

Lütfi Telci

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

Zafer Türkoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fikriye Uras

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hüsamettin Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mustafa Yenigün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

Alaaddin Yıldız

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



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Amaç ve Kapsam

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin süreli yayın organı olup, genel tıp içerikli, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik ilkelerine dayanan uluslararası periyodik bir dergidir. Haseki Tıp Bülteni Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda dört sayı çıkmaktadır.

Haseki Tıp Bülteni'nin hedefi uluslararası düzeyde nitelikli, sürekli ve genel tıp konusunda özgün, periyodik olarak klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde orijinal araştırmaları yayınlamaktır. Bununla birlikte eğitim ile ilgili temel yenilikleri kapsayan derlemeler, editöre mektuplar, olgu sunumları da yayınlır.

Haseki Tıp Bülteni, **Gale/Cengage Learning, Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, Reaxys, Engineering Village, Emerging Sources Citation Index (ESCI), TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ ve Türkiye Atf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün), İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmektedir.

Abone İşlemleri

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki üyelerine ücretsiz gönderilir. Adres değişiklikleri bağlı olduğu şube ve yazı işleri sorumlusuna derhal bildirilmelidir. Ait olduğu dönemler içinde dergi eline ulaşmamış aboneler, yazı işleri sorumlusuna müracaat etmelidirler. Derginin tüm sayılarını ücretsiz olarak www.hasekidergisi.com adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği'ne başvurmalıdır.

Yazışma Adresi

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği
Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye
Tel.: +90 212 529 44 00/1133
Faks: +90 212 530 84 23
İnternet sayfası: www.hasekidergisi.com
E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.

Dergimizde "acid-free" kağıt kullanılmaktadır.

Editör: Doç. Dr. Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye
Tel.: +90 212 529 44 00/1133
Faks: +90 212 530 84 23
İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com
E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editor yardımcısına yapılmalıdır S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği
Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye
Tel.: +90 212 529 44 00/1133
Faks: +90 212 530 84 23
İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com
E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.
Adres: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul - Türkiye
Tel.: +90 212 621 99 25
Faks: +90 212 621 99 27
E-posta: info@galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi, dergi sayfalarında ve www.hasekidergisi.com web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Haseki Tıp Bülteni'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazarların görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Aims and Scope



The Medical Bulletin of Haseki is the official scientific journal of the University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. It covers subjects on general medicine, published both in Turkish and English, and is independent, peer-reviewed, international periodical and is published quarterly (March, June, September and December).

The aim of The Medical Bulletin of Haseki is to publish original research papers of highest scientific and clinic value on general medicine. Additionally, educational material reviews on basic developments, editorial short notes and case reports are published.

The Medical Bulletin of Haseki is **indexed in Gale/Cengage Learning, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, Reaxys, Engineering Village, Emerging Sources Citation Index (ESCI), TUBITAK/ULAKBIM, CINAHL, DOAJ, and Türkiye Citation Index** databases.

Open Access Policy

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

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>

<http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Subscription Information

The Medical Bulletin of Haseki is distributed free of charge to the subscribers in University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. All notice of change of address should be sent to the editorial officer as immediate as possible. Subscribers, who did not receive an issue within the related period, should inform the editorial officer accordingly. All published volumes in full text can be obtained free of charge at www.hasekidergisi.com. Nonmembers who wish to subscribe to the journal should apply to the secretariat of The Medical Bulletin of Haseki, University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital.

Address

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Our Journal is printed on "acid-free" paper.

Permissions

Request for permission for reproduction of the published materials should be made to the editorial office.

Editor in Chief: Assoc. Prof. Savaş Öztürk

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital,
Clinic of Nephrology

Phone: +90 212 529 44 00/1133

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the Associate Editor:

Haseki Training and Research Hospital

Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Fındıkzade - İstanbul - Türkiye

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

Instructions for Authors

Instructions for authors are published in the journal and may be obtained from www.hasekidergisi.com

Material Disclaimer

The opinions and reports published in The Medical Bulletin of Haseki are those of the author(s), and not of the Editor, Editorial Publishing Directors or the Publisher. The author(s) is (are) responsible from the articles published in the Haseki Medical Bulletin. The Editor, Editorial Board and the Publisher do not accept any responsibility.



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yazarlara Bilgi

Haseki Tıp Bülteni, genel tıp alanlarını ilgilendiren tüm konulardaki yazıları yayımlar. Dergide orijinal makalelerin dışında derleme yazıları, orijinal olgu sunumları, editöre mektuplar, ve kongre/toplantı duyuruları da yayımlanır.

Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı otoriteler arasından seçilir.

Yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır. İngilizce yazılan yazılar özellikle desteklenmektedir.

Editör veya yardımcıları tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi talep edilecektir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti verilmelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayını, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm özetler bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren formu doldurarak yayına katılmalıdır.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcıların düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdır.

Makalelerin formatı 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication' (<http://www.icmje.org>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Anahtar kelimelerin Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com/>)'nden seçilmelidir.

Dergi kaynaklarda kullanılırken Med Bull Haseki şeklinde kısaltılmalıdır.

Haseki Tıp Bülteni makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Genel Kurallar

Yazarlar sadece online olarak kabul edilmektedir. Yazıların makale gönderilmesi için web sayfasına (<http://hasekitip.dergisi.org>) kayıt olup şifre alınması gerekmektedir. Bu sistem on-line yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Makale gönderimi yapılırken sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher ve Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz. Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla, arial/imes new roman karakteri ve kenarlarda 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır.

Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün 1), 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (Onbeş yaşında bir kız hasta) yazıyla yazılmalıdır. Yazının tümünün 5000 kelimeden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayıda ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

Hastalar mahremiyet hakkına sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bildirilmiştir bir onay verilmediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bilgilendirilmiş onay, hastanın yayınlanacak belirli bir tastağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur ancak eğer bir şüphe varsa, bilgilendirilmiş onay alınmalıdır. Örneğin, hasta fotoğraflarında göz bölgesini maskelemek, yetersiz bir gizlilik sağlanmalıdır.

Haseki Tıp Bülteni'ne yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Deneysel hayvan çalışmalarında ise "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurullarından etik kurul onay raporu almalıdır. Etik kurul onayı (onay numarası ile birlikte) ve "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alındığı araştırmanın "Yöntemler" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışması ve maddi destekleri bildirmelidirler.

Orijinal Makaleler

1) Başlık Sayfası (Sayfa 1): Yazı başlığının, yazarların bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başlıkların yer aldığı ilk sayfadır.

Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dildeki yayınlarda ise yazının Türkçe başlığı da bulunmalıdır. Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazının adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi ve mobil telefon kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi ve mobil telefon mutlaka belirtilmelidir. Buna ek olarak sabit telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özeti yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiyeye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa

belirtilmelidir.

2) Özet (Sayfa 2): İkinci sayfada yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

Özet Bölümü: Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, olgu sunumu ve eğitim yazılarında özel bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özel bölümü, 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metinlerdeki bağımsız olarak ele alınmalıdır.

3) Metin (Özetin uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)

Genel Kurallar bölümüne uyunuz.

Metinde Ana Başlıklar Şunlardır: Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Sonuç. Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Yöntem bölümü çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulguları ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları bölümünde çalışma sürecinde yapılmayanlar ile sınırları ifade edilmelidir. Sonuç bölümünde çalışmadan elde edilen sonuç, gelecek çalışmalara ilişkin öneriler ile vurgulanmalıdır.

Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Çalışma için bir destek verilmişse bu bölümde söz edilmelidir. (Teşekkür yalnızca "Başlık Sayfası" içerisinde gönderilmelidir.)

Metinde fazla kısaltma kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özette ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmamalıdır.

4) Kaynaklar: Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

Kişisel görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: (isimler), yayınlanmamış veri, 19...]

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altında fazla yazının yer aldığı kaynaklarda 3. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sisteme göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

a) Standart Makale: Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Kitap: Gelzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Kitap Bölümü: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

d) Toplantıda Sunulan Makale: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Elektronik Formatta Makale: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1);[24 screens]. Available from-s: URL:<http://www/cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tablolar-Grafikler-Şekiller-Resimler: Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısmında mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır. Başka bir yayından alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

Özel Bölümler

1) Derlemeler: Derginin ilgi alanına giren tüm derlemeler editörlerce değerlendirilir; editörler ayrıca konusunda uzman ve deneyimli otoritelerden dergi için derleme talebinde bulunabilir.

2) Olgu Sunumları: Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

3) Editöre Mektuplar: Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirmeye yazılabilir. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt isteyebilir. Metnin bölümleri yoktur.

Yazışma

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Haseki Tıp Bülteni Editörlüğü

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Instruction to Authors



The Medical Bulletin of Haseki publishes papers on all aspects of general medicine. In addition to original articles, review articles, original case reports, letters to the editor and announcements of congress and meetings are also published. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal consists of elected experts of the journal and if necessary, is selected from national and international authorities.

Turkish language institution dictionary and orthography guide should be taken as a basis for the literary language. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

Ethical committee approval may be requested by the Editor or Associate Editors for clinical research studies. Authors are responsible for the contents of the manuscripts and for the accuracy of the references.

The authors should guarantee that the manuscripts have not been previously published and/or are under consideration for publication elsewhere. Only those data presented at scientific meetings in form of abstract which do not exceed 200 words may be accepted for consideration, however, the date, name and place of the meeting in which the paper was presented should be stated. The signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors, and statement on the absence of conflict of interests are required. All manuscripts are reviewed by the editor, related associate editor and at least three experts/referees. The authors of the accepted for publication manuscripts should agree that the editor and the associate editors can make corrections on condition that there are no changes in the main text of the paper. Manuscript format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (available at <http://www.icmje.org/>)

The Medical Bulletin of Haseki does not charge any article submission or processing charges. The journal should be abbreviated as Med Bull Haseki when referenced.

General Guidelines

Manuscripts are accepted only online and can be submitted electronically through web site (<http://hasekitip.dergisi.org>) after creating an account. This system allows online submission and review.

The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can create at <http://orcid.org>.

The manuscripts gathered with this system are archived according to ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) and Ulakbim-Turkish Medicine Index Rules. Rejected manuscripts, except artworks are not returned.

Articles sent to the editor for publication should be written single-sided on A4 pages, double-spaced in 12-point, arial/times, new roman font and with 2.5 cm margins. Abbreviations must be explained clearly in parentheses in their first instance within the text and custom abbreviations should not be used. Numbers 1 to 10 should be given as text (In the two treatment groups the second day) and numbers 11 or bigger given as numbers. However, numbers 1-10 with a descriptive suffix should be given with numbers (1 year) while numbers that start sentences (Fifteen-year-old female patient) should be given as text. The manuscript should not exceed 5000 words in total. All pages of the manuscript should be numbered at the top right-hand corner, except for the title page. Papers should include the necessary number of tables and figures in order to provide better understanding.

The rules for the title page, references, figures and tables are valid for all types of articles published in this journal.

Patients have a right to privacy. When not essential, identifying information, patient names and photographs should not be published, unless the written informed consent of the patient (parent or guardian) has been given.

The patient should, therefore, be given a draft of the paper in order to obtain written informed consent. When not necessary, any identifying details of the patient should not be published. Complete anonymity is difficult to attain, however, informed consent should be obtained if any doubt exists. For example, masking the eye region of a patient's photograph provides incomplete anonymity.

For the experimental, clinical and drug studies having the obligation of being approved by ethical committee and being sent in order to be published in The Medical Bulletin of Haseki, ethical committee approval report being in accordance with the international agreements with Helsinki Declaration revised 2013 is required (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. (<https://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>)) and they should obtain animal ethics committee approval. The approval of the ethical committee including approval number and the fact that the "informed consent" is given by the patients should be indicated in the "Methods" section. Authors should declare the conflict of interest concerning their articles and the financial supports.

Original Articles

1) Title Page (Page 1): This page should include the titles of the manuscripts, information about the author(s), key words and running titles.

For papers in Turkish language, a title in English should be included. Similarly, articles in English should include a title in Turkish. Key words in English and Turkish, and running titles should also be included in the title page.

The names, affiliated institutions and full addresses of the authors should be given. The author to whom correspondence is to be addressed should be indicated separately. As e-mail addresses will be used preferentially for communication, the e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, and if the summary has been published, the time and place of the conference should be denoted on this page.

If any grants or other financial support has been given by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

2) Summary (Page 2): In the second page, summaries of the manuscripts (maximum 200 words for each) and the key words in Turkish and English language should be given.

The Summary Should Consist of the Following Sub Sections: Aim, Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries of the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and include the scope and aims of the study, the salient findings and conclusions.

The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. Any abbreviations used must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

3) Text (From the Page 3 or 4, according to the length of the summaries)

Please follow the instructions in "general guidelines."

The Main Headings of the Text Should be as Follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, Study Limitations and Conclusion.

The introduction should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the study should not be discussed in this part.

"Materials and methods" section should be presented in sufficient details to permit the repetition of the work. The statistical methods used should be clearly indicated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study.

The Discussion section should provide a correct and thorough interpretation of the results. The references should be directly related to the findings of the authors.

Study Limitation should be detailed in the section.

Conclusion section should provide highlighted and interpreted with the study's new and important findings.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any support should be acknowledged in this section. (Acknowledgements should be only send with the "Cover Page".)

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and in the text are taken into consideration separately. Abbreviations of the full terms stated in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

4) References: Accuracy of reference data is the author's responsibility.

References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated in brackets in the text.

Personal communications, unpublished data and submitted manuscripts must be cited, not in this section, but in the text as "(name)s, unpublished data, 19".

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript. If there are more than 6 authors, abbreviation of "et al." should be used for the authors out of the first three. Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

a) Standard Journal Article: Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso L. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. *Stroke* 1994;25:1189-92.

b) Book: Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Chapter of a Book: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Kalzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology, 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

If more than one editor, editors.

d) Conference Papers: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Journal on the Internet: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 1(1):124 screens]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed: December 25, 1999.

f) Thesis: Kaplan SL. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tables, Graphics, Figures and Pictures: All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively according to their place in the text and a brief descriptive caption should be given. Abbreviations used should be explained further in the figure's legend. The text of tables especially should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations already published are acceptable if supplied by permission of the authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper. Figures should be done professionally and no grey colors should be used.

Special Sections

1) Reviews: All reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related to the scope of the journal from any specialist and experienced authority in the field.

2) Case Reports: Case reports should present important and rare clinical experiences. They should consist of the following parts: introduction, case, discussion.

3) Letters to the Editor: These are views about articles published in this journal. The editor may request responses to the letters. There are no separate sections in the text.

Correspondence

For all correspondence with the editorial board, mail or e-mail addresses given below may be used.

Editor of The Medical Bulletin of Haseki
Haseki Training and Research Hospital, Department of Nephrology
Adnan Advar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

İçindekiler

Derleme

- 248 İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü/Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu: Dünyada ve Türkiye’de Epidemiyolojik Değişimler**
Gönül Şengöz, Filiz Pehlivanoğlu; İstanbul, Türkiye

Özgün Araştırmalar

- 254 Lokal İleri Mide Kanserinde Multivisseral Rezeksiyonun Hasta Sağlığı ve Sağkalımı Üzerine Etkisi**
Serhan Derici, Koray Atilla, Sülen Sarıoğlu, Seymen Bora; İzmir, Türkiye
- 261 Hashimoto Tiroiditinde Vitamin D Seviyeleri ile Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa-B Ligandı Arasındaki İlişki**
Hakan Yavuzer, Selver Işık, Mahir Cengiz, İbrahim Murat Bolayırılı, Alper Döventaş, Deniz Suna Erdinçler; İstanbul, Türkiye
- 269 İkinci Basamak Sağlık Kuruluşu Non-melanom Deri Kanseri Verileri: Milas Yöresi**
Şenay Ağırşöl, Korkut Bozkurt; İstanbul, Muğla, Türkiye
- 274 Deneysel Testis Torsiyonunda İrisin ve Visfatin’in Tanısal Değeri**
Fatma Saraç, Selman Yeniocak, Sevgi Büyükbeye Sarsu, Esmâ Yüçetaş, Vakur Olgaç, Mehmet Toptaş, Macit Koldaş; İstanbul, Gaziantep, Türkiye
- 280 Çocukluk Çağında İdiyopatik Nefrotik Sendrom: İki Yüz Seksen Dokuz Hastanın Retrospektif Analizi**
Kenan Yılmaz, Ruhan Düşünsel, İsmail Dursun, Sibel Yel, Zübeyde Gündüz, Hakan Poyrazoğlu; Şanlıurfa, Kayseri, Türkiye
- 286 Çocuk ve Ergenlerde Serum Trigliserid Yüksek-yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranının İnsülin Direnci ve Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanısal Değeri**
Ala Üstüyal, Funda Kökeli, Nilgün Selçuk Duru, Murat Esvli; İstanbul, Türkiye
- 292 Boğaz Dışı Klinik Örneklerden İzole Edilen Streptokok Suşları ve Oluşturdukları Enfeksiyonların Özellikleri**
Fatma Ünlü, Onur Özgenç, Alpay Arı, Seher Ayten Coşkuner, Meltem Avcı; Van, İzmir, Türkiye
- 299 Sigaranın Trombosit Sayısı, Ortalama Trombosit Hacmi ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkileri: Bir Olgu Kontrol Çalışması**
Ruhuşen Kutlu, Nur Demirbaş; Konya, Türkiye
- 306 Primer Monosemptomatik Enürezis Nokturna Tanılı Çocuklarda Obezite Sıklığının ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi**
Gamze Sarıkaya Uzan, Bağdadgöl Yavaş Aksu, Muhammed Mustafa Uzan, Murat Esvli; Uşak, İstanbul, Türkiye
- 311 Kliniğimizde Yapılan Laparoskopik Histerektomilerin Değerlendirilmesi**
Murat Ekmez, Cem Dane, Ayşe Akgüneş, Fırat Ekmez, Pınar Göksedef, Derya Sivri Aydın, Lale Bakır, Şule İnce, Erdal Yücel; İstanbul, Hakkari, Türkiye

Olgu Sunumları

- 315 Kontrolsüz Warfarin Kullanımına Bağlı Akut Karın Kliniği: Spontan İntra-abdominal Kanama**
Fatih Dal, Hasan Ökmen, Turgay Erginel, Meltem Küçük Yılmaz, Önder Akkuş, Serkan Sarı; İstanbul, Türkiye
- 319 Acil Tromboembolektominin Bir Komplikasyonu Olarak Peroneal Psödoanevrizma ve Koil Embolizasyon ile Tedavisi**
Kevser Tural, Tezcan Bozkurt, Aykut Uyanık, Ufuk Türkmen, Zeynep Bilgi, İlknur Bahar; Kars, Manisa, Denizli, Ankara, Türkiye
- 322 Sternoklaviküler Artrit Eşlik Ettiği Nörobruselloz: Olgu Sunumu**
Hatice Köse, Fatih Temoçin, Serap Temoçin; Yozgat, Türkiye
- 325 Behçet Hastası Gebeye Uygulanan Spinal Anestezi Eşliğinde Anestezik Yaklaşımın Değerlendirilmesi: Olgu Sunumu**
Sermin Karaarslan, Cem Ece, Hakan Aygün, Selin Aksoy Toklu; İzmir, Türkiye
- 328 Opere Sprengel Deformitesinin (Doğuştan Yüksek Skapula) Rehabilitasyon Sonuçları: Olgu Sunumu**
Senem Şaş, Zeynep Karakuzu Güngör, Hatice Rana Erdem, Figen Tuncay; Kırşehir, Türkiye

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki



Contents

Review

- 248 Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome: Epidemiological Changes in the World and Turkey**
Gönül Şengöz, Filiz Pehlivanoğlu; İstanbul, Turkey

Original Articles

- 254 Effect of Multivisceral Resection on Health Status and Survival of Patients with Locally Advanced Gastric Cancer**
Serhan Derici, Koray Atilla, Sülen Sarıoğlu, Seymen Bora; İzmir, Turkey
- 261 The Relationship Between Vitamin D Levels and Receptor Activator of Nuclear Factor Ligand in Hashimoto's Thyroiditis**
Hakan Yavuzer, Selver Işık, Mahir Cengiz, İbrahim Murat Bolayırılı, Alper Döventaş, Deniz Suna Erdinçler; İstanbul, Turkey
- 269 Non-melanoma Skin Cancers Reported at a Secondary Care Institution in Milas**
Şenay Ağırçöl, Korkut Bozkurt; İstanbul, Muğla, Turkey
- 274 The Diagnostic Value of Irisin and Vistatin in Experimental Testicular Torsion**
Fatma Saraç, Selman Yeniocak, Sevgi Büyükbeye Sarsu, Esmâ Yüçetaş, Vakur Olgaç, Mehmet Toptaş, Macit Koldaş; İstanbul, Gaziantep, Turkey
- 280 Idiopathic Nephrotic Syndrome in Childhood: A Retrospective Analysis of Two Hundred and Eighty Nine Patients**
Kenan Yılmaz, Ruhan Düşünsel, İsmail Dursun, Sibel Yel, Zübeyde Gündüz, Hakan Poyrazoğlu; Şanlıurfa, Kayseri, Turkey
- 286 Association of Serum Triglyceride-to-High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Insulin Resistance and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents**
Ala Üstüoğlu, Funda Kökeli, Nilgün Selçuk Duru, Murat Erel; İstanbul, Turkey
- 292 Characteristics of Streptococcus Strains Isolated From Clinical Specimens Other Than Throat Culture and Characteristics of Streptococcal Infections**
Fatma Ünlü, Onur Özgenç, Alpay Arı, Seher Ayten Coşkuner, Meltem Avcı; Van, İzmir, Turkey
- 299 The Effects of Smoking on Platelet Count, Mean Platelet Volume and Cardiovascular Risk Factors: A Case-control Study**
Ruhuşen Kutlu, Nur Demirbaş; Konya, Turkey
- 306 Evaluation of the Frequency of Obesity and Demographic Characteristics of Children with Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis**
Gamze Sarıkaya Uzan, Bağdadgöl Yavaş Aksu, Muhammed Mustafa Uzan, Murat Erel; Uşak, İstanbul, Turkey
- 311 The Evaluation of Laparoscopic Hysterectomies in Our Clinic**
Murat Ekmez, Cem Dane, Ayşe Akgüneş, Fırat Ekmez, Pınar Göksedef, Derya Sivri Aydın, Lale Bakır, Şule İnce, Erdal Yücel; İstanbul, Hakkari, Turkey

Case Reports

- 315 Acute Abdomen Due to Uncontrolled Use of Warfarin: Spontaneous Intra-abdominal**
Fatih Dal, Hasan Ökmen, Turgay Erginel, Meltem Küçük Yılmaz, Önder Akkuş, Serkan Sarı; İstanbul, Turkey
- 319 Peroneal Pseudoaneurysm as a Complication of Emergency Thromboembolotomy and Treatment with Coil Embolisation**
Kevser Tural, Tezcan Bozkurt, Aykut Uyanık, Ufuk Türkmen, Zeynep Bilgi, İlknur Bahar; Kars, Manisa, Denizli, Ankara, Turkey
- 322 Neurobrucellosis Accompanied by Sternoclavicular Arthritis: A Case Report**
Hatice Köse, Fatih Temoçin, Serap Temoçin; Yozgat, Turkey
- 325 The Evaluation of Anesthesiological Approach Accompanying Spinal Anesthesia Applied in a Pregnant Woman with Behçet Disease: A Case Report**
Sermin Karaarslan, Cem Ece, Hakan Aygün, Selin Aksoy Toklu; İzmir, Turkey
- 328 Rehabilitation Outcomes of Operated Sprengel Deformity (Congenital High Scapula): A Case Report**
Senem Şaş, Zeynep Karakuzu Güngör, Hatice Rana Erdem, Figen Tuncay; Kırşehir, Turkey



İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü/Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu: Dünyada ve Türkiye’de Epidemiyolojik değişimler

Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome: Epidemiological Changes in the World and Turkey

Gönül Şengöz, Filiz Pehlivanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü/Edinsel İmmün Yetmezlik sendromu tüm dünyayı etkileyen bir pandemi halinde yayılmıştır. Hastalığa ait özellikler ve virüsün yapısı, hastalığın ve salgının kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu hastalık; son yıllarda geliştirilen antiretroviral ilaçlarla tedavi edilebilir, kronik hastalık olarak sınıflanmaktadır. Ülkelerin, hastalığın bulaşması açısından epidemiyolojik olarak nüfus özelliklerini takip etmeleri önemlidir. Ayrımcılık nedeniyle hastaların tedaviye ulaşamıyor olması hastalığın yayılımındaki en önemli etkenlerden biridir. Korunma yolları her grup için ayrı yönetilmeli, eğitim ve hassas gruplara yönelik tarama programları uygulanmalıdır. Hedef; hastaların %90 tanı alması, %90 tedavi edilmesi ve %90 hastada viral baskılanmanın devamlılığının sağlanmasıdır.

Anahtar Sözcükler: İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü/Edinsel İmmün Yetmezlik sendromu, epidemiyoloji, ayrımcılık

Abstract

Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency syndrome pandemic has spread and affected the whole world. The features of the disease and the structure of the virus make it difficult to control the disease and epidemic. This disease, classified as a chronic disease, can be treated with antiretroviral drugs developed in recent years. It is important that countries follow population characteristics for disease epidemiology in terms of disease transmission. The fact that patients cannot reach treatment due to discrimination is one of the most important factors in the spread of the disease. Means of protection should be managed separately for each group, and education and screening programs should be implemented for vulnerable groups. The target is that 90% of patients are diagnosed, 90% are treated and viral suppression is maintained in 90% of patients.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency syndrome, epidemiology, stigma

Giriş

Salgın hastalıklar bilgisi, insanlık tarihi kadar eskidir ve her yeni salgın birçok bilginin birikmesini sağlamıştır. Yirminci yüzyılın son çeyreğinde ortaya çıkan Edinsel İmmün Yetmezlik sendromu [Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS)] ise insanlık tarihi boyunca biriken bilginin belki de ikiye katlanmasına, immünolojide çığır açan gelişmelere neden olmuştur. İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü [Human Immunodeficiency Virus (HIV)] ile oluşan bu kronik enfeksiyon; insanlık tarihinde kaydedilmiş şimdiki kadar yaşanan en yıkıcı pandemilerden biridir ve

80 milyon insana bulaşmış, 40 milyonunun ölmesine neden olmuştur. Hastalığın özel karakteri ve sahip olduğu sosyal etkilenimler, nedensellik bağlamında eğitim ve ayrımcılık-stigma bağlamında da sosyal araştırmalara yol açmış ve sonuçta hastalıkta gerileme, tedavide ilerleme ve hastalığın epidemiyolojik karakterinde değişiklik ortaya çıkmıştır. Tüm bunlar bir salgının yönetilebilirliğini göstermesi açısından da son derece önemlidir.

Sporadi, endemi, epidemik ve pandemi kavramlarından sonra ortaya atılan sindemi, isim olarak "bir toplumda hastalık yükünün aşırı artmasına yol açan, birbiriyle sinerjistik olarak etkileşen iki ya da daha fazla hastalığı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gönül Şengöz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 212 529 44 00/1698 E-mail: gonulsengoz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1950-7288

Geliş Tarihi/Received: 23 Kasım 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 8 Aralık 2017

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

ya da durumu” tanımlamaktadır. Bu terim ilk olarak 1992’de antropolog Merrill Singer tarafından ABD’de kentli kadınlar arasında görülen madde bağımlılığı, şiddet ve AIDS gibi sağlık problemleri arasındaki ayrılmaz ve birbirini güçlendiren bağlantıları ifade etmek için türetilmiştir. Hastalığın bilindiği 35 yıl içinde, HIV/AIDS’nin fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkisinin, belli davranış modellerine sahip insan topluluklarında ani yayılmasının, bilinen epidemiyolojik terimler kullanılarak açıklanması mümkün olmamıştır. Günümüzde HIV/AIDS; söz konusu hastalıklar ya da durumlar ve aralarındaki sinerjistik bağlantılarla bir sindemi modeli olarak kabul edilmekte ve hastalığın ve yayılımının kontrolünün çok faktörlü olduğu konusunda oluşan fikir birliği yol gösterici olmaktadır (1-4).

İlk olarak 1981 yılında tanımlanan AIDS, tüm dünyada bir pandemi halini almış ve önce bazı risk gruplarında sık görülürken daha sonra epidemiyolojik karakterinde değişiklikler olmuştur. Hastalık epidemiyolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı [The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)] tarafından tüm dünyada izlenmektedir. UNAIDS, 2030 yılına kadar AIDS salgınını sona erdirmeye konusundaki hedefe ulaşmaya çalışan küresel çabayı katalize etmektedir (5,6). UNAIDS’nin 2020 için hedefi “90-90-90” olarak tanımlanmaktadır (%90’lık kesimin durumundan haberdar olması, %90’ın antiretroviral tedavi alması ve %90’ında virüs baskılanmasının sağlanması).

Tarihçe

Epidemiyolojik olarak süreyans sistemlerinde biriken bilgilere bağlı olarak ortaya konulan belki de ilk enfeksiyon hastalığı tanılarında biri ile 20. yüzyılın son çeyreğinde karşılaşıldı. ABD’de Hastalık Kontrol Merkezine [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] 1981 yılında bildirilen genç erkek homoseksüel hastalardaki PCP pnömonisi ve Kaposi sarkomu olguları ve bu hastalarda gelişen immün yetmezlik durumu dikkatleri konu üzerine çekti. Yapılan çalışmalarla hastalığın cinsel yolla ve damar içi uyuşturucu kullanımıyla bulaşan bir hastalık olduğu, vertikal yolla bebeklere geçtiği ve belirgin olarak bağışıklık sisteminin yıkıldığı ve fırsatçı enfeksiyonların gözleendiği saptandı. 1985 yılında transfüzyonla bulaşı önlemek için tüm kan ve kan ürünlerinin taranması konusunda karar açıklandı. Hastalığın etkeni saptandıktan sonra çalışmalar tedaviye ve korunmaya yönelik olarak sürdürüldü. Bulaşma yollarının biliniyor olması korunmada yeterli olamadı, çünkü tanı testlerinin yetersizliği, toplumdaki ayrımcılık ve risk altındaki grupların ulaşılabilir olmaması hastalığın ilk tanımlandığı gruplarda hızla artışına neden oldu. Geliştirilen tedaviler ve ilaçların yan etkileri nedeniyle hastaların tedavilerinde güçlükler yaşanırken korunma için geliştirilen aşıların hiçbiri istenen sonucu vermedi.

Bu aşamada tekrar bulaşma yolları ve korunma, öncelikli hedef haline geldi (7,8). 2000’li yıllarda kullanıma sunulan antiretroviral ilaçlar (ART) bir devrim niteliğindedir ve hastalığın tanı, tedavi ve bulaşmasında pek çok kuralın yeniden yazılmasına, tüm rehberlerin yeniden gözden geçirilmesine neden olmuştur.

Epidemiyoloji

HIV/AIDS salgını, tanımlanmasının 35. yılındadır ve her ülkeye ulaşmıştır. Günümüzde HIV/AIDS hastalığı Sahra altı Afrika’da birinci, dünyada ise dördüncü ölüm nedeni olarak bildirilmektedir. Hastalığın bulaş yollarından kaynaklanan yapısı ülkeler hatta şehirler arasında bile çok büyük farklılıklar oluşmasına neden olmaktadır. Dünyadaki HIV ile enfekte popülasyonun çoğu Sahra altı Afrika’da yaşamaktadır. 2000’li yıllarda geliştirilen yüksek etkili ART dünyadaki HIV epidemisinde ters dönüşe neden olmuştur. DSÖ 2014 yılından itibaren hastalığı kronik hastalıklar kategorisinde değerlendirmeye başlamıştır. Ülkemiz hastalığın ilk tanımlandığı yıllardan bu yana düşük prevalansı ile dikkat çekmektedir. Ancak 2010 yılından sonra olgu sayılarında görülen artış kadar hastalığın daha genç yaş gruplarına kayması, erkeklerde daha sık rastlanması ve bazı davranış modellerine sahip gruplarda kümelenmesi nedeniyle bazı epidemiyolojik değişimler olduğu düşünülmektedir (9).

DSÖ 2017 raporlarına göre global HIV/AIDS epidemisine ait rakamlar şu şekildedir: 2016 yılı itibarı ile dünyada 36,7 milyon HIV/AIDS ile yaşayan hasta [People live with HIV/AIDS (PLHA)-HIV/AIDS ile yaşayanlar] olduğu tahmin edilmektedir. Bu olguların dünyadaki coğrafi dağılımlarına bakılacak olursa 25,6 milyonu Afrika’da, 3,3 milyonu Amerika’da, 2,4 milyonu Avrupa’da, 3,5 milyonu güneydoğu Asya’da, 360,000’i doğu Akdeniz’de ve 1,5 milyonu da batı Pasifik’te yaşamaktadır. Bu olguların 34,5 milyonu erişkin ve 2,1 milyonu 15 yaş altı çocuklardan oluşmaktadır. Olguların 17,8 milyonu kadın, 16,7 milyonu erkektir.

2016 yılındaki yeni olgu sayısı 1,8 milyondur. Bu olguların 1,2 milyonu Afrika’dan bildirilmiştir. İki yüz on bin olgu ise Avrupa bölgesinden bildirilmiştir. Global olarak bakıldığında enfekte olmayan her 1000 nüfusa karşılık 0,26 olgu görülürken bu oran Afrika’da hala 1,24 düzeyindedir. Yeni olguların 1,7 milyonu erişkin ve 160,000 kadarı da 15 yaş altı çocuklardan oluşmaktadır. 2016 yılında bir milyon kişi HIV/AIDS nedeniyle kaybedilmiştir. Kaybedilen olguların 890 bini erişkin, 120,000 olgu ise 15 yaş altı çocuklardır. Ölen olgulara bakacak olursak 720,000 olgu Afrika’da, 49,000 olgu Avrupa’da kaybedilmiştir.

Yıllar içindeki gelişim incelendiğinde 2000 yılında üç milyon olan yeni enfeksiyon sayısı dünyada saptanan en yüksek rakamdır. Aynı şekilde 2005 yılında saptanan 1,9

milyon ölüm oranı da en yüksek tepe noktası olmuştur. Sahra altı Afrika bölgesinde HIV/AIDS'e yönelik alınan tedbirler ve hastaların ilaca ulaşmalarının sağlanması ve anne çocuk iletiminin engellenmesi ile 2000 yılı ile 2015 yılı arasında beklenen ortalama yaşam süresi on yıldan daha fazla artmıştır. ART alan hasta oranlarına bakacak olursak 2016 yılında olguların %53'ü (19,5 milyon olgu) tedaviye ulaşmıştır. 2017 Temmuz itibarı ile bu sayı 20,9 milyondur ve giderek artmaktadır. Bu oran global olarak bakıldığında 2000 yılından başlayarak beş yıllık dönemlerde sırasıyla %2, %7, %23 ve %47 olmuştur. 2016 yılı itibarı ile ilaç alan kadın oranı %60, erkek ise %45'tir. Erkeklerin daha fazla ilaca ulaştıkları iki bölge Amerika ve Avrupa'dır (sırasıyla %66-64 ve %48-41). En yoğun hasta popülasyonuna sahip olan Afrika'da 2000 yılında ART'ye ulaşım %1 oranında iken 2010 yılında %21 ve 2016'da %54 olarak gerçekleşmiştir. Bu oranlar Avrupa için sırasıyla %20, %34 ve %46'dır.

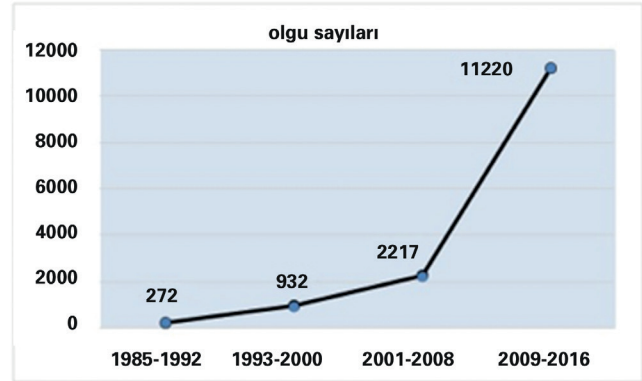
DSÖ'nün gelecek için öngörüsü artık kaskadın yönünün değiştiği ve aşağı doğru döndüğü şeklindedir. Bu nedenle 2030 yılında öngörülen yeni olgu sayısı 200,000'den azdır. Beklenen ölüm ise 400,000'den azdır. Otuz üç milyon kişinin ART alması öngörülmektedir. UNAIDS hedeflerine göre değerlendirilecek olursa; HIV/AIDS ile yaşayanlar 36,7 milyon kişidir ve %90 test yaptırıp farkındalık sağlanması gereken kişi sayısı 33 milyondur (gerçekleşen sayı 25,5 milyon-açık 7,5 milyon), %90 tedavi altında olması gereken hasta sayısı 29,7 milyondur (gerçekleşen sayı 19,5 milyon-açık 10,2 milyon), %90 viral baskılanma sağlanması gereken hasta oranı 26,7 milyon (gerçekleşen sayı 16 milyon-açık 10,7 milyon) olmalıdır. 2020 yılı için tedavi alması öngörülen hasta hedefi 30 milyon PLHA'dır (10).

Ülkemiz tarih boyunca çeşitli insan hareketlerine ev sahipliği yapmıştır. Yeni hastalıklar ya da eski hastalıkların yeniden ortaya çıkışları bu hareketlilikle ilişkilendirilmiştir. Ülkemizde HIV/AIDS, bildirimi zorunlu bir hastalıktır ve 1985 yılından 31 Aralık 2016 tarihine kadar 13,158 HIV pozitifliği ve 1,537 AIDS olgusu saptanmıştır. Olguların %78'i erkektir ve %15'i yabancı uyrukludur. En fazla 25-34 yaş grubunda saptanmıştır. Bulaş yolu olguların yarısında bilinmemektedir. Cinsel yolla bulaştığı bildirilen olguların 2/3'ünün bulaşma yolu heteroseksüel ilişkidir (11). 2016 yılı içinde 2,573 olgu doğrulanmış ve tanı almıştır. Bildirimi yapılan olguların %85'i erkektir ve 25-29 yaş grubu daha fazla sayıda bildirilmiştir (11).

Ülkemizdeki gidiş incelendiğinde ilk on yılda çift rakamlı sayılarla bildirilen olgu sayıları, 1995 yılından sonra yüzlerle, 2012'den sonra binlerle ifade edilen rakamlara çıkmıştır (Grafik 1). Özellikle olguların erkek cinsiyetteki hakimiyeti daha da artmış ve daha genç yaş grubuna kaymıştır. Bildirilen hastalarda bulaşma yollarında yıllar içinde farklılıklar oluşmuştur (Tablo 1) (11).

Son yıllarda hastalık yükünün en yüksek olduğu Sahra altı Afrika'da HIV enfeksiyonu olgularının sayısı azalırken (%33 oranında) Doğu Avrupa, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Orta Asya'da [Middle East and North Africa (MENA)] HIV salgınının devam ettiğinden, prevalansın düşük olduğu ülkelerde epidemiyolojinin takibi ve riskli gruplara yönelik müdahalelerin grubu etkileyecek yapıda olması gerektiğinden bahsedilmektedir. Yeni enfeksiyonların oranı 2005 ile 2014 yılları arasında Orta Avrupa'da %115 artmıştır ve özellikle üç ülkenin bu artışa belirgin katkısı görülmüştür (Polonya, Türkiye ve Romanya) (12). MENA olarak tanımlanan bölgede ise 24 farklı gelir ve gelişmişlik düzeyine sahip, siyasi olarak labilesitesi olan ülke ya da bölge yer almaktadır. Bu ülkelerdeki genç nüfus (15-49 yaş) dünya genç nüfusunun %10'unu oluşturmaktadır. Bu demografik, sosyal ve siyasal eğilimler, bölgenin birçok halk sağlığı sorununu etkileyen faktörlerdir. MENA'da 2001'den bu yana, yeni tanımlanan HIV enfeksiyonlarında %31'lik artış saptanmıştır. Bu artışın bir kısmı hastalığa yönelik farkındalığın artışı ve daha çok test istenmesi ile ilişkilendirilmiş olsa da bu ülkeler arasındaki nüfus hareketliliği ve yer değiştirme kalabalık, sağlıksız yaşam koşulları, işsizlik ve hastalıklarda artışa neden olabilmektedir (13).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda tanı için test isteği genellikle diğer tıbbi araştırmalar sırasında yapılan testler



Grafik 1. Sekiz yıllık dört dönem halinde 1985-2016 olgu sayıları (11)

Bulaş yolu	1985-2016 %	2016 yılı %
Heteroseksüel cinsel ilişki	35,9	26,5
Homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki	13,4	16,6
Anneden bebeğe geçiş	1,0	0,5
Damar içi madde bağımlılığı	1,1	0,3
Bilinmeyen	47,7	55,7
Toplam olgu sayısı	13,158	2,470

ile en sık karşımıza çıkmaktadır. Kan ve organ bağışında HIV/AIDS testleri zorunludur. Ayrıca evlilik öncesi tarama testleri de istenmektedir. Yirmi dört merkezden 693 hastanın (561 erkek, 132 kadın) dahil edildiği bir çalışmada HIV testi en sık diğer hastalıklar için teşhis sırasında istenen testlerle saptanmıştır. Bu çalışmada tanı ile tedavi arasındaki en uzun süre 11 ay olarak bulunmuştur (14). Başka bir çalışmada tarama testleri ile 829 hastadan %62,6'sının teşhis edildiğini bildirmiştir (15).

Bazı özel gruplar (erkek erkeğe seks yapanlar, seks işçileri, damar içi uyuşturucu kullananlar, transseksüeller ve mahkumlar) genel popülasyona göre HIV'den, 10-50 kat daha fazla etkilenmektedir. Sargin ve Goktaş (16), eşcinsel erkeklerde HIV prevalansını %12,7 olarak belirlemiştir. Düşük prevalanslı bölgelerde HIV enfeksiyonu için yüksek riskli olan gruplar, tanı ve tedavide öncelikli hedef popülasyonu oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, gerçekleşen tüm ilerlemelere rağmen, HIV/AIDS, halen kür yapıcı tedavisi olmayan bir hastalıktır, bu nedenle de salgını önlemede en önemli müdahale bulaşın engellenmesidir. Hastalığın genç erkek nüfusta en sık görüldüğü gerçeği, hastalık konusu ve önlenmesi konusundaki yeterli ve doğru bilgi ve eğitimin önemini göstermektedir (17-19).

Viroloji ve Direnç Yönetimi

HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki genotip, HIV-1'e ait dört alt grup (M, N, O ve P) tanımlanmıştır. HIV popülasyon döngüsünün hızlı olması ve virüsün çok yüksek hatalı replikasyon oranı değişken HIV popülasyonlarının oluşumuna yol açmaktadır. HIV'in genetik değişkenliği, enfeksiyonun tanısından başlayıp tedaviye direnç oluşumuna kadar enfeksiyonun yönetimini pek çok aşamada zorlaştırmaktadır. Bulaşmada ve hastalığın progresyonunda HIV alt tipleri arasında farklılıklar olduğu belirtilmektedir (20-22).

Tanı

HIV enfeksiyonunun hızlı, doğru ve erken tanısı AIDS kontrolünde anahtar rol oynamaktadır. HIV/AIDS'in önlenmesi; erken tanı, uygun tedavi ve plazma viral yükü baskılanmasının devamlılığı ile olasıdır. Tanı algoritmalarında tedavi başlanması için geçecek sürenin kısaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Tedavinin erken başlanması ve viral baskılanma ile hem bulaşma, hem de morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilmektedir. UNAIDS'nin "90-90-90" hedeflerine ulaşılması (%90'lık kesimin durumundan haberdar olması, %90'ın antiretroviral tedavi alması ve %90'ında virüs baskılanması) ancak tanı basamağı sağlanırsa gerçekçi bir hedef olacaktır. Bu nedenle erken tanıya olanak sağlayacak daha uygun hasta başı test teknolojilerinin geliştirilmesi için çalışmalar sürdürülmektedir (23). Hastalığın tanısında altın standarda

ulaşma çabaları değişik algoritmaların gündeme gelmesine neden olmuştur. Hastalığın tanısı, özellikle çocuklarda çeşitli güçlükleri barındırmaktadır. Tedavi algoritmalarında yer alan testlerin duyarlılık ve özgüllükleri kadar sonuç verme süresi de artık hastalığın tedavisi ve bulaşmanın azalmasında viral baskılanmanın önemi nedeniyle ön plana geçmektedir. Uluslararası kuruluşlar özellikle anne çocuk geçişinin engellenmesi konusunda, hem tanı hem de anne ve çocuğun antiretroviral tedaviye ulaşabilmesi konusunda çalışmalar yürütmektedir.

Eğitim ve hassas gruplara yönelik tarama ve ilk başvuru kliniklerine ulaşılabilirlik sağlanması erken tanıda çok önemlidir. Ülkemizde hastalara nasıl tanı konduğu incelendiğinde; evlilik öncesi tarama testleri, cerrahi öncesi tarama testleri ve diğer taramalar ilk sıralarda yer almaktadır. Hastaların özellikle test öncesi ve sonrası danışmanlık almaları son derece önemli ve hastaların tedaviye ulaşmalarını kolaylaştırıcı bir faktördür (16,17).

Tedavi

Hastalığın izlemi sırasında yeni tanımlamalar ortaya atılmıştır; bunlar arasında hastalığın geçerli tedavisini tanımlayan antiretroviral tedavi, hastalığın kür yapan bir tedavisinin olmayıp ömür boyu baskılama tedavisini tanımlayan PLHA, hastalığa ait en güncel tanımlamalardır.

Günümüzde HIV enfeksiyonu, laboratuvar testlerindeki ilerlemeler sayesinde, tanısının erken konması, düzenli takipler ve ART uygulamaları ile kronik hastalık haline gelmiştir. Geçen süre içerisinde daha etkili, kullanımı daha kolay, yan etkileri daha az ve genetik bariyeri daha yüksek yeni ART seçenekleri oluşturulmuştur. Hastalara ilk tanı aldıklarında artık CD4 sayısından bağımsız olarak antiretroviral tedavi başlanmakta ve ömür boyu sürdürülmesi hedeflenmektedir. Bugünkü uygulama ile; hastaların ilk tanılandıklarında başlanan tedavi ile hem viral baskılanma sağlanarak tedavi edilmeleri hem de bulaştırıcılığın azaltılması hedeflenmektedir. Mevcut tedavi seçenekleri; hem kullanımı kolay tek tabletleri hem de önceki formlara göre daha az istenmeyen etki gösteren ilaçları kapsamaktadır. Hastalarda ART seçimi yapılırken birçok faktör göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmeli ve en uygun rejim seçilmelidir.

HIV/AIDS ile yaşayan kişilerde tedaviye bağlı olarak ölümler azalmış ve hastalar viral baskılanmanın devamlılığı sayesinde daha ileri yaşlara ulaşmışlardır. Ancak hastalarda normal popülasyona göre daha fazla kardiyak hastalık riski vardır. Bu durum hastalığın kendine bağlı nedenler kadar ilaçların istenmeyen etkileri ile de ilgilidir (24).

Hastaların takibinde en önemli parametre hastaların tedaviye uyumudur. Takip ile direnç ya da diğer yan etkiler ortaya konmalı ve hasta yönetimi uzun soluklu olmalıdır. İlaç direnci ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar ülkemizde de

yapılmaktadır. Özellikle ilaç gruplarında ortaya çıkan direnç oranları ampirik tedaviyi belirlemede önemlidir. Hastaların çevre ülkelerle ilişkili olabildiği bu hastalıkta o ülkelere ait direnç modelleri de zaman zaman dikkat çekici boyutlara ulaşabilmektedir (20,22). HIV enfeksiyonu; multi disiplinler yaklaşım, erken tanı, düzenli izlem ve anti retroviral tedavi ile günümüzde yönetilebilir kronik bir enfeksiyondur. Yaşam kalitesini arttırmak, HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak temel hedeftir. Hastaların tedavisinde ART seçimi yapılırken birçok faktör göz önünde bulundurulmalı, tedavi bireyselleştirilmeli ve en uygun rejim seçilmelidir.

Korunma

Korunmada; eğitim -tek eşlilik, kondom kullanımı, riskli davranış modellerinin bilinmesi, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunma-, tanı algoritmaları, temas öncesi ve sonrası profilaksi, hastaların viral yüklerinin devamlı negatif olarak kalması, anne-çocuk iletiminin engellenmesi, sağlık çalışanlarının korunması başlıkları gündemdedir (25). DSÖ; ülkeler tarafından HIV enfeksiyonu için yapılacak sürveyansta biyolojik sürveyansa ek olarak davranışsal sürveyansın da yapılarak riskli grupların belirlenmesi ve risk taşıyan temel davranış modellerinin saptanmasını önermektedir. Bu bilgiler eğitim modellerinde temel oluşturmak açısından önem taşımaktadır. Hastalıktan korunma için eğitimler farklı gruplara yönelik yürütülmelidir. Her ülkede incinebilir gruplar farklıdır, bu nedenle lokal olarak hastalığa hassas topluluklarda çalışma yapılmalıdır. Ülke içi insan hareketliliği gözden kaçırılmamalı ve hastalıkla erken cinsel hayata bağlı olarak karşılaşabilecek genç erişkinlerin eğitimi ve korunması birinci öncelikli olmalıdır (26).

Sağlık personeli, hastalara ait kan ve vücut sıvıları ile temas etmeden standart önlemleri alması gerekliliği konusunda eğitilmiş olmalıdır. Sağlık çalışanlarına mesleki maruziyet durumunda hemen profilaksi başlanmalıdır.

HIV ile enfekte gebelerde ise, hamilelik ve doğum sırasında ART kullanımı yoluyla annedeki viral yükün baskılanmasının sağlanması perinatal bulaşın önlenmesinin en önemli yoludur. Çocuğa bulaşta risk faktörleri, annenin viral yükü, CD4 hücre sayısı, membran rüptür zamanının dört saatten uzun olması, invazif obstetrik girişimler ve doğum şekli olarak saptanmıştır. Vertikal HIV enfeksiyonu bulaş oranı; annede viral baskılanma sağlandığında %1'den daha az oranlara inmektedir (27). "Global Plan" anne çocuk iletiminin kesilmesine ve sağlıklı nesiller konusuna çok önem vermektedir. Bu konuda risk altındaki ülkelerle sürdürülen yoğun çalışmalarla kadınların hamilelikleri boyunca ART almalarının sağlanması, gebelerin taranması, yeterli tıbbi bakıma ulaşabilme ve destek ve çocukların gerekli şekilde izlemi konuları gündemdedir. 2009 ile 2015 arasında yapılan çalışmalar ile Sahra altı Afrika'daki 21 öncelikli

ülkede çocuklar arasında yeni HIV enfeksiyonlarında %60 azalma sağlanmış, AIDS'e bağlı pediatrik mortalite %62 oranında azaltılmıştır. Bu ülkelerdeki gebelerin ART alma oranı %36'dan %80'e yükselmiş ve üreme çağındaki kadınlar arasında AIDS'ye bağlı ölümler %43 oranında azalırken anne-çocuk iletim oranını %22,4'den %8,9'a düşürülmüştür. ART'lere erişimi olan çocuk sayısı üç katına yükselmiş, 2009'da bu ülkelerde 15 yaşın altındaki HIV ile yaşayan çocukların %15'i ART alırken 2015 yılında %51'i ART almıştır (28).

ART kullanımı kişinin virüsü başkalarına bulaştırmasını önlemede etkili bulunmuştur. Temas sonrası profilaksi, bugüne kadar sadece sağlık çalışanları ve HIV pozitif olduğu bilinen bireylerle temas sonrasında uygulanırken yeni bir kavram olarak temas öncesi profilaksi gündemde yer almaya başlamıştır.

Günümüzde HIV/AIDS, yeni nesil antiviral ilaçlarla yaşam boyu ilaç kullanımını gerektiren kronik bir hastalığa dönüşmüştür. Ancak HIV/AIDS için hala kür yapıcı bir tedavinin olmaması, korunma için aşının bulunmaması ve yaşanan HIV/AIDS'li hasta popülasyonunda normal nüfusa göre daha fazla metabolik bozulmaların olması tedavide daha alınacak yollar olduğunun göstergesidir. Bu hastalıkta ilk günlerdeki "ölümcül ve tedavi edilemez" tanımlaması kadar "kronik bir hastalık" tanımlaması da toplumda hastalığın yönetimine zarar verebilir (29).

Sonuç

Son yüzyılın en ölümcül on salgını incelendiğinde bunlar arasında HIV/AIDS de yer almaktadır. Hastalığın ilk tanımlandığı yıllarda; ayrımcılık, sosyal sorunlar ve tedaviye hastaların ulaşabilmesi ile ilgilenirken artık hastalığın kontrolü ve eradikasyonu üzerine çalışmalar başlamıştır. HIV/AIDS salgınının kontrol edilebilir, HIV enfeksiyonunun önlenilebilir olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Dünyanın pek çok ülkesinde eğilim, salgının gerilediği yönündedir. Ülkemizde düşük prevalans nedeniyle hasta sayısı yüksek olmasa da son beş yılda yıllık olgu sayıları büyük artışlar göstermiştir. Bu nedenle hastalığın kontrolü hedefine ulaşmak için ülke epidemiyolojisinin çok iyi bilinmesi, hastalığın global dünyadaki grift dağılımı nedeniyle moleküler epidemiyolojinin ve direncin takibi, riskli grupların tanı testlerine ayrımcılığa uğramadan ulaşabilmesi (ayrımcılığa uğrama korkusu tanı ve tedavi sürecini olumsuz etkilemektedir), tedavi ve takibin devamlılığının sağlanması, ama en öncelikli olarak risk altındaki insan gruplarına ve tüm topluma bulaşma yolları ve korunma ile ilgili eğitim olanakları sağlanması gereklidir (30). Dünya ölçeğinde paylaşılan deneyimler, uluslararası kuruluşların yoğun çabaları ile etken, hastalığın özellikleri, tedavi ve korunma yolları bilinmektedir. Sosyo-ekonomik yaşam düzeyi, sosyal ve nüfus hareketlilikleri hastalığın

yayılımında rol oynamaktadır (31). Tüm taraflar arasındaki sürekli işbirliği; HIV/AIDS'e karşı bugüne kadar kaydedilen ilerlemelerde yaşamsal önem taşımaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Frew PM , Parker K, Vo L, et al. Socioecological factors influencing women's HIV risk in the United States: qualitative findings from the women's HIV Seroincidence study (HPTN 064). BMC Public Health 2016;16:803.
2. Külekçi G. Sindemi nedir? Kronik inflamatuvar hastalıklara yeni yaklaşım. ANKEM Derg 2012;26(Özel Sayı 2):374-9.
3. Kuhns LM, Hotton AL, Garofalo R, et al. An Index of Multiple Psychosocial, Syndemic Conditions Is Associated with Antiretroviral Medication Adherence Among HIV-Positive Youth. AIDS Patient Care and STDS 2016;30:185-92.
4. Montales MT, Chaudhury A, Beebe A, Patil S, Patil N. Hiv-Associated TB Syndemic: A Growing Clinical Challenge worldwide. Front Public Health 2015;3:281.
5. <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/globalAIDSupdate2017> Erişim: 21.11.2017
6. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf Erişim: 21.11.2017
7. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:250-2.
8. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:305-8.
9. Dökmetaş İ, Hamidi AA. HIV epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics 2016;9:6-11.
10. <http://www.who.int/hiv/en/> Erişim: 21.11.2017
11. <http://www.thsk.gov.tr/component/k2/353-istatistiksel-veriler/bulasici-hastaliklar-daire-baskanligi-istatistiksel-veriler.html> Erişim: 21.11.2017
12. Gökengin D, Oprea C, Uysal S, Begovac J. The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue? J Virus Erad 2016;2:156-61.
13. Gökengin D, Doroudi F, Tohme J, Collins B, Madani N. HIV/AIDS: trends in the Middle East and North Africa region. Int J Infect Dis 2016;44:66-73.
14. Dokuzoğuz B, Korten V, Gökengin D, et al. Transmission route and reasons for HIV testing among recently diagnosed HIV patients in HIV-TR cohort, 2011-2012. J Int AIDS Soc 2014;17(Suppl 3):19595.
15. Yemisen M, Aydın OA, Gunduz A, et al. Epidemiological profile of naive HIV-1/AIDS patients in Istanbul: the largest case series from Turkey. Curr HIV Res 2014;12:60-4.
16. Sargin F, Goktas S. HIV prevalence among men who have sex with men in Istanbul. Int J Infect Dis 2017;54:58-61.
17. Sargin F, Yıldız D, Aydın O, et al. Changes in HIV demographic patterns in a low prevalence population: no evidence of a shift towards men who have sex with men. Int J Infect Dis 2016;48:52-56.
18. Ertunç B, Kaya S, Koksall I. Clinico-Epidemiological Analysis of HIV/AIDS Patients. Eurasian J Med 2016;48:157-61.
19. Kıyloğlu L, Dönmez A. HIV/AIDS'e Yol Açan Riskli Cinsel Davranışla İlişkili Psikososyal ve Kültürel Etmenler. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2016;8:367-79.
20. Sayan M, Kumbasar KH, Mete B, ve ark. İstanbul'da İzole Edilen HIV-1 pol Geni Dizilerinin Moleküler Epidemiyolojik Analizi. Mikrobiyol Bul 2013;47:87-97.
21. Becerra JC, Bildstein LS, Gac JS. Recent Insights into the HIV/AIDS Pandemic. Microb Cell 2016;3:451-75.
22. Sayan M, Sargin F, Inan D, et al. HIV-1 transmitted drug resistance mutations in newly diagnosed antiretroviral-naive patients in Turkey. AIDS Res Hum Retroviruses 2016;32:26-31.
23. Aslan FG, Altındış M. HIV'in güncel tanı algoritmi ve gelişen korunma yöntemleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2017;47:47-60.
24. Korten V. Türkiye'de HIV enfeksiyonu prevalansı ve kardiyovasküler açıdan önemi. Turk Kardiyol Dern Ars 2017;45:113-7.
25. Hamilton E, Bossiky B, Ditekemena J, et al. Using the PMTCT Cascade to Accelerate Achievement of the Global Plan Goals. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;75(Suppl 1):27-35.
26. Kaya S. HIV İnfeksiyonunun Önlenmesi. Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics 2016;9:108-12.
27. Sütçü M, Somer A. Çocuklarda HIV İnfeksiyonu. Çocuk Dergisi 2016;16:53-9.
28. Haroz D, Von Zinkernagel D, Kiragu K. Development and Impact of the Global Plan. Acquir Immune Defic Syndr 2017;75:2-6.
29. Savaş N. HIV/AIDS (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü/Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu). Türkiye Klinikleri J Public Health-Special Topics 2015;1:29-36.
30. Gökengin D, Çalık Ş, Öktem P. Türkiye'de HIV'le İlgili Damgalama ve Ayrımcılığın Analizi: HIV'le Yaşayan Kişiler İçin Damgalanma Göstergesi Sonuçları. Klimik Dergisi 2017;30:15-21.
31. Gesesew HA, Tesfay Gebremedhin A, Demissie TD, Kerie MW, Sudhakar M, Mwanri L. Significant association between perceived HIV related stigma and late presentation for HIV/AIDS care in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2017;12:e0173928.



Lokal İleri Mide Kanserinde Multivisseral Rezeksiyonun Hasta Sağlığı ve Sağkalımı Üzerine Etkisi

Effect of Multivisceral Resection on Health Status and Survival of Patients with Locally Advanced Gastric Cancer

Serhan Derici, Koray Atilla, Sülen Sarıoğlu*, Seymen Bora

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Mide kanseri görülme sıklığı açısından beşinci, kanser kaynaklı ölüm açısından ise ikinci sırada yer almaktadır. Batı ülkelerinde çoğunlukla ileri evrede tanı alan mide kanser olgularında çevre organ invazyonu sık rastlanan bir durumdur. Çalışmamızda lokal ileri evredeki mide kanseri olgularında multivisseral rezeksiyonun hasta sağlığı ve sağkalımı üzerine etkilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntemler: Mide kanseri nedeniyle Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde ameliyat edilmiş 445 hastanın prospektif kayıt altına alınmış olan verileri incelendi. Laparotomi esnasında çevre organ/yapı invazyonu gösteren ya da rezeksiyon sonrası patolojik evrelemede pT4 evresinde olan toplam 164 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Yüz yirmi hastaya gastrektomi, 24 hastaya multivisseral rezeksiyon ile gastrektomi, 20 hastaya palyatif işlem yapıldığı görüldü. Hasta grupları karşılaştırıldıklarında demografik verileri, tümör yerleşimi, ameliyat öncesi kan biyokimyasal analizleri ve hemoglobin değerleri açısından farklılık saptanmazken, palyatif işlem yapılan hastaların sağkalım açısından oldukça dezavantajlı oldukları belirlendi. Multivisseral rezeksiyon grubu ile sadece gastrektomi yapılan grup arasında R0 rezeksiyon ve postoperatif komplikasyon oranları açısından farklılık saptanmadı. Multivisseral rezeksiyon yapılan hastaların sağkalımlarının palyatif işleme göre anlamlı süre uzamış olduğu belirlendi.

Sonuç: Altıdan daha az sayıda metastatik lenf nodu olan, platelet/lenfosit oranı <130, nötrofil/lenfosit oranı <2,4 saptanan, R0 rezeksiyonun mümkün olduğu olgularda multivisseral rezeksiyon, tecrübeli ellerde ek morbidite yükü oluşturmadan sağkalım sürelerinde artış sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Mide kanseri, çoklu organ rezeksiyonu, lokal ileri mide kanseri, R0 rezeksiyon, platelet lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı

Abstract

Aim: Gastric cancer is the fifth most common cancer and the second leading cause of cancer-related deaths. Adjacent organ invasion is frequently observed in cases of gastric cancer which is often diagnosed in advanced stages in the Western countries. It is aimed to evaluate the effects of gastrectomy with multivisceral resection on health status and survival of patients with locally advanced gastric cancer.

Methods: The prospectively recorded data of 445 operated patients in the General Surgery Clinic at Dokuz Eylül University due to gastric cancer were reviewed. A total of 164 patients with locally invasive tumor detected during laparotomy or those in pT4 status according to post-resection pathologic staging were included in the study.

Results: One hundred and twenty patients underwent gastrectomy, 24 patients underwent gastrectomy with multivisceral resection, and 20 patients underwent palliative procedure. The patient groups were compared for demographic data, tumor location, preoperative biochemical analysis, hemoglobin values, and survival. The patients with palliative procedures were found to be significantly disadvantaged in terms of survival. There were no differences in the rates of R0 resection and postoperative complication between multivisceral resection group and only gastrectomy group. It was determined that survival of patients with multivisceral resection was significantly longer than palliative surgery patients.

Conclusion: Multivisceral resection in patients in whom R0 resection is possible, in those with a platelet/lymphocyte ratio of <130, neutrophil/lymphocyte ratio of <2.4, and with fewer than six metastatic lymph nodes, may provide increased survival periods without additional morbidity burden in experienced hands.

Keywords: Gastric cancer, multivisceral resection, locally advanced gastric cancer, R0 resection, platelet lymphocyte ratio, neutrophil lymphocyte ratio

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Serhan Derici
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: serhan.derici@deu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2828-1452

Geliş Tarihi/Received: 11 Nisan 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 2 Mayıs 2017

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

Giriş

Mide adenokarsinomunun dünya ölçeğinde prevalansı 951.000, az gelişmiş ülkelerdeki prevalansı ise 677.000 olarak tahmin edilmektedir (1). Tanı alan olguların uzakdoğu ülkelerinden farklı olarak batı ülkelerinde çoğunlukla daha ileri aşamada ve hatta çevre yapıları invaze etmiş T4b evresinde olduğu gösterilmiştir (2). Diğer bir taraftan da mide adenokarsinomlarında uygulanacak cerrahide sağkalıma en çok katkının rezidü tümör hücrelerinin kalmadığı durumlarda sağlanabileceği (R0 rezeksiyon) bilinmektedir (3). Komşu organ/yapı invazyonunun olduğu ileri evre tümörlerde ise R0 rezeksiyon ancak multivisseral rezeksiyon ile mümkün olmaktadır. Bu çalışmada uzak organ metastazı olmayan lokal ileri tümörlü olgularda sağkalımı etkileyen faktörlerin ortaya koyulması ve R0 rezeksiyon hedeflenerek yapılmış olan multivisseral rezeksiyonun hasta sağlığı ve sağkalımı üzerine etkilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Ocak 2005 - Ekim 2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Üst Gastrointestinal Sistem Cerrahisi Birimi tarafından ameliyat edilerek verileri prospektif kayıt altına alınmış olan 445 hasta incelendi. Ameliyat öncesi tüm hastalar üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile değerlendirilmiştir. Evreleme amacıyla hastalara ameliyat öncesinde toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi incelemesi yapılmıştır. Ameliyat öncesi değerlendirmelerinde uzak organ ya da peritoneal yüzey metastazı saptanmayan ve rezeksiyon açısından engeli bulunmayan 395 hastaya küratif cerrahi uygulanmak üzere laparotomi yapılması planlanmıştır. Laparotomi esnasında çevre organ/yapı invazyonu gösteren (T4b) ya da rezeksiyon sonrası patolojik evrelemede pT4 evresinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Neoadjuvan tedavi alan hastalar ve doğrudan invazyon dışı herhangi bir sebeple dalak rezeksiyonu yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil 164 hasta için yapılan analizlerde hasta yaşı, cinsiyeti, ameliyat öncesi kan biyokimyasal testleri, platelet lenfosit oranı (PLR), nötrofil lenfosit oranı (NLR), tümör yerleşimi, uzak organ metastazı varlığı, uygulanan ameliyat şekli, patolojik tümör evresi, tümör boyutu, rezeksiyon sınırlarının değerlendirilmesi, tümör histolojisi, lenf nodu metastazı varlığı, sağkalım süreleri değerlendirildi. Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay no: 2017/26-41).

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar "ortalama \pm standart sapma" veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenler ki-kare ve Kruskal-Wallis, sürekli değişkenler

ise bağımsız değişken t-test ya da Mann-Whitney U testi uygulanarak analiz edildiler. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier testi kullanıldı.

İstatistik analizleri SPSS versiyon 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Çift kuyruklu değişkenler için " $p < 0,05$ " anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ortalama yaşı 60,73 ($\pm 13,80$) yıl olan 164 hastanın 107'si erkek 57'si kadındı. Kırk bir proksimal yerleşimli, 101 distal yerleşimli, 22 linitis plastica görünümündeki tümör için 109 total gastrektomi, 35 distal subtotal gastrektomi uygulanmıştı. Gastrektomi yapılan hastaların 24'ünde çevre organ/yapı invazyonu nedeniyle multivisseral rezeksiyon yapılmıştı. Çevre organ/yapı invazyonu gösteren 20 hastaya ise bypass ve/veya beslenme jejunostomisi prosedürü uygulanmıştı (Tablo 1).

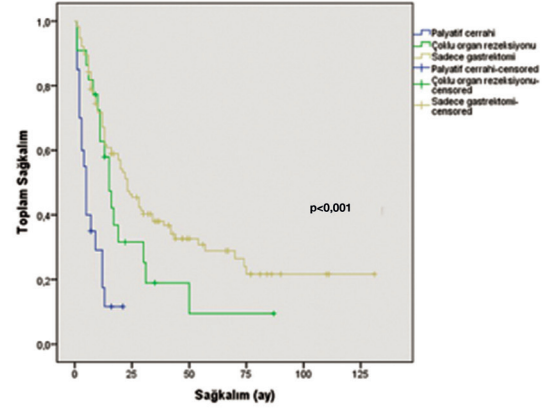
Tablo 1. Çalışma hastalarının demografik verileri

Yaş (Yıl)	60,73	($\pm 13,80$)
Cinsiyet		
Kadın	57	(%34,8)
Erkek	107	(%65,2)
Ameliyat öncesi albümin		
≥ 3 (g/dL)	140	(%85,8)
< 3 (g/dL)	24	(%14,2)
Ameliyat öncesi hemoglobin (g/dL)		
	11,18	($\pm 2,06$)
Tümör yerleşimi		
Kardiya	40	(%24,3)
Korpus	43	(%26,2)
Antrum	58	(%35,3)
Fundus	1	(%0,6)
Linitis Plastica	22	(%13,4)
Yapılan ameliyat		
Total gastrektomi	87	(%53,1)
Distal subtotal gastrektomi	33	(%20,1)
Gastrektomi + ek organ rezeksiyonu	24	(%14,6)
Eksplorasyon ve/veya bypass	20	(%12,2)
Rezidü tümör		
R0	122	(%84,7)
R1	22	(%15,3)
R2	0	(%0)
Tümör grade		
1	18	(%12,6)
2	25	(%17,5)
3	89	(%61,5)
4	12	(%8,4)
Patolojik bakı tümör çapı (cm)		
	6,86	($\pm 3,57$)
Diseke edilen lenf nodu sayısı		
	29,28	($\pm 12,79$)
Lenf nodu metastazı		
Var	129	(%89,6)
Yok	15	(%10,4)
Metastatik lenf nodu sayısı (n)		
	12,28	($\pm 12,00$)

Küratif rezeksiyon yapılan tüm hastalara D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Ortalama 29,28 adet lenf nodu diseke edildiği saptandı. Hastaların %89,6'sında (129 hasta) lenf nodu metastazı olduğu görüldü (Tablo 1).

Gastrektomi yapılan (n=120), multivisseral rezeksiyon ile gastrektomi yapılan (n=24) ve palyatif işlem yapılan (n=20) hastalar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında; yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, ameliyat öncesi kan biyokimyasal analizleri ve hemoglobin değerleri açısından farklılık saptanmazken, palyatif işlem yapılan hastaların sağkalım açısından oldukça dezavantajlı oldukları belirlendi (7,18 ay) (Tablo 2, Şekil 1).

Küratif cerrahi amaçlanarak; sadece gastrektomi yapılan hastalar ve multivisseral rezeksiyon yapılan hastalar karşılaştırıldığında; tümör çaplarının multivisseral rezeksiyon grubunda daha büyük olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı saptandı (sırasıyla 6,74 cm, 7,47 cm). Tümör histolojik dereceleri açısından da iki grup arasında farklılık görülmedi. Her iki grupta da ortalama 27'nin üzerinde lenf nodu diseke edildiği ve iki gruptaki hastaların %85'inden daha fazlasında lenf nodu metastazı olduğu görüldü. Sadece gastrektomi yapılan grupta R0 rezeksiyon oranı %88,3 iken multivisseral rezeksiyon yapılan grupta %87,5 olarak belirlendi. Bir yıllık sağkalım açısından iki grup değerlendirildiğinde multivisseral rezeksiyon ihtiyacı olmayan hastalarda %67,2; multivisseral rezeksiyon

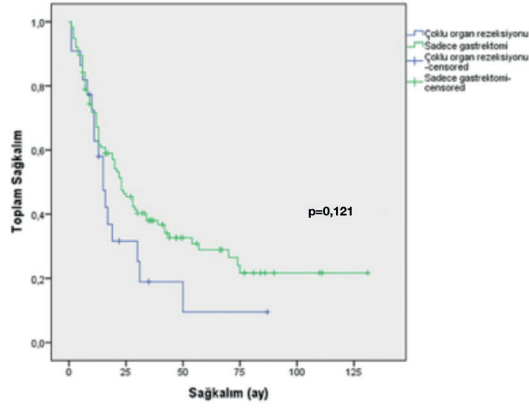


Uygulanan cerrahi	Ortalama				Medyan			
	Tahmin	Standart hata	%95 Güven aralığı		Tahmin	Standart hata	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Palyatif cerrahi	7,183	1,434	4,372	9,994	5,000	0,730	3,569	6,431
Çoklu organ rezeksiyonu	24,297	5,778	12,972	35,622	15,000	2,099	10,886	19,114
Sadece gastrektomi	46,466	5,151	36,369	56,562	23,000	2,935	17,246	28,754
Tümü	40,012	4,251	31,679	48,345	19,000	2,440	14,218	23,782

Şekil 1. Sağkalım grafiği (tüm hastalar için)

yapılan hastalarda ise %58 olduğu görüldü. Ortalama sağkalım; multivisseral rezeksiyon ihtiyacı olmayan hastalar için 46,46 ay olarak saptanırken, multivisseral rezeksiyon

Tablo 2. Hastaların demografik, klinik ve patolojik sonuçları ve sağkalım sürelerinin karşılaştırılması								
	Gastrektomi		Gastrektomi + ek organ rezeksiyonu		Eksplorasyon ve/veya bypass		p	
Yaş (Yıl)	60,40 (±13,52)		61,92 (±15,04)		61,30 (±14,59)		0,840	
Cinsiyet							0,531	
Kadın	39	(%32,5)	9	(%37,5)	9	(%45)		
Erkek	81	(%67,5)	15	(%62,5)	11	(%55)		
Ameliyat öncesi albümin							0,154	
≥3 (g/dL)	106	(%89)	19	(%79,2)	15	(%75)		
<3 (g/dL)	14	(%11)	5	(%20,8)	5	(%25)		
Ameliyat öncesi hemoglobin (g/dL)	11,25	(±2,19)	10,78	(±1,76)	11,22	(±1,53)	0,740	
Tümör yerleşimi							0,590	
Kardiya	27	(%22,5)	6	(%25)	4	(%40)		
Korpus	31	(%25,8)	7	(%29,2)	2	(%20)		
Antrum	47	(%39,1)	7	(%29,2)	1	(%10)		
Fundus	1	(%0,8)	0	(%0)	0	(%0)		
Linitis Plastica	14	(%11,7)	4	(%16,7)	3	(%3)		
Tümör yerleşimi							0,590	
Proksimal	29	(%)	6	(%)	3	(%)		
Distal	76	(%)	15	(%)	4	(%)		
Ortalama sağkalım (ay)	46,46	(±5,15) (36,36-56,56)	24,29	(±5,77) (12,97-35,62)	7,18*	(±1,43) (4,37-9,99)	<0,001	
1 yıllık sağkalım (%)	67,2		58		17,5			



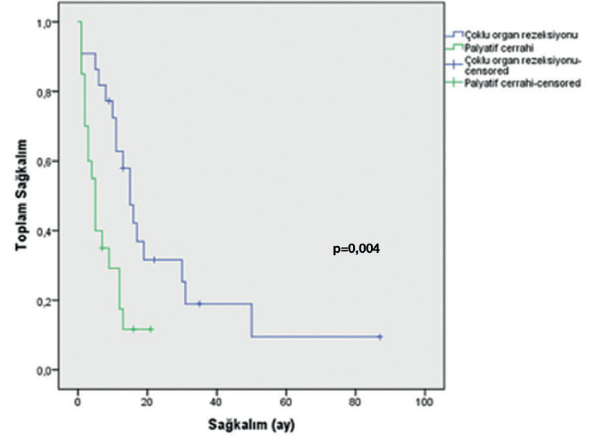
Uygulanan cerrahi	Ortalama				Medyan			
	Tahmin	Standart hata	%95 Güven aralığı		Tahmin	Standart hata	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Çoklu organ rezeksiyonu	24,297	5,778	12,972	35,622	15,000	2,099	10,886	19,114
Sadece gastrektomi	46,466	5,151	36,369	56,562	23,000	2,935	17,246	28,754
Tümü	43,799	4,620	34,745	52,854	21,000	2,459	16,18	25,82

Şekil 2. Sağkalım grafiği (çoklu organ rezeksiyonu & sadece gastrektomi)

Tablo 3. Ek organ rezeksiyonu yapılan ve yapılmayan gastrektomi olgularının klinikopatolojik verileri ve sağkalım sonuçları

	Gastrektomi		Gastrektomi + ek organ rezeksiyonu		p
Rezidü tümör					1,0
R0	106	(%88,3)	21	(%87,5)	
R1	14	(%11,7)	3	(%12,5)	
R2	0	(%0)	0	(%0)	
Tümör grade					0,836
1	16	(%13,6)	2	(%8,7)	
2	19	(%16,1)	6	(%26,1)	
3	73	(%61,9)	13	(%56,5)	
4	10	(%8,5)	2	(%8,7)	
Patolojik bakı tümör çapı (cm)	6,74	(±3,46)	7,47	(±4,16)	0,494
Diseke dilen lenf nodu sayısı	29,95	(±12,57)	27,17	(±12,76)	0,269
Lenf nodu metastazı					0,717
Var	108	(%90)	21	(%87,5)	
Yok	12	(%10)	3	(%12,5)	
Metastatik lenf nodu sayısı	12,13	(±11,62)	13	(±14)	0,768
Lenf nodu metastaz oranı	0,39	(±0,3)	0,42	(±0,35)	0,740
Ortalama sağkalım (ay)	46,46	(±5,15) (36,36-56,56)	24,29	(±5,77) (12,97-35,62)	0,121
Komplikasyon					
Var	25	(%21)	5	(%20,8)	0,985
Yok	94	(%79)	19	(%79,2)	
1 yıllık sağkalım (%)	67,2		58		

yapılan hastalarda 24,29 ay olduğu görüldü (Şekil 2). Diğer taraftan hiç rezeksiyon yapılmadan sadece palyatif işlem yapılan hastalar için bir yıllık sağkalımın %17,5; ortalama sağkalımın ise 7,18 ay olduğu saptandı (Tablo 2, 3). Morbidite oranlarının sadece mide rezeksiyonu yapılan grupta %21,0 çoklu organ rezeksiyonu yapılan grupta %20,8 olduğu belirlendi (Tablo 3). Basit ve ciddi



Uygulanan cerrahi	Sağkalıma etki: Ortalama ve medyan					
	Ortalama			Medyan		
	Tahmin	Standart hata	%95 Güven aralığı	Tahmin	Standart hata	%95 Güven aralığı
Çoklu organ rezeksiyonu	24,297	5,778	12,972 35,622	15,000	2,099	10,886 19,114
Palyatif cerrahi	7,183	1,434	4,372 9,994	5,000	0,730	3,569 6,431
Tümü	17,844	4,001	10,003 25,685	11,000	2,020	7,040 14,96

Şekil 3. Sağkalım grafiği (çoklu organ rezeksiyonu & palyatif cerrahi)

Tablo 4. Çevre organ invazyonu olan hastalarda platelet lenfosit oranı ve nötrofil lenfosit oranı & sağkalım ilişkisi

	Sağkalım >6 ay		Sağkalım <6 ay		p
Platelet lenfosit oranı	141,47	(±60,70)	218,22	(±112,83)	0,007
Nötrofil lenfosit oranı	2,08	(±0,63)	3,96	(±2,0)	<0,001

Tablo 5. Gastrektomi ile birlikte en-blok rezeke edilen organlar

Rezeke edilen organ sayısı	
Bir	21 (%87,5)
İki veya daha fazla	3 (%12,5)
Rezeke edilen organ	
Distal pankreas ve dalak	7 (%25,9)
Dalak	4 (%14,8)
Transvers kolon veya mezokolon	13 (%48,1)
Karaciğer	2 (%7,4)
Diyafragma	1 (%3,7)

tüm komplikasyonlar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,985$). Çevre organ invazyonu bulunan ve altı aydan daha kısa sağkalımı olan hastaların ve NLR değerlerinin altı aydan daha uzun yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı (ortalama PLR: 218,22 ve 141,47 $p=0,007$; NLR: 3,96 ve 2,08 $p<0,001$) (Tablo 4).

Multivisseral rezeksiyon yapılan 21 hastada mide ile beraber bir komşu organın rezeke edildiği, üç hastada ise birden çok organın rezeke edildiği görüldü. En sık rezeke edilen yapının transvers kolon ve/veya mezokolon (%48,1) olduğu saptandı. Bunu sırasıyla distal pankreas ve dalak, yalnızca dalak, karaciğer ve diyafragma takip etmekteydi (sırasıyla %25,9; %14,8; %7,4; %3,7). Yirmi dört hastada toplam 27 yapının multivisseral rezeksiyon prensiplerine göre rezeksiyona dahil edildiği görüldü (Tablo 5).

Tartışma

Mide kanseri olgularında laparotomi ya da laparoskopisi esnasında çevre organ/yapı invazyonu saptanması cerrahin motivasyonunu olumsuz olarak etkilemektedir. Tümörün T4b evresinde olması, hastanın sağkalım süresine yönelik beklentilerin azalmasına yol açmaktadır. Elbette ileri evredeki tümörler için sağkalım süreleri erken evre tümörlere kıyasla daha az olacaktır. Ancak bu noktada tümöre karşı olan mücadeleden vazgeçmek, yani sadece palyatif işlemlere yönelmek yerine, hedeflenen rezeksiyonun sınırlarını genişleterek beklenen yaşam süresini artırmanın mümkün olup olmadığı sorusu akla gelmektedir. Burada temel amaç perioperatif komplikasyonlara neden olmadan sağkalım süresinde artış sağlamaktır. Bu çalışmada amaç uzak organ metastazı olmayan, peritoneal yayılım yapmamış ancak yakınındaki organ/yapıyı invaze etmiş mide kanserleri için en iyi sağkalım sürelerinin elde edilebileceği tedavi yönteminin tartışılmasıdır.

Bu sorunun cevabını aramak için literatür tarandığında farklı yanıtlarla karşılaşmak mümkündür. Saito ve ark. (4) multivisseral rezeksiyonun beklenen faydayı sadece çok küçük bir grupta sağladığını savunmuşlardır. Özellikle karaciğer metastazı ve/veya peritoneal yayılımı olan hastalarda multivisseral rezeksiyonun sağkalıma katkı sağlamadığını göstermişlerdir. Bunun yanında, lenf nodu metastazı varlığında da çoklu organ rezeksiyonunun fayda sağlamadığını öne sürmüşlerdir. Jeong ve ark. (5) 2009 yılında yayımladıkları makalelerinde multivisseral rezeksiyon yapılan hastalarda metastatik lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım sürelerinin azaldığını, özellikle N3 ve üzeri lenf nodu evresindeki hastalarda multivisseral rezeksiyonun sağkalıma katkı sağlamadığını söylemişlerdir. Benzer şekilde Brar ve ark. (6) 2012 yılında yaptıkları sistematik derlemede yaygın nodal tutulum durumunda multivisseral rezeksiyonun sağkalıma olan katkısının azaldığını, ancak genel olarak sağkalıma olumlu katkısı olduğunu

savunmuşlardır. Diğer yandan Tran ve ark. (7) 2015 yılında, multivisseral rezeksiyonun perioperatif morbiditede ciddi artışa yol açtığını, bunun yanında ise sağkalım süresine beklenen olumlu katkısı yapmada başarısız olduğunu gösteren çok merkezli bir çalışma yayımlamıştır. Sonuçlarını paylaştığımız mevcut çalışmamızda multivisseral rezeksiyon yapılan hasta grubunda N3 evresinde 10 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalar için sağkalım süresi $9,5\pm 1,43$ ay olarak hesaplandı. Bu süre rezeksiyon yapılmaksızın palyatif cerrahi uygulanan hastaların sağkalım sürelerine ($7,18\pm 1,43$ ay) yakın bulundu. Bu sonuçlar ek organ rezeksiyonunun, yaygın lenf nodu metastazı varlığında, sağkalım süresinde beklenen artışı sağlamadığı görüşünü doğrular nitelikteydi.

Çevre yapı/organ invazyonu gösteren olgularda rezeksiyon yapılması amaçlanıyorsa iki soruya cevap aramak gerekmektedir. Birincisi; yapılacak olan cerrahi işlem hastaya morbidite açısından ne gibi riskler yükleyecektir. İkincisi; rezeksiyon rezidü tümör bırakmadan (R0) rezeksiyon yapmak mümkün müdür? Mita ve ark. (8) multivisseral rezeksiyon yaptıkları geniş serilerinde R0 rezeksiyonun mikroskobik rezidü (R1) ve makroskobik rezidü (R2) kalan rezeksiyonlarla karşılaştırıldığında çok daha başarılı sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir. Carboni ve ark. (9) 25 yıllık deneyimlerini paylaştıkları makalelerinde multivisseral rezeksiyonda hedefin mutlaka R0 rezeksiyon olması gerektiğini altını çizerek vurgulamışlardır. Sonuçlarını paylaştığımız bu çalışmada sadece gastrektomi yapılan grupta %88,3 oranında R0 rezeksiyon hedefine ulaşıldığı %11,7 hastada mikroskobik cerrahi sınır pozitifliği olduğu (R1) saptanmıştır. Multivisseral rezeksiyon yapılan grupta R0 oranı %87,5, R1 oranı %12,5 olarak saptanmıştır. İki grup arasında R0 rezeksiyon hedefine ulaşma oranı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serimizde, Carboni ve ark.'nın (9) %61,5, Mita ve ark.'nın (8) %70,7 olan R0 rezeksiyon oranlarının üzerinde R0 rezeksiyon yapılabildiği görülmüştür.

Son yıllarda kanser dokusuna immün yanıtın göstergeleri olarak çokça irdelenmiş olan PLR ve NLR, çevre organ/yapı invazyonu gösteren hastalar için değerlendirildiğinde ameliyat şekline karar vermede ışık tutacak veriler elde etmek mümkün gibi gözükmektedir. Bilindiği üzere yükselmiş PLR ve NLR değerleri birçok kanser türünde olduğu gibi mide kanseri için de kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (10-12). Çalışmalarda küçük farklılıklar olsa da, 2,3-2,4 üzerindeki NLR sonuçları ve 130-160 üzerindeki PLR sonuçları birçok çalışmada ortak cut-off değerleridir. Çalışmamıza dahil olan ve çoklu organ rezeksiyonuna rağmen altı aydan daha kısa süre sağkalıma sahip hastaların tümünde $NLR>2,4$ ve $PLR>150$ olduğu görülmüştür. Kısıtlı hasta sayısı ile bu konuda kesin bir hüküm ortaya koymak mümkün olmasa da multivisseral rezeksiyon yapılmış olmasına rağmen altı aydan

kısa süre sağkalımı olan hastaların, multivisseral rezeksiyon yapılan ve altı aydan daha fazla sağkalımı olan hastalardan daha yüksek NLR ve PLR oranlarına sahip olduklarını söylemek mümkündür.

Tran ve ark. (7) 2015 yılında yayımlanmış oldukları makalelerinde, multivisseral rezeksiyonların beklenen sağkalım artışını sağlayamadığını, bunun yanında morbidite oranlarında artışa yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Yaklaşık %30 oranında ciddi komplikasyon (>Clavien Grade 3) meydana geldiğini belirtmişlerdir (13). Çalışmamıza dahil hastalarda sadece mide rezeksiyonu yapılan grupta %21 oranında morbidite gözlenmişken, multivisseral rezeksiyon yapılan grupta %20,8 oranında morbidite gözlenmiştir. Basit ve ciddi tüm komplikasyonlar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Cunningham ve ark. (14) 2006 yılında sonuçlarını yayımladıkları MAGIC çalışmasında perioperatif kemoterapi uygulanan hastalar ile sadece cerrahi tedavi uygulanan hastaları karşılaştırmış ve perioperatif kemoterapi alan hastalarda sağkalımın daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. Hirakawa ve ark. (15) 2013 yılında neoadjuvan kombine tedavi ile ilgili faz 2 çalışmalarının sonuçlarını yayımlamışlardır. Docetaxel, cisplatin ve S-1 tedavi kombinasyonunun hastalar tarafından tolere edilebildiğini ve tedavi alan olgularda %74,4 oranında yanıt görüldüğünü, R0 rezeksiyon oranlarının %90,7 düzeyinde olduğunu bildirmişlerdir. Sun ve ark. (16) tarafından yayımlanan 2014 tarihli makalede neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi uygulanmış lokal ileri mide kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi grubunda metastatik lenf nodu sayısının daha az olduğu, sağkalım sürelerinin de adjuvan tedavi grubuna oranla daha iyi olduğu bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil olan hastaların neoadjuvan kemoterapi almamış olmalarının temel nedeni bu tedavi modalitesinin netlik kazanarak kılavuzlarda kesin ifadelerle yer almamış olmasıdır. Özellikle 2015 yılı sonrası daha yoğun olarak neoadjuvan tedavinin etkilerini araştıran çalışma sonuçları yayımlanmaya başlanmıştır. Newton ve ark. (17) tarafından 2015 yılında kaleme alınan makale adjuvan ve neoadjuvan tedavi modaliteleri açısından geniş bir bakış açısı sunmaktadır. Özellikle adjuvan tedavilerle elde edilen faydaya değinerek, neoadjuvan kemoterapi ve kemoradyoterapi ile doğru seçilen hastalarda ciddi sağkalım avantajı sağlanacağı savunulmaktadır. Bu amaç doğrultusunda daha iyi tolere edilebilir kemoterapi rejimlerini hedefleyen klinik çalışmaların gelecekteki tedavi şemalarına katkı sağlayacağı belirtilmektedir.

Çalışma grubundaki hastaların sonuçları incelendiğinde neoadjuvan tedavi almamış bu hasta serisinde, çevre organ/yapı invazyonunun saptandığı durumlarda multivisseral rezeksiyon uygulanan hastalarda sağkalım sürelerinin palyatif cerrahi yapılan hastalardan anlamlı olarak daha

uzun olduğu görülmüştür (Şekil 3). Multivisseral rezeksiyon yaklaşımının ek morbidite yükü getirmediği saptanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Sonuçları paylaşılan bu çalışmanın en temel kısıtlılığı, neoadjuvan tedavi alan olguların çalışmaya dahil edilmemiş olmasıdır. Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı ise dahil edilen hasta sayısıdır. Geriye dönük olarak yapılmış bu çalışmanın mevcut kısıtlılıklarına rağmen ileride planlanacak çalışmalar için ışık tutacak nitelikte olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç

Çalışmamızda elde edilen bulgular literatürden sağlanan bilgilerle harmanlandığında, çevre organ invazyonu görülen olgularda ameliyatın şekline karar vermeden önce; lenf nodu metastaz durumunun ve R0 rezeksiyon imkanının doğru değerlendirilmesi, PLR ve NLR değerlerinin ve yaklaşık %20 oranındaki morbidite riskinin mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiği söylenebilir. Altıdan daha az sayıda metastatik lenf nodu olan, PLR <130, NLR <2,4 saptanan, R0 rezeksiyonun mümkün olduğu olgularda multivisseral rezeksiyon, tecrübeli ellerde ek morbidite yükü oluşturmadan sağkalım sürelerinde artış sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay no: 2017/26-41).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.D., K.A., S.B. Konsept: S.D., K.A. Dizayn: S.D., K.A. Veri Toplama veya İşleme: S.D. Analiz veya Yorumlama: S.D. Literatür Arama: S.D. Yazan: S.D., K.A., S.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-86.
2. Strong VE, Song KY, Park CH, et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg* 2010;251:640-6.
3. Biondi A, Persiani R, Cananzi F, et al. R0 resection in the treatment of gastric cancer: Room for improvement. *World J Gastroenterol* 2010;16:3358-70.

4. Saito H, Tsujitani S, Maeda Y, et al. Combined resection of invaded organs in patients with T4 gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2001;4:206-11.
5. Jeong O, Choi WY, Park YK. Appropriate selection of patients for combined organ resection in cases of gastric carcinoma invading adjacent organs. *J Surg Oncol* 2009;100:115-20.
6. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer* 2012;15(Suppl 1):100-7.
7. Tran TB, Worhunsky DJ, Norton JA, et al. Multivisceral Resection for Gastric Cancer: Results from the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl 3):840-7.
8. Mita K, Ito H, Fukumoto M, et al. Surgical outcomes and survival after extended multiorgan resection for T4 gastric cancer. *Am J Surg* 2012;203:107-11.
9. Carboni F, Lepiane P, Santoro R, et al. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-Year experience. *J Surg Oncol* 2005;90:95-100.
10. Zhou X, Du Y, Huang Z, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e1101119.
11. Jung MR, Park YK, Jeong O, Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011;104:504-10.
12. Deng Q, He B, Liu X, et al. Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. *J Transl Med* 2015;13:66.
13. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250:187-96.
14. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
15. Hirakawa M, Sato Y, Ohnuma H, et al. A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer: nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:789-97.
16. Sun Z, Zhu RJ, Yang GF, Li Y. Neoadjuvant chemotherapy with folfox4 regimen to treat advanced gastric cancer improves survival without increasing adverse events: a retrospective cohort study from a Chinese center. *Sci World J* 2014;2014:418694.
17. Newton AD, Datta J, Loaiza-Bonilla A, Karakousis GC, Roses RE. Neoadjuvant therapy for gastric cancer: current evidence and future directions. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:534-43.



The Relationship Between Vitamin D Levels and Receptor Activator of Nuclear Factor Ligand in Hashimoto's Thyroiditis

Hashimoto Tiroiditinde Vitamin D Seviyeleri ile Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa-B Ligandı Arasındaki İlişki

Hakan Yavuzer, Selver Işık*, Mahir Cengiz**, İbrahim Murat Bolayırli***, Alper Döventaş, Deniz Suna Erdiñçler

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

**Dr. Lütü Kırdar Kartal Training and Research Hospital, Clinic of Medical Oncology, İstanbul, Türkiye*

***İstanbul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, İstanbul, Turkey*

****İstanbul University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, İstanbul, Turkey*

Abstract

Aim: In order to analyze the relationship of Hashimoto's thyroiditis with vitamin D and osteoclastogenic markers, we investigated vitamin D, osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor ligand (RANKL) levels in patients over 60 years with and without Hashimoto's thyroiditis.

Methods: Eighty three female patients (49 with and 34 without Hashimoto's thyroiditis), who attended the endocrinology and geriatrics departments between May 2013 and October 2013 were included in the study.

Results: There was no statistically significant difference in the levels of vitamin D, OPG and RANKL between the groups. Vitamin D was significantly correlated with OPG and RANKL in patients with Hashimoto's thyroiditis. In addition, a significant relationship was found between OPG and RANKL levels. Of the patients with Hashimoto's thyroiditis, 33 were autoantibody-positive and 16 were negative. Vitamin D, OPG and RANKL levels were significantly lower in antibody-positive patients than in negative subjects.

Conclusion: There were no differences in vitamin D, OPG and RANKL levels between patients with and without Hashimoto's thyroiditis. Autoantibody-positive Hashimoto's thyroiditis group had statistically significantly lower vitamin D, OPG and RANKL levels. This reverse correlation suggests that autoantibodies may have an effect on osteoclastogenesis.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, vitamin D, receptor activator of nuclear factor ligand

Öz

Amaç: Hashimoto tiroiditli 60 yaş üstü hastalarda vitamin D düzeyi ile osteoklastojenik belirteçlerden osteoprotegerin (OPG) ve reseptör aktivatör nükleer kappa-B ligandı (RANKL) düzeylerinin ilişkisini göstermektir.

Yöntemler: Çalışmaya Mayıs - Ekim 2013 tarihleri arasında, endokrinoloji ve metabolizma ile geriatri bilim dallarına başvuran 49 Hashimoto tiroiditli ve 34 Hashimoto tiroiditi olmayan 83 kadın alındı.

Bulgular: Grupların D vitamini, OPG ve RANKL düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Hashimoto tiroiditli grupta, D vitamini ile OPG ve RANKL arasında güçlü ilişki bulundu. Bununla birlikte OPG ile RANKL arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Hashimoto tiroiditlilerin 33'ünde otoantikör pozitifliği bulunurken 16'sında otoantikörler negatifti. Antikör pozitifliği olan grupta, D vitamini, OPG ve RANKL düzeyleri negatif gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: Hashimoto tiroiditli grup ile kontrol grubu arasında D vitamini, OPG ve RANKL düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Otoantikör pozitifliği olan Hashimoto tiroiditli grupta D vitamini, OPG ve RANKL anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu zıt yönlü ilişki, otoantikörlerin otoimmün tiroidite olduğu gibi, osteoklastojenez üzerine de olumsuz etki yaratabileceğini destekler niteliktedir.

Anahtar Sözcükler: Hashimoto tiroiditi, vitamin D, reseptör aktivatör nükleer kappa-B ligandı

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Hakan Yavuzer
İstanbul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Geriatrics, İstanbul, Turkey
Phone: +90 533 453 40 90 E-mail: drhakanyavuzer@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2685-6555

Received/Geliş Tarihi: 6 April 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 2 May 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

The most common cause of hypothyroidism is still the deficiency of iodine intake all over the world. However, in United States and in areas of iodine deficiency, the most common etiology of hypothyroidism is autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis. This disorder, also called as chronic lymphocytic thyroiditis or autoimmune thyroiditis, can be diagnosed in all ages, though most commonly seen in the middle age. The incidence of Hashimoto's thyroiditis is four in every 1000 females and one in every 1000 males per year (1,2). The thyroid gland is infiltrated by the lymphocytes and then, severe damage with disturbance of the hormone production is observed in this disorder (3).

Vitamin D, which is different from other types of vitamins, is synthesized within the body and called as "hormone". It is suggested that vitamin D deficiency had a role in the development of autoimmune disorders, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, diabetes, many types of cancers and cardiac disorders besides the known effects on calcium homeostasis and bone metabolism (4,5). Considering the effects of vitamin D on the immune system, it is suggested that vitamin D may have a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. In some studies, it was found that vitamin D receptor (VDR) polymorphism increased the incidence of Hashimoto's thyroiditis (6).

A new protein called "osteoprotegerin (OPG)" that inhibits bone resorption was found by two separate research groups in 1997 (7,8). Then, studies on this issue were accelerated and two different proteins controlling the physiologic and pathologic bone resorption were discovered. One of them called "receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK)" is a receptor found on osteoclasts that cause bone resorption with stimulation (9).

OPG is a member of tumor necrosis factor (TNF) receptor family. However, it does not contain transmembrane and cytoplasmic parts as the other receptors in the superfamily. OPGs, except osteoblasts, are synthesized by hematopoietic and immune cells in many organs such as the kidneys, liver, lungs, spleen, and brain as well as the cardiovascular system (heart, arteries and veins) and bone marrow. The secretion of OPGs is regulated by many cytokines, peptides, hormones and drugs. It was observed that OPGs that were synthesized by the bone marrow cells and were decreased in number by age. Besides this, the tensile force on the bone surface increases the OPG messenger RNA synthesis. All of them suggest that OPG is an important mediator within the scope of senile osteoporosis and bone loss due to immobilization (10,11).

Bone mass is determined by both osteoclasts and osteoblasts. RANK ligand (RANKL), a key mediator of

bone resorption in normal and pathological conditions, is a member of TNF ligand family. It is synthesized by osteoblasts in many organs, such as the spleen, and bone marrow but mainly in the lymph nodes, thymus and lungs. The synthesis of RANKL is regulated by many factors such as hormones at transcriptional, translational and posttranslational levels, such as 1,25-dihydroxy vitamin D [1,25 hydroxy (OH)₂D], growth factors, peptides [transforming growth factor (TGF)-beta1, fibroblast growth factor-2 and parathyroid hormone (PTH)-related protein], cytokines, such as interleukin (IL)-1 beta, IL-6, IL-11 and TNF-alpha, and glucocorticoids. The synthesis of RANKL in osteoblasts/stromal cells is regulated by many factors that stimulate osteoclast formation and activation (12).

The relationship of OPG and RANKL with the immune system has been shown in many studies. The connection of RANKL with RANK increases the vividness of dendritic cells, the capacity to stimulate the immune system and inhibition of the apoptosis (13,14). It provides the activation of c-jun N-terminal of T cell intrinsic signalling pathway and controls the function of the stimulated T cells. RANKL, which is secreted from the stimulated T cells in the immune system, is needed for the lymphocyte differentiation and lymph node organogenesis. Furthermore, RANKL, like TNF, stimulates the release of immature progenitors into to the circulation (15).

In this study, our aim was to determine the relationship of Hashimoto's thyroiditis with vitamin D levels and osteoclastogenic markers with comparing vitamin D, OPG and RANKL levels between patients with and without Hashimoto's thyroiditis.

Methods

Informed Consent

The protocol for sample collection was approved by the Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine Ethics Committee (number: A-38). The study was carried out according to the requirements of the Declaration of Helsinki. All patients were fully informed of the study procedures before they gave their consent.

Study Population

Patients enrolled in the study were selected from geriatrics and endocrinology outpatient clinics in the period of January 2013 to September 2013. A total 83 females (49 with the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and 34 without Hashimoto's thyroiditis) were included in this study. Data on demographic characteristics and medical records of the patients were obtained from the patient files. Postmenopausal females more than 60 years old with the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis, who attended outpatient clinic controls at least once and

provided written informed consent, were included in the study.

Females aged 60 years and younger and those with renal dysfunction, liver dysfunction, primary hyperparathyroidism, chronic inflammatory or malabsorptive bowel disorders and malignancy were excluded from the study. Patients using medications for osteoporosis or osteopenia and patients using drugs (barbiturates, phenytoin, isoniazide, rifampicin, ketoconazole, etc.) that affect vitamin D metabolism were also excluded from the study.

The diagnosis of Hashimoto's thyroiditis was made according to thyroid peroxidase (TPO) antibody and thyroglobulin (Tg) antibody levels, thyroid ultrasound measurements and the results of thyroid biopsy (1). Vitamin D status of the patients according to serum 25-hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃] levels was accepted as follows: normal: >30 ng/mL; vitamin D insufficiency: 20-30 ng/mL; vitamin D deficiency: <20 ng/mL, and severe deficiency: <10 ng/mL (16,17).

The Hashimoto's thyroiditis-positive group was divided into two subgroups according to autoantibody levels (anti-TPO-positive and anti-Tg-negative). Threshold values for anti-TPO and anti-Tg were accepted to be 35 IU/mL and 40 IU/mL, respectively.

Biochemical Parameters

Fasting venous blood samples were drawn in the morning after an overnight fasting (10-12 h). The blood samples were centrifuged for 10 minutes at 4000 rpm at 4°C. For the determination of OPG, RANKL and 25(OH)D₃ levels, serum and plasma aliquots were frozen and stored at -20°C immediately until further analysis. OPG, RANKL and 25(OH)D₃ levels were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits (Hangzhou Eastbiopharm Co., Ltd., Hangzhou, China, catalog numbers: CK-E10880, CK-E90425, CK-E90425, respectively) thyrotrophin-stimulating hormone (TSH), free-T4, calcium, phosphorus, PTH, alkaline phosphatase (ALP), albumin, anti-TPO, and anti-Tg levels were recorded from the patient files.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Windows. All statistical comparisons were performed using paired Student's t-test or unpaired t-test. Unpaired t-test was also confirmed by the Wilcoxon signed-RANK test. All data were expressed as mean ± standard deviation. Pearson's correlation was used for numerical data. Spearman's correlation coefficient was used for nominal data. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Eighty three female individuals were enrolled in the study. The demographic characteristics and biochemical results of all participants are listed in Table 1.

The mean age of the patients with Hashimoto's thyroiditis and controls was 69.8±5.2 years and 70.6±8 years, respectively (p=0.256). Within the normal range in both groups, there were no statistical differences between calcium, phosphorus, ALP, PTH and albumin levels. The mean TSH level in the Hashimoto's thyroiditis group was 2.43±2.24 Miu/L and 1.5±0.8 Miu/L in the control group. The mean anti-TPO level was 199±272 IU/mL and the mean anti-Tg level was 240±581 IU/mL.

The mean 25(OH)D₃ level in the Hashimoto's thyroiditis group and control group was 19.5±15 ng/mL and 23.8±19 ng/mL, respectively. The mean OPG and RANKL levels in the Hashimoto's thyroiditis group were 3.8±3.4 ng/mL and 378±391 pg/mL, respectively. In the control group, the mean OPG and RANKL levels were 3.7±3.5 ng/mL and 483±411 pg/mL, respectively. There were no significant differences in 25(OH)D₃, OPG and RANKL levels between the two groups (Table 2). The ratio of OPG/RANKL was higher in the Hashimoto's thyroiditis group (0.01±0.001) than in the control group (0.006±0.002) and the difference was statistically significant (p<0.001).

In the Hashimoto's thyroiditis group, the levels of 25(OH)D₃ was significantly positively correlated with OPG and RANKL (r=0.963, p<0.001, r=0.945, p<0.001, respectively) (Figure 1, 2). In addition, there was a significant positive correlation between the levels of OPG and RANKL (r=0.953, p<0.001) (Figure 3).

Table 1. Demographic and biochemical data of the groups

	Hashimoto's thyroiditis (n=49)	Control (n=34)	p*
Mean age (years)	69.8±5.2	70.6±8	0.256
Calcium (mg/dL)	9.5±0.35	9.4±0.31	0.492
Phosphorus (mg/dL)	3.6±0.44	3.6±0.48	0.975
ALP (U/L)	72.6±18.9	83.4±38.6	0.084
PTH (pg/mL)	58.6±21.7	64.7±23.3	0.121
Albumin (g/dL)	4.2±0.28	4.3±0.26	0.321
Free T4 (ng/dL)	1.3±0.25	1.1±0.15	0.003
TSH (Miu/L)	2.43±2.24	1.5±0.8	0.018
Anti TPO (IU/mL)	199±272	-	-
Anti TG (IU/mL)	240±581	-	-

ALP: Alkaline phosphatase, PTH: Parathyroid hormone, TSH: Thyroid stimulating hormone, TPO: Thyroid peroxidase, TG: Thyroglobulin, Free T4: Free thyroxine 4
*Student's-t test

Although 33 patients in the Hashimoto's thyroiditis group were autoantibody-positive (anti-TPO and/or anti-Tg positivity), autoantibodies were not detected in 16 patients in this group. When Hashimoto's thyroiditis patients were divided into two subgroups according to the presence of autoantibodies, 25(OH)D₃, OPG and RANKL levels were significantly lower in the antibody positive-group than in the antibody-negative group (p=0.04, p=0.049, p=0.036, respectively) (Table 3).

Anti-TPO was negative in 16 and positive in 33 of the 49 patients with Hashimoto's thyroiditis. In correlation analysis, there was a significant negative correlation between high levels of anti-TPO and 25(OH)D₃ (r=-0.359, p=0.11).

Discussion

As seen in many autoimmune diseases, interaction of genetic (internal) and environmental (external) factors prepare the ground for the occurrence of Hashimoto's thyroiditis. However, it is believed that genetic factors are more relevant in the etiology of disease (18).

In animal models, vitamin D has been shown to prevent the development of autoimmune thyroiditis effectively (19). It has been suggested that this was provided by inhibition of human leukocyte antigen class 2 expression in the endocrine cells (20). With the discovery of the VDRs in mononuclear cells, it has been found that vitamin D

may play a role in the immune regulation mechanism (21). In a study conducted in Taiwan by Lin et al. (6), 90 healthy individuals and 109 patients with Hashimoto's thyroiditis were evaluated and VDR- Fok1 polymorphism in exon two was found to increase the risk of developing Hashimoto's thyroiditis. Ban et al. (22) found that VDR-Fok1 polymorphism was associated with Hashimoto's thyroiditis in their study conducted on 130 female patients with Hashimoto's thyroiditis. In a study by Pani et al. (23), the C/T polymorphism in vitamin D 1 α -hydroxylase gene in intron six was found to be associated with Hashimoto's thyroiditis. In another study from Croatia performed by Stefani et al. (24), 145 patients with Hashimoto's thyroiditis were compared with 145 age-, gender and ethnicity-matched healthy individuals. In this study, the haplotype variants of VDR gene three region and allele imbalance were shown to play a role in the pathogenesis of thyroiditis. In accordance with the literature, we investigated the level of vitamin D to determine the role of vitamin D in the development of Hashimoto's thyroiditis. Mean vitamin D levels in both groups with and without Hashimoto's thyroiditis were lower (19.5 \pm 15 ng/mL and 23.8 \pm 19 ng/mL respectively; p=0.27) but this was not statistically significant.

Vitamin D deficiency poses a serious health problem in most individuals in Turkey. There are several personal and environmental factors affecting the level of vitamin D. Of these, the most important factor is the season. Turkey is located at the latitude where vitamin D synthesis takes place between the months of May to November. Direct exposure of the skin to sunlight is required for the synthesis. The optimum time for sun exposure for vitamin D production is between the hours 10:00 am and 15:00 pm during the summer (25). For this reason, we examined

Table 2. 25-OH vitamin D, osteoprotegerin and receptor activator of nuclear kappa B ligand levels of the groups

	Hashimoto's thyroiditis (n=49)	Control (n=34)	p*
25-OH vitamin D (ng/mL)	19.5 \pm 15	23.8 \pm 19	0.270
OPG (ng/mL)	3.8 \pm 3.4	3.7 \pm 3.5	0.888
RANKL (pg/mL)	378 \pm 391	483 \pm 411	0.245
OPG/RANKL (ng/pg)	0.01 \pm 0.001	0.006 \pm 0.002	p<0.001

OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Receptor activator of nuclear kappa B ligand
OH: Hydroxy, *Student's-t test

Table 3. Comparison of Hashimoto's thyroiditis group according to autoantibody status

	Antibody positive (n=33)	Antibody negative (n=16)	p*
25-OH vitamin D (ng/mL)	17.8 \pm 13	30 \pm 26	0.04
OPG (ng/mL)	3.4 \pm 2.5	6.5 \pm 6.4	0.049
RANKL (pg/mL)	336 \pm 335	631 \pm 611	0.036

OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Receptor activator of nuclear kappa B ligand
*Unpaired t-test, Wilcoxon verification test

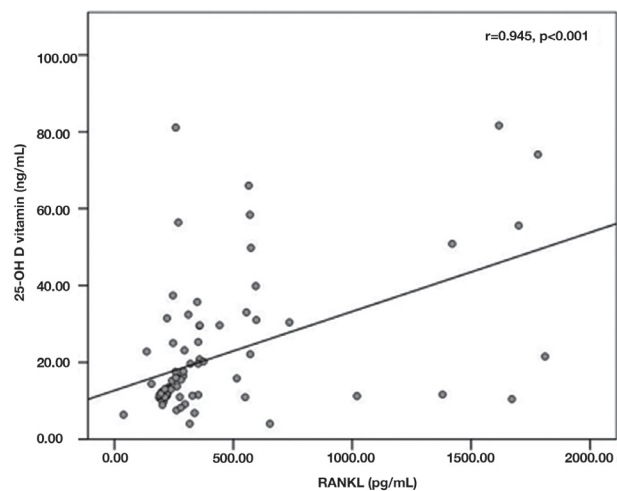


Figure 1. The relationship between 25-OH vitamin D and receptor activator of nuclear kappa B ligand
RANKL: Receptor activator of nuclear kappa B ligand

the serum samples of our studied groups between May and November. Clothing style is one of the personal factors affecting the levels of vitamin D. Clothes form a significant barrier preventing the ultraviolet radiation from penetrating the skin. In studies from Arab countries with abundant sunlight, it has been found that traditional clothing might limit potential sun exposure for vitamin D production (26). A majority of the participants in our study group were the people who wore traditional clothing covering most of the skin. This could be another reason for low vitamin D levels in subjects in our study.

A similar study by Bozkurt et al. (27) that was published in May 2013 before our study found that 25(OH)D₃ levels were low in both 360 patients with Hashimoto's thyroiditis and 180 healthy controls. Lower levels in the group of Hashimoto's thyroiditis compared to the control

group were pointed out and the relationship of vitamin D insufficiency with the disease period, thyroid volume and antibody levels was emphasized (27). We did not show such a relationship in our study. However, we think that it may be related to the small sample size, limiting the participants to the age group of more than 60 years and our demand to determine an independent relationship apart from the Hashimoto's disease period.

VDR regulates also some of the gene expressions in the osteoblasts. The target genes are shown as in the followings: bone matrix proteins, osteocalcin and osteopontin that are regulated by type 1 collagen which is inhibited transcriptionally by 1,25(OH)₂D and calcitriol (28). Vitamin D acts on intestines, bones and kidneys to control the calcium level within the normal range. The effect on the bone resorption is synergistic with the level of PTH. Osteoblasts and stromal fibroblasts bind to the specific receptors together with PTH and 1,25(OH)₂D.

It stimulates the production of RANKL that is found on the surface of osteoblast cells. RANK ligand stimulates the differentiation of immature osteoclast precursors to mature osteoclasts by binding to the RANK receptors found on immature osteoclasts. OPG, also known as "osteoclast inhibiting factor", protects the bone from excessive resorption by inhibiting the terminal steps of osteoclastogenesis. It blocks osteoclast differentiation, prevents vascular calcification and regulates apoptosis (26,28).

The main task of RANKL within the bone is to accelerate bone loss and resorption by providing osteoclast formation and inhibition of the apoptosis. OPG that is a trap receptor of RANKL, acts as a signalling pathway inhibitor of osteoclast differentiation and proliferation by binding to RANKL; prevents RANKL/RANK interaction competitively; thus, neutralizes the osteoclastogenic effect of RANKL (29).

It is suggested that OPG/RANKL ratio is the main marker of bone mass. Osteoblasts can change the RANKL quantity synthesized and also, many factors that induce RANKL synthesis regulate the OPG synthesis in osteoblasts. It is known that usually an increase in RANKL levels has been shown to be associated with a decrease in OPG levels (26,28).

Considering the close relationship of vitamin D with RANKL and thereby with OPG, we evaluated the relationship of vitamin D levels with OPG and RANKL in Hashimoto's thyroiditis, an autoimmune disease. OPG and RANKL levels in patients who had Hashimoto's thyroiditis were found to be 3.8±3.4 ng/mL and 378±391 ng/mL, respectively. The mean OPG level was 3.7±3.5 ng/mL, whereas RANKL level was 483±411 ng/mL in the control group. There was no statistical significant difference in 25(OH)D₃, OPG and RANKL levels between the groups.

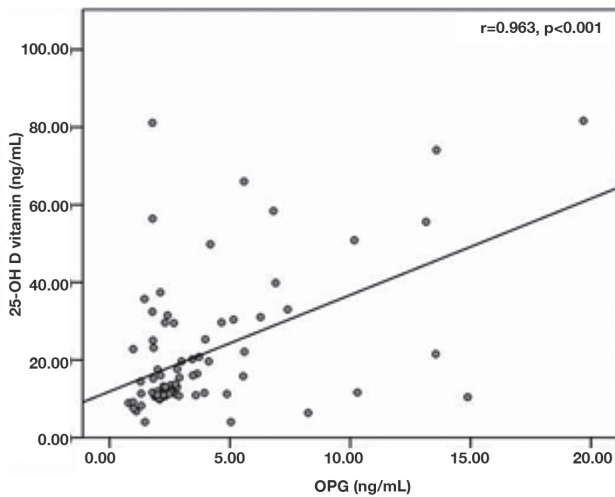


Figure 2. The relationship between 25-OH vitamin D and osteoprotegerin
OPG: Osteoprotegerin

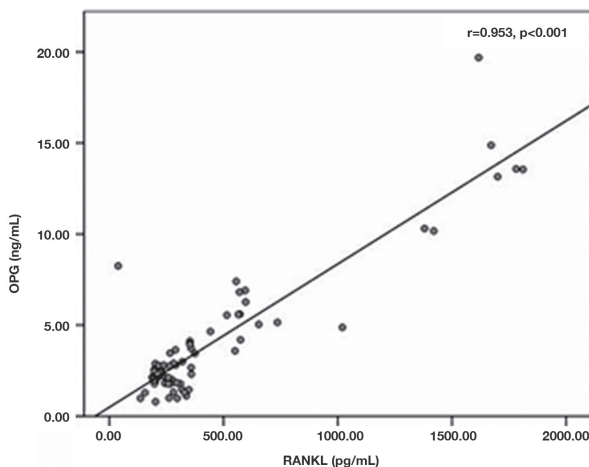


Figure 3. The relationship between osteoprotegerin and receptor activator of nuclear kappa B ligand
OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Receptor activator of nuclear kappa B ligand

As emphasized in many other similar articles, it is quite difficult to evaluate OPG and RANKL results clinically because they can be affected by methodological difficulties and comorbidities. Many contradictory results have been reported due to lack of a definite, applicable and simple measurement technique. It seems almost impossible to compare OPG concentrations in different studies because of the presence of monomeric and dimeric forms of OPG. Free OPG level measurements can not show the real level of total OPG, because much of the total form are bound to RANKL or other ligands that would not be evaluated (30,31).

The same condition is the case with RANKL. The bound form of RANKL is more than the free form level. However, commercial markers mostly measure the free RANKL levels. It seems more rational to measure total RANKL levels in order to reflect the tissue production. We used the total RANKL and bound form of monomeric OPG measurements in our study with the aim of reflecting the levels more precisely. Therefore, we considered that our results conflicting with other studies may be related to the methodological differences.

Glucocorticoids, fibroblast growth factor-2 and PTH that decrease OPG/RANKL ratio inhibit OPG, whereas stimulate RANKL synthesis. It is observed that some cytokines such as IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-11, IL-17 and TNF- α increase RANKL synthesis and many factors such as prostaglandin E2, many mesenchymal transcription factors and 1.25(OH) $_2$ D $_3$ cause bone resorption. Estrogen increases the OPG/RANKL ratio by stimulating OPG synthesis in osteoblastic cells and inhibiting RANKL synthesis. TGF- β shows antiresorptive effect by accelerating OPG synthesis (10,11).

A study from China detected that 1.25(OH) $_2$ D $_3$ can inhibit osteoclastogenesis that is induced by inflammation in rotatoid arthritis, and it is indicated that this can be possible with the elevation of the OPG/RANKL ratio by stimulating OPG more than RANKL induction (32).

It is suggested that elevated RANKL levels may cause osteoporosis in patients with multiple sclerosis and elevation of RANKL levels may be due to the immune system activation in this disorder. In this study, it was thought that the increase in OPG levels developed in response to elevated RANKL levels (33). We evaluated the OPG/RANKL ratio in our study because its importance was suggested in many other studies and we found that OPG/RANKL ratio was significantly higher in Hashimoto's thyroiditis patients than in controls ($p < 0.001$). We suggest that this condition may be related to lower levels of vitamin D in patients with Hashimoto's thyroiditis.

In our study, we detected autoantibody positivity (anti-TPO and/or anti-Tg) in 33 of patients with Hashimoto's

thyroiditis whereas 16 of them were antibody negative. When the patients with Hashimoto's thyroiditis were examined according to the presence of autoantibodies, we found that 25(OH)D $_3$, OPG and RANKL levels were significantly lower in the antibody-positive group than the negative ones ($p = 0.04$, $p = 0.049$, and $p = 0.036$, respectively). Anti-TPO was negative in 16 of the 49 patients with Hashimoto's thyroiditis; whereas, 33 of them were anti-TPO-positive. There was a weak, negative correlation between high levels of anti-TPO and levels of 25(OH)D $_3$ with the correlation analysis ($r = -0.359$, $p = 0.11$). However, there was no statistically significant relationship of antibody levels with 25(OH)D $_3$, OPG and RANKL. It is suggested that antibody-negative group that consisted of only 16 patients may explain the absence of a statistically significant relationship. These findings seem to support that exaggerated autoimmunity may have effects on the levels of 25(OH)D $_3$, OPG and RANKL.

It is known that VDR regulates the expression of many genes expression in osteoblasts. Osteocalcine and osteopontine are among these target genes. 1.25(OH) $_2$ D and PTH induce RANKL expression that accelerates osteoclast differentiation and osteoclast activity. Despite that, 1.25(OH) $_2$ D is also considered to inhibit osteoclastogenesis by increasing the compensatory OPG synthesis. Our study seems to support this opinion. We assume that with larger samples more significant results can be obtained.

Conclusion

Consequently, no significant difference was detected in 25(OH)D $_3$, OPG and RANKL levels between patients with Hashimoto's thyroiditis and controls. However, 25(OH)D $_3$, OPG and RANKL levels were found to be significantly lower in the autoantibody-positive Hashimoto's thyroiditis subgroup compared to the negative ones. Thus, it may be suggested that autoantibodies that have a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis might affect the osteoclastogenesis as well.

Acknowledgements

This work was supported by the Research Fund of Istanbul University (project number: 27311).

Ethics

Ethics Committee Approval: The protocol for sample collection was approved by the Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine Ethics Committee (approval number: A-38).

Informed Consent: All patients were fully informed of the study procedures before they gave their consent.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.I., H.Y., Concept: A.D., D.S.E., Design: A.D., D.S.E., Data Collection or Processing: S.I., H.Y., İ.M.B., Analysis or Interpretation: M.C., A.D., Literature Search: S.I., Writing: S.I., H.Y.

Conflict of Interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financial Disclosure: This work was supported by the Research Fund of İstanbul University (project number: 27311).

References

- Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editor. Principles an practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia U.S: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 456-8.
- Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:239-53.
- İlicin G, Unal S, Biberöğlü K, Akalın S, Suleymanlar G. *İç Hastalıkları cilt 2. 2. Baskı.* Ankara: Güneş Kitapevi; 2217-2219.
- Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl 6):1678-88.
- Hollick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005;98:1024-7.
- Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FC. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* 2006;20:109-12.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
- Tsuda E, Goto M, Mochizuki SI, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;234:137-42.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
- Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:195-210.
- Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:549-53.
- Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:1077-81.
- Schoppet M, Henser S, Ruppert V, et al. Osteoprotegerin expression in dendritic cells increases with maturation and is NF-kappaB-dependent. *J Cell Biochem* 2007;100:1430-9.
- Wong BR, Rho J, Arron J, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997;272:25190-4.
- Wong BR, Josien R, Choi Y. TRANCE is a TNF family member that regulates dendritic cell and osteoclast function. *J Leukoc Biol* 1999;65:715-24.
- Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471-8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005;2:1.
- Fournier C, Gepner P, Sadouk M, Charreire J. In vivo beneficial effects of cyclosporine A and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;54:53-63.
- Hahn HJ, Kuttler B, Mathieu C, Bouillon R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduced MHC antigen expression on pancreatic beta-cell in vitro. *Transplant Proc* 1997;26:2156-7.
- Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1308-10.
- Ban Y, Taniyama M, Ban Y. Vitamin D receptor gene polymorphism in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2002;11:607-8.
- Pani MA, Regulla K, Segni M, et al. Vitamin D 1alpha-hydroxylase (CYP1alpha) polymorphism in Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002;146:777-81.
- Stefani M, Papi S, Suver M, Glavas-Obrovac L, Karner I. Association of vitamin D receptor gene 3'-variants with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population. *Int J Immunogenet.* 2008 Apr;35(2):125-31.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
- Ban Y, Taniyama M, Ban Y. Vitamin D receptor gene polymorphism in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2002;11:607-8.
- Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract* 2013;19:479-84.
- Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin, RANK ve Rank Ligandı. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007;32:178-84.

29. Tenta R, Panagiotakos DB, Fragopoulou E, et al. Osteoprotegerin and nuclear factor-kappaB ligand are associated with leptin and adiponectin levels, in apparently healthy women. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10:174-9.
30. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, et al. Acute changes in serum osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor-kappaB ligand levels in women with established osteoporosis treated with teriparatide. *Eur J Endocrinol* 2008;158:411-5.
31. Chen D, Sarikaya NA, Gunn H, Martin SW, Young JD. ELISA methodology for detection of modified osteoprotegerin in clinical studies. *Clin Chem* 2001;47:747-9.
32. Dawodu A, Absood G, Patel M, et al. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Bios Sci* 1998;30:431-7.
33. Kurban S, Akpınar Z, Mehmetoglu I. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin levels in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:431-2.



Non-melanoma Skin Cancers Reported at a Secondary Care Institution in Milas

İkinci Basamak Sağlık Kuruluşu Non-melanom Deri Kanseri Verileri: Milas Yöresi

Şenay Ağırgöl, Korkut Bozkurt*

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology, İstanbul, Turkey

*Milas Government Hospital, Department of Pathology, Muğla, Turkey

Abstract

Aim: We investigated demographic features, tumor location and histopathology as well as frequency of recurrence of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in patients in Milas region.

Methods: Medical files of 120 patients with the diagnosis of NMSC, who attended the dermatology department at Milas State Hospital between 2011 and 2014, were analyzed retrospectively. Statistical analysis was performed by evaluating demographic characteristics (age, gender, tumor initial age), alcohol consumption, smoking habits, occupation, Fitzpatrick skin type (FT), location of lesions, tumor histopathology and recurrence frequency.

Results: The average age at admission was 65.2 years. Male/female ratio was equal and the number of females with basal cell carcinoma (BCC) was higher than that of males, while squamous cell cancer was more common in men. 88.3% of the lesions involved the head and neck region. The most common location was the nose (19.7%), followed by eye and ear region. 70.8% of patients had FT 1 and 2 and 70% had light eye color. There were more than one lesion in five patients and recurrence was observed in 15 of the patients. The most common histopathologic type was nodular, followed by infiltrative and superficially spreading BCC. Almost all of our patients were active farmers.

Conclusion: During the three-year follow-up period, NMSCs were reported to have a high rate of frequency and recurrence. We believe that skin cancers constitute an important health problem for this town and this can grow unless necessary measures are taken.

Keywords: Non-melanoma skin cancer, Milas, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma

Öz

Amaç: Bu çalışmada Milas yöresinde görülen non-melanoma deri kanseri (NMDK) hastalarından devlet hastanesine başvuranların demografik özellikleri, tümör lokalizasyonu ve histopatolojisi ile tümörlerin rekürrens sıklığı çalışıldı.

Yöntemler: Çalışmada 2011-2014 yılları arasında; dermatoloji kliniğinde görülen 120 NMDK tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, alkol ve sigara kullanımı, mesleği, Fitzpatrick deri tipi (FT), lezyonların lokalizasyonu, tümör histopatolojisi ile rekürrens sıklığı değerlendirilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Hastaların başvuru sırasındaki yaş ortalaması 65,2 olarak bulundu. Erkek ve kadın oranı eşitti ve bazal hücreli karsinom (BHK) hastalarında kadın sayısı, skuamöz hücreli kanser hastalarında erkek sayısı fazla idi. Lezyonların %88,3'ü baş-boyun bölgesinde görüldü. En yaygın lokalizasyon burun olup (%19,7) bunu göz ve kulak çevresi izledi. Hastaların %70,8'i FT 1 ve 2, %70 hasta açık renk göze sahipti. Beş hastada birden fazla lezyon vardı ve hastaların 12 tanesinde rekürrens görüldü. En sık karşılaşılan histopatolojik tip nodüler olup bunu infiltratif ve yüzeysel yayılan BHK izledi. Hastalarımızın neredeyse hepsi tarım ile aktif uğraşan bireylerdi.

Sonuç: Üç yıllık takipte ilçenin ikinci basamak sağlık kuruluşunda tespit edilen olguların sıklığının ve rekürrens yüksek olduğu tespit edilmiştir. Deri kanserleri sıklığının ve tedavisinin bu bölge için önemli bir sağlık problemi olduğunu ve koruyucu önlemler alınmazsa bunun artacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Non-melanom deri kanserleri, Milas, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Senay Ağırgöl
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology, İstanbul, Turkey
E-mail: senayagirgol@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8000-8883

Received/Geliş Tarihi: 19 August 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 7 April 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Non-melanoma skin cancers (NMSCs) are among the most common malignancies seen worldwide and in our country (1). Although it has a low mortality, it can cause disfigurement because it is frequently located in the head and neck region and morbidity is rather high, causing economic loss (2-5). There is no sufficient information on the incidence of the disease in our country. Information about its incidence and characteristics are usually obtained from retrospective analysis of the patient archives (3).

NMSCs include the two most common types of cancers; basal cell carcinoma (BCC) originating from the basal layer of the epidermis and skin adnexa, and squamous cell carcinoma (SCC) developing from atypical epidermal keratinocytes. BCC is stable, slow-growing tumor with a very low risk of metastasis, while SCC has a more aggressive course, grows rapidly and has a high risk of metastasis. The major etiologic factor in the development of BCC and SCC is exposure to ultraviolet beams, particularly ultraviolet B (2,5).

The Fitzpatrick skin type classification denotes six different skin types, skin color, and reaction to sun exposure which ranges from very fair (skin type I) to very dark (skin type VI) depending upon whether the patient burns at the first average sun exposure or tans at the first average sun exposure (2).

Methods

Data of patients with NMSC diagnosis were screened in Milas State Hospital. Patients who had been followed up for at least six months were included in the study. Age, gender, skin type, smoking, alcohol use, tumor location and clinical data were evaluated according to the histopathologic types. Facial area was recorded as nose, zygoma, around ear, lower lip, chin, scalp, frontotemporal, orbital, nose and neck. Histopathology of the lesions was classified as BCC and SCC. BCC was evaluated as nodular, micronodular, morpheic, superficially spreading and infiltrative; whereas SCC was evaluated in subgroups of *in situ*, well, moderate and poorly differentiated, and not classified.

Statistical Analysis

The SPSS statistical package (Version 16.0, SPSS, Inc., Chicago, IL) was used for analysis.

Descriptive statistics of demographic and other variables were recorded. Student's t-test and the Mann-Whitney U test for independent samples were used for all parametric and nonparametric analyses, respectively. The chi-square test was used for qualitative variables. In all statistical tests; a p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Eighty four (70%) of 120 patients who had been diagnosed with NMSC had BCC, and 36 (30%) had SCC. The male/female ratio was equal. BCC patients consisted of 21 men and 15 women; SCC group included 39 men and 45 women. Skin type was FT 1 and 2 in 85 patients, 50 cases had dark eye color, and 70 had light eye color. Recurrence was observed in 15 patients (Table 1). Two of these cases had the third recurrence, while one had the fourth recurrence. The subject who had the fourth recurrence was a homeless patient with multiple actinic keratosis and more than one lesion. SCC and BCC most commonly occurred in the seventh decade of life both in men and women.

There were no any skin cancer cases in the first decade of life. Most patients were in the age group of 60-70 years. Although there were cases with tumor involvement of the body regions such as lumbosacral, abdominal and lower extremities, tumor spread was mostly observed in the head and neck region (88.3%) in cases with BCC (Table 2).

Lesions were found mostly on the nose, followed by central parts of the face such as periorbital area and above zygoma (Figure 1, 2). Other lesions were seen on the hands (five patients), chest area (three), back (two),

Table 1. Demographic features of non-melanoma skin cancer patients

Age mean \pm SD (min-max)		65.5 \pm 13.9 (13-96)
Gender n (%)	Male	60 (50.0)
	Female	60 (50.0)
FT n (%)	1	1 (0.8)
	2	84 (70.0)
	3	35 (29.2)
Eye color n (%)	Brown	50 (41.7)
	Light eye	70 (58.3)
	Hazel	28 (23.3)
	Blue	11 (9.2)
	Green	31 (25.8)
Number of mean \pm SD		1.08 \pm 0.36
n (%)	1	113 (94.2)
	2	4 (3.3)
	3	3 (2.5)
Recurrences mean \pm SD		0.28 \pm 0.78
n (%)	0	105 (87.5)
	2	12 (10.0)
	3	2 (1.7)
	4	1 (0.8)
SD: Standard deviation		

waist (two), legs, abdomen, arms and base of the mouth.

The most common histopathologic type of BCC was nodular, followed by mixed and superficially spreading types. Typing could not be done in 16 patients with SCC, and 15 were classified as well-differentiated (Table 3).

Discussion

Basal cell cancer is typically seen in elderly patients, in those with light skin texture, light colored hair and eye, and in skin regions exposed to sunlight (4). It is particularly common in the face area (forehead, nose, malar area, upper lips, eyelids, etc.), and rarely metastasizes (6). About 10% to 15% of SCCs occur on the body, however, despite intense exposure to sunlight, they are rarely seen in hands and dorsal parts of the arms. SCC also develops frequently from the sun-exposed areas of the skin. However, some forms can originate from various parts

of the skin depending on chronic trauma, burn scars and genetic disorders (7).

Milas county, the place where this study was conducted, is located in the southern Aegean region, and is one of the towns receiving heavy sunlight. Its population is approximately 100.000 and the most common occupations in this region involve tourism and agriculture, both performed under direct sunlight. In this article, for purpose of contributing to the literature, we report cancer rate and cancer location characteristics in patients who were admitted to the dermatology department at Milas State Hospital and histopathologically diagnosed with NMSC and underwent surgery between 2011 and 2014.

In a study conducted in our country, the average age of 576 patients with BCC was 55.2 years, and it was considered to be similar with that in the tropical regions (8). Similar to other studies in our country, the average age was found to be 65 in our study (3,8,9). Our cases peaked at seventh decade. Although age at admission was consistent with the literature in our country, peak age was seventh decade, similar to that in countries such as Greece, Spain and Italy (10-12). Despite most of the people living in this region have light colored skin and eye, advanced peak age can be attributed to healthy diet like in European countries (13).

Although male dominance in NMSC is reported more often in the literature, there is no any difference in gender in Italian and Australian patients (14,15). Male/female

Table 2. Non-melanoma skin cancer mostly common in face area

		n	%
Head and neck localize NMSC	Yes	106	88.3
	No	14	11.7

NMSC: Non-melanoma skin cancer



Figure 1. Multiple pigmente and ulsere basal cell carcinoma at the face

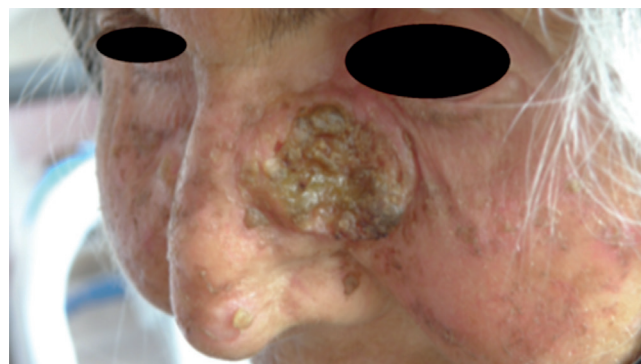


Figure 2. A giant nodular, basal cell carcinoma near to eye and multipl actinic keratoses

Table 3. Histopathologic types of non-melanoma skin cancer

Tumor type			
Tumor type	BCC	84	70.0
	SCC	36	30.0
Histopathologic type	BCC infiltrative	3	2.5
	BCC keratotic	3	2.5
	BCC morpheic	1	0.8
	BCC nodular	57	47.5
	BCC mix (nodular, infiltrative, micronodular)	8	6.6
	BCC nodular + SCC well differentiated	1	0.8
	BCC nodular and superficially spreading	3	2.5
	BCC superficially spreading	8	6.7
	SCC	15	12.5
	SCC acantholitic	1	0.8
	SCC <i>in situ</i>	2	1.7
	SCC well differentiated	15	12.5
	SCC microinvazive	2	1.7
	SCC moderate differentiated	1	0.8

BCC: Basal cell carcinoma, SCC: Squamous cell carcinoma

ratio was assessed as one in our study and this could prove the effect of sun rather than gender under the condition of equal exposure.

Annual statistical information about skin cancers is not reliable in our country. In our study, BCC incidence among patients with NMSC was 70% (n=84), which was consistent with the incidence in white Caucasians. SCC is the second most common skin cancer among white Caucasians, and constitutes 15% to 25% of all skin cancers (3,8,9). In our study, SCC covered 30% of the cases (n=36).

Exposure to sunlight is the most common factor emphasized among the etiologic factors in skin cancers. Especially depending on the occupation, exposure to sunlight shows an increase. Farmers, sailors and fishermen are the occupational groups that bear the most risk of excessive sun exposure (16). Since our hospital is in Aegean Region, a geographical area of high ultraviolet all around the year, it is estimated that the incidence of skin cancers would be high. A national study on this topic would establish the regional differences.

Various sources report that the most common area of the face that involves BCC is the nasal region, with a frequency of 25-30%. SCC, however, more likely involves the scalp and superior auricular area (6,7,17). As in other studies, the nasal unit is the most common site for skin cancers in our study. Fourty lesions were nasal tumors and 32 were buccal and periorbital tumors. In the literature, there are reports that nasal unit was followed by forehead and buccal units. In eleven patients, skin lesions were located in the auricular region. Kwa et al. (18) reported that SCC of the ear was more likely located on sun-exposed superior portion of the helix.

It was observed that all the patients included in this study were farmers. Smoking and/or alcohol use was present in 30 (25%) of our patients. The presence of history of smoking in about half of the cases with lip lesion can be considered as significant. Smoking and alcohol consumption are rather crucial among the etiologic factors of lip cancer (19,20).

Recurrence rates in patients who had insufficient resection and tumor in surgical margins were reported to be between 12% and 13% in various studies (21-24). According to the medical history obtained from 120 patients, 15 had a previous lesion on a distinct area of the face that was treated for skin cancer. Lesion recurrence was observed during the follow-up of 15 patients. It has been reported in the literature that risk of developing a second lesion within the first two to five years after the first lesion can be as high as 50%. The average follow-up time in our patients was 16 months and the longest follow-up was 42 months. Rowe et al. (25) and Silverman et al. (26) reported a recurrence rate of 3-5% for small

lesions and 9-10% for large lesions during five-year follow-up after excisional surgery of BCCs. Pascal et al. (27) reported that two years of follow-up in average is required to observe recurrence in positive surgical margins in BCCs. In SCCs, however, 70-85% of the recurrences are seen within the first two years (25,28). The recurrence rate of approximately 10% in our study can be attributed to deficiency in surgical intervention.

Male dominance has been reported in different regions of our country (28-30). In their ten-year study that was performed in a region having the same climate as Milas, have reported that the prevalence of NMSC among women was rapidly increasing. In studies where NMSC was seen only in the ear cap, the rate of males was higher than females (16/1) (31). This is the first study of women and men equality in our country in the literature we could reach.

Conclusion

It was determined that the frequency of recurrence and the frequency of the cases detected in a secondary care institution were found to be higher during the three-year follow-up. We assume that increased frequency of skin cancers is an important health problem for this region and that the incidence will increase if preventive measures are not taken.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ş.A., K.B. Concept: Ş.A., K.B. Design: Ş.A., K.B. Data Collection or Processing: Ş.A., K.B. Analysis or Interpretation: Ş.A., K.B. Literature Search: Ş.A., K.B. Writing: Ş.A., K.B.

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

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

References

1. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:89-103.
2. Soyer HP, Rigel DS, Wurm EMT. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. in *Dermatology*. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. Elsevier Saunders, Beijing, China; 2012. p. 1773-93.
3. Demirseren DD, Ceran C, Aksam B, Demirseren ME, Metin A. Basal cell carcinoma of the head and neck region: a

- retrospective analysis of completely excised 331 cases. *J Skin Cancer* 2014;2014:858636.
4. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146(Suppl 61):1-6.
 5. Weinstock MA. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer: clinical issues, definitions and classification. *J Invest Dermatol* 1994;102:4-5.
 6. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1995;131:157-63.
 7. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131:164-9.
 8. Tirelioğlu S, Özgenel GŞ, Filiz G, et al. Retrospective Analysis of 576 Patients with Basal Cell carcinoma. *Turk J Plast Surg* 2004;12:18-20.
 9. Ceylan C, Oztürk G, Alper S. Non-melanoma skin cancers between the years of 1990 and 1999 in Izmir, Turkey: demographic and clinicopathological characteristics. *J Dermatol* 2003;30:123-31.
 10. Seretis K, Thomaidis V, Karpouzis A, Tamiolakis D, Tsamis I. Epidemiology of surgical treatment of nonmelanoma skin cancer of the head and neck in Greece. *Dermatol Surg* 2010;36:15-22.
 11. Revenga Arranz F, Paricio Rubio JF, Mar Vazquez Salvado M, del Villar Sordo V. Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998-2000: a hospital-based survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004;18:137-41.
 12. Boi S, Cristofolini M, Micciolo R, Polla E, Dalla Palma P. Epidemiology of skin tumors: data from the cutaneous cancer registry in Trentino, Italy. *J Cutan Med Surg* 2003;7:300-5.
 13. Mathers CD, Murray CJ, Salomon JA, et al. Healthy life expectancy: comparison of OECD countries in 2001. *Aust N Z J Public Health* 2003;27:5-11.
 14. Czarnecki D, Collins N, Meehan C, O'Brien T, Leahy S, Nash C. Basal cell carcinoma in temperate and tropical Australia. *Int J Cancer* 1992;50:874-5.
 15. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 1995;34:174-6.
 16. Almahroos M, Kurban AK. Ultraviolet carcinogenesis in nonmelanoma skin cancer. Part I: incidence rates in relation to geographic locations and in migrant populations. *Skinmed* 2004;3:29-35.
 17. Gloster HM Jr, Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:741-60.
 18. Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:1-26.
 19. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
 20. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 1992;26:467-84.
 21. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 1999;141:415-23.
 22. Ağırçöl S, Mansur AT, Bozkurt K, Azaklı HN, Babacan A, Dikmen A. Giant Cornu Cutaneum Superimposed on Basal Cell Carcinoma. *West Indian Med J* 2015;64:438-40.
 23. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:57-63.
 24. Bisson MA, Dunkin CS, Suvarna SK, Griffiths RW. Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. *Br J Plast Surg* 2002;55:293-7.
 25. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315-28.
 26. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:471-6.
 27. Pascal RR, Hobby LW, Lattes R, Crikelair GF. Prognosis of "incompletely excised" versus "completely excised" basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 1968;41:328-32.
 28. de Visscher JG, Gooris PJ, Vermey A, Roodenburg JL. Surgical margins for resection of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:154-7.
 29. İnözü E, Eryılmaz AT, Arpacı E, Durgun M, Horoz U, Telliöğlu AT. Bazal Hücreli Karsinom: 5 Yıllık Deneyim. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2012;4:57-60.
 30. Şenel E, Karabulut YY, Karabulut HH, ve ark. Çankırı yöresinde deri biyopsilerinin değerlendirilmesi: İki yıllık retrospektif bir değerlendirme. *Turk J Dermatol* 2014;3:151-3.
 31. Çiloğlu S, Duran A, Yiğit A, Büyükdoğan H, Keskin E. Kulak Kepeği Yerleşimli Melanom Dışı Deri Kanserleri: 51 Olgunun Geriye Dönük Analizi. *Turk J Dermatol* 2015;9:177-80.



The Diagnostic Value of Irisin and Visfatin in Experimental Testicular Torsion

Deneysel Testis Torsiyonunda İrisin ve Visfatin'in Tanısal Değeri

Fatma Saraç, Selman Yeniocak*, Sevgi Büyükbeşe Sarsu**, Esmâ Yücetaş***, Vakur Olgaç****, Mehmet Toptaş*****, Macit Koldaş***

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, İstanbul, Turkey

*University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey

**Cengiz Gökçek Obstetrics and Pediatrics Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, Gaziantep, Turkey

***University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Biochemistry, İstanbul, Turkey

****İstanbul University, Institute of Oncology, Clinic of Pathology, İstanbul, Turkey

*****University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesia and Reanimation, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: Testicular torsion (TT) is one of the most important causes of acute scrotum in children and young men. Very scarce number of serum laboratory parameters might be used in the early diagnosis of patients with TT. We planned this study in consideration of the possible significance of the changes in serum irisin and visfatin levels in the diagnosis of TT.

Methods: We used 28 rats in four groups. In the control group, blood samples and specimens of testicular tissue were collected at 2nd and 4th hours after torsion. In the torsion groups, the left testis was twisted, and blood samples and specimens of the testicular tissue were collected at the 2nd and 4th hours for analysis.

Results: There was no statistically significant difference in mean irisin and visfatin levels at the 2nd and 4th hours between rats with TT and controls. There was no statistically difference between mean irisin and visfatin levels at the 2nd hour and at the 4th hour in torsion and control groups.

Conclusion: In our experimental TT method, we could not find a statistically significant difference between serum levels of irisin and visfatin. We assume that further studies are needed on this issue.

Keywords: Testicular torsion, experimental, irisin, visfatin

Öz

Amaç: Testis torsiyonu (TT) çocuklar ve genç erkeklerdeki akut skrotumun en önemli nedenlerinden biridir. TT'li hastalarda erken tanıda kullanılabilecek serum laboratuvar parametreleri oldukça sınırlıdır. Biz de bu çalışmamızı, TT tanısında irisin ve visfatin'in serum düzeylerindeki değişimin anlamlı olabileceğini düşünerek planladık.

Yöntemler: Çalışmamızda dört grupta 28 sıçan kullanıldı. Kontrol gruplarında gubernakulum ortaya konduktan sonra 2. ve 4. saatlerde kan ve testis dokuları alındı. Torsiyon gruplarında ise sol testise torsiyon uygulandıktan sonra 2. ve 4. saatlerde kan ve testis dokuları inceleme için alındı.

Bulgular: TT olan ratlarda 2. ve 4. saat irisin ve visfatin değerlerinin ortalamalarında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı. Torsiyon grubu ve kontrol gruplarının 4. saatteki irisin ve visfatin ortalamaları ile 2. saat ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Oluşturduğumuz deneysel TT modelinde, irisin ve visfatinin serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Testis torsiyonu, deneysel, irisin, visfatin

Introduction

Testicular torsion (TT) or torsion of the spermatic cord is one of the main causes of acute scrotum especially in

children and young men. TT results in cessation of the blood supply to the testis and the surrounding structures. Although it is seen at any age, even during labour, it most frequently peaks during puberty and within the first year

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Fatma Saraç
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, İstanbul, Turkey
E-mail: fsarac75@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0894-7787

Received/Geliş Tarihi: 5 April 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 12 April 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

of life. Its incidence in men younger than 25 years of age is 1/4000 (1-6).

Time is very important in TT. If intervened within the first six hours after onset of symptoms, the testis may recover. Viability of the testis decreases dramatically after 12 hours. Since wasting time for differential diagnosis will lead to loss of the testis, diagnostic process should be done as soon as possible (1,3,5,6). It may be sometimes not possible to utilize some diagnostic methods such as Doppler ultrasonography (US) and scintigraphy in patients admitted to emergency departments. Very limited number of specific and sensitive serum parameters can be used in the differential diagnosis of TT. Therefore, novel biomarkers are needed which may be used in the differential diagnosis of gray zone TT patients so as to aid in the establishment of definitive diagnosis.

Irisin is accepted as an exercise-induced hormone derived from skeletal muscles. It is also produced in many tissues including adipose tissue, liver, heart and salivary gland (7-12). Irisin is a component of fibronectin type 3-domain containing 5 (FNDC5) protein. FNDC5 induces secretion of irisin from muscle cells. As a precursor of irisin, secretion of FNDC5 mRNA in the seminal vesicle, penis and testes has been also reported (13,14).

Visfatin is a polypeptide consisting of 491 amino acids and its gene is located on the long arm of the chromosome 7 (15). Since it stimulates β -cell maturation and inhibits apoptosis, it is accepted as a cytokine. Besides, as demonstrated in many studies, it enables activation of leukocytes, and increases production of proinflammatory cytokines (16).

We planned this experimental study considering that changes in serum levels of irisin and visfatin might have a significant role in the diagnosis of TT.

Methods

Our experimental study was performed in the Experimental Animal Studies Research Laboratory at Bezmialem Foundation University in Istanbul, Turkey (number of ethics approval: 2015/132). Financial support for the study was received from the Advisory and Monitoring Commission for Dissertations and Academic Studies of Haseki Training and Research Hospital. A total of 28 prepubertal 26-30 day-old Wistar-Hannover strain rats each weighing 75-125 g were used in the study. During the experiment, all animals used in the study were followed up under stable ambient conditions and fed with tap water and standard rat pellets.

The rats were anesthetized with 70 mg/kg ketamine (Ketalar, Pfizer Pharmaceutical Co, Istanbul, Turkey) and 10 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer Pharmaceutical Co,

Istanbul, Turkey) and the surgical field was cleansed with povidone-iodine solution and the layers were passed through a transverse incision. Control groups did not undergo any procedure. The left testes of the rats in the torsion groups were rotated around their axes for 720°. Then, the testes were fixed to the scrotum with sutures passing through the tunica albuginea, and placed in the scrotum before closing the layers per primum.

Group 1 (1. Control group): Through scrotal incision, the gubernaculum was explored and two hours later, blood samples and testicular specimens were obtained.

Group 2 (2. Control group): Four hours after exploration of the gubernaculum, blood samples and testicular specimens were obtained.

Group 3 (1. Torsion group): Left testes were rotated to induce ischemia, then, blood samples, and testicular specimens were obtained two hours after induction of ischemia.

Group 4 (2. Torsion group): Blood samples, and testicular specimens were obtained four hours after torsion

At the end of the study, intracardiac blood samples were obtained and bilateral orchiectomy was performed to provide specimens for histopathological analysis. Afterwards, the animals were sacrificed.

Histopathological analyses were performed in the Pathology Department of the Oncology Institute at Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine and biochemical analyses were carried out in the division of Clinical Chemistry at Haseki Training and Research Hospital.

Biochemical Analyses

Serum irisin and visfatin levels of the rats were measured using Rat irisin ELISA kit (Eastbiopharm, Hangzhou-China) and Rat visfatin ELISA kit (Eastbiopharm, Hangzhou-China), respectively.

Histopathological Analyses

Testicular tissues were fixed in 10% formaldehyde solution and embedded in paraffin blocks after serial analyses were performed. Four micron-thick standard sections were stained with hematoxylin-eosin. Then, the prepared slides were examined under light microscope and evaluated according to the classification proposed by Cosentino et al. (17).

Stage 1 - Normal testicular tissue.

Stage 2 - Somewhat regular germ cells, and irregular seminiferous tubuli.

Stage 3 - Irregular germ cells, shrunken picnotic nuclei and seminiferous tubuli with irregular contours.

Stage 4 - Seminiferous tubuli filled with irregular germ cells with coagulation necrosis.

Statistical Analysis

For statistical analysis, SPSS 15.0 for Windows was used. In descriptive statistics, categorical variables were expressed as numbers and percentages, and numerical variables as mean (\pm standard deviation) and median values. For the comparison of two independent groups, numerical variables with normal distribution were analyzed using Student's t-test, while the Mann-Whitney U test was used for those with non-normal distribution. For the comparisons of dependent groups, mean differences of variables fitted to normal distribution were analyzed with paired-samples t-test, while the Wilcoxon-signed rank test was used for those without normal distribution. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

There was no statistically significant difference in mean irisin and visfatin levels at postprocedural 2nd and 4th hours between rats with TT and controls ($p=0.559$, $p=0.125$, $p=0.631$, and $p=0.435$, respectively). A statistically significant change was not detected between the TT and control groups as for postprocedural mean 4th and 2nd hour measurements ($p=0.735$, $p=0.939$, $p=0.398$, and $p=0.555$, respectively). Mean differences in irisine and visfatin levels were not statistically significant between the groups ($p=0.655$ and $p=0.611$, respectively) (Table 1).

Histopathology

Distribution of the stages of testicular injury induced in rats was as follows:

	Control		Torsion		p
	Mean	Median	Mean	Median	
Irisine 2.hr	3.15 \pm 0.69	3.27	2.97 \pm 0.38	2.96	0.559
Irisine 4.hr	3.44 \pm 0.90	3.07	2.76 \pm 0.44	2.82	0.125
p	0.735		0.398		-
Difference in irisine levels	-0.28 \pm 1.35	0.45	0.21 \pm 0.65	0.17	0,655
Visfatin 2.hr	251.0 \pm 33.2	247.3	261.0 \pm 41.8	255.7	0.631
Visfatin 4.hr	253.0 \pm 66.9	241	292.2 \pm 109.6	273.7	0.435
p	0.939		0.555		-
Difference in visfatin levels	-2.0 \pm 66.7	19.7	-31.2 \pm 132.3	-22.1	0.611
Hr: Hour					

Stage 1 (group 1: n=7 and group 2: n=6), stage 2 (group 2: n=1, group 3: n=4 and group 4: n=1), stage 3 (Group 3: n=1 and group 4: n=1), stage 4 (Group 3: n=2, group 4: n=5) (Figure 1).

A statistically significant difference was found between control and torsion groups as for mean, and median levels of irisin and visfatin measured at 2. and 4. hours following TT ($p=0.001$). A statistically significant difference was not detected between postprocedural 2nd and 4th hour measurements in the control and torsion groups.

Discussion

TT is the most frequently seen cause of scrotal emergencies in young men aged <25 years with an incidence of 1/4000 and it requires emergency treatment. It is the most frequent cause of testicular loss in adolescents. It is defined as cessation of blood flow into the testis, and its appendages caused by rotation of the spermatic cord around its axis (1-6). Based on the severity of ischemia and reperfusion injury, testicular damage occurs. Free oxygen radicals (FORs), which are released as a result of ischemia, and subsequent reperfusion are responsible for the development of testicular damage. FORs lead to lipid peroxidation in cell membranes with resultant denaturation of proteins and cell damage (2,18). TT is an important diagnosis because of the risk of infarct, and infertility. Abnormalities in the semen parameters in more than 35% of patients and development of infertility in nearly 25% of patients have been reported. Production of FORs and antisperm antibodies, neutrophil infiltration and decrease in the blood flow into contralateral testis lead to development of destructive changes in both testes (2-6).

Recovery of the testis depends on the degree and duration of the torsion. It has been demonstrated that TT of 360° does not adversely affect fertility while testicular rotations of $\geq 720^\circ$ exert harmful effects on the testes. In our study on rats, we induced a TT of 720°. If the rotated testis is intervened within the first six hours after torsion,

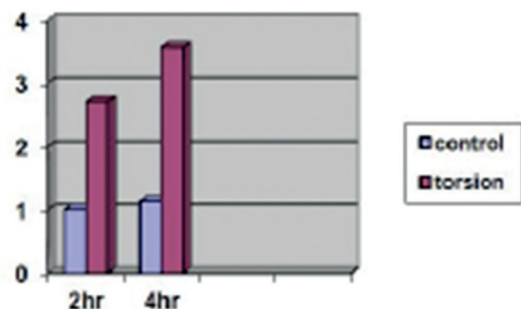


Figure 1. Distribution of testicular injury according to diase stages
Hr: Hour

recovery is highly probable. Testicular viability decreases dramatically 12 hours after torsion. Rates of testicular recovery following detorsion within six, 12 and 24 hours have been reported to be 90%, 50% and less than 10%, respectively (6).

TT is the most important cause of acute scrotum. In the differential diagnosis epididymitis, orchitis, torsion of testicular appendix, hydrocele, epididymal cyst, abscess, spermatocele, urolithiasis, cancer, and trauma should be considered. Its symptoms include testicular pain of sudden onset, scrotal swelling, rash and sometimes concomitant lower abdominal quadrant pain, nausea and vomiting. Physical examination carries utmost importance. Twisted testis is tender and lies at a higher level relative to the contralateral testis. Scrotal edema and erythema aggravate in parallel with increased severity of ischemia (3-5).

Since waste of time for the establishment of diagnosis will lead to testicular loss, diagnostic process should be completed as fast as possible. Doppler US is the firstly preferred diagnostic method (1,3,4). Though color Doppler US is a reliable test in the diagnosis of TT, false-negative results can be seen. Kalfa et al. (19) described the advantages of high-resolution US (HRUS) which enables direct visualization of the rotation of spermatic cord. In a study performed on 919 patients, the sensitivity of color Doppler US was determined as 76%, while sensitivity and specificity of HRUS were 96% and 99%, respectively (3). Testicular scintigraphy is another diagnostic modality (3,4). However, in these patients admitted to the emergency department, it is not always possible to use these necessary diagnostic methods. In patients with TT, limited number of specific and sensitive serum parameters can be used for early diagnosis and, therefore, further studies on new biomarkers should be conducted.

In a study performed by Turedi et al. (18), an increase in the plasma levels of SCUBE 1, which is a new and effective indicator of platelet activation, has been demonstrated in cases with TT.

In a study by Güneş et al. (5), the authors investigated the roles of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet counts in the diagnosis of TT, and in the demonstration of testicular viability after the torsion, and reported neutrophil/lymphocyte ratio as a beneficial parameter in the diagnosis, and the prognosis of TT.

In our study we measured serum irisin, and visfatin levels in the rats two and four hours after induction of TT.

Irisin is recognized as an exercise-induced hormone derived from skeletal muscle. It was firstly defined by Boström et al. (7) as glycosylated polypeptide which originates from skeletal muscle (9,14). FNDC5 is a protein which induces secretion of irisin hormone from muscle

cells (9,13). Immunohistochemical studies revealed that it was synthesized in abundant amounts in myocardium and connective tissue of the heart muscle. Besides, immunoreactivity of irisin has been detected in the salivary glands, kidneys, ovary, testes, rectum, intracranial arteries, and stomach, etc. (8,10-12). FNDC5 mRNA which is the precursor of irisin is secreted from the seminal vesicles, penis, and testes (11,14).

As determined in various studies, serum irisin levels decrease in type 2 diabetes mellitus (DM) and gestational DM, non-alcoholic hepatic failure and in individuals with lower body mass indices vs. obese individuals and increase in metabolic syndrome (14,20-23).

Visfatin was firstly defined by Samal et al. (24) as a growth hormone for β -lymphocyte precursors. Basically, it is an adipokine synthesized by visceral white adipose tissue (25). It has been determined that visfatin increases the effects of interleukin (IL)-7 and stem cell factor on β -cells and, thus, named as pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF). This protein also has the enzymatic activity of nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) which is critically important for the synthesis of the cofactor nicotinamide adenine dinucleotide required for cell metabolism. Visfatin, PBEF and Nampt are used to define the same protein (16,24,26).

The main source of plasma visfatin has been found to be leucocytes (especially granulocytes) (16). As demonstrated in many studies, visfatin has proinflammatory effects and increases synthesis of IL-1b, tumor necrosis factor-alpha and IL-6 in a dose-dependent manner. Besides, it increases expression of some anti-inflammatory cytokines including IL-10 and IL-1 Ra and also of CD54, CD40 and CD80 which are important co-stimulator molecules significant for T-cell activation effective on the surface of monocytes (15,16,25). Increased visfatin levels have been indicated in models of acute pulmonary injury, experimental inflammation and clinical sepsis. Higher visfatin levels were found in neutrophils of patients with sepsis. Besides, increased serum visfatin levels were detected in inflammatory bowel disease. Moreover, in studies performed on rats, the role of visfatin on the activation of NF- κ B, which has an important place in the induction and regulation of immune response, has been reported. All these outcomes demonstrate the involvement of visfatin in the inflammatory process (25).

In our study in rats with experimentally induced TT, serum irisin and visfatin levels at the 2nd and 4th hours were compared with those in controls without any statistically significant intergroup difference. Besides, any statistically significant difference was not detected between mean serum irisin, and visfatin levels of the torsion, and the control groups as estimated at postprocedural two and four hours. Histopathological examination results of the

testicular tissue specimens harvested at the 2nd and 4th hours in the torsion and the control groups were statistically significantly different.

TT is an important pathology in young male population which can lead to testicular loss and infertility. Studies are being conducted concerning its etiology, rapid diagnosis, medical and surgical treatment. In this experimental study of ours, we investigated serum levels of irisin and visfatin in TT-induced rats without any statistically significant difference in our outcomes relative to other studies. We have concluded that irisin and visfatin have not any diagnostic value. We assume that further studies on irisin and visfatin should be performed.

This study has some limitations. Since TT is most frequently seen in young adults, we preferred to use prepubertal rats in this experimental study. Hemodynamic characteristics of prepubertal rats pose some differences when compared with adult rats, and human beings. Besides, experimental model may not exactly mimic typical cases of TT seen in daily clinical practice. Though in patients with TT post-detorsion reperfusion injury is a very well recognized important factor as ischemia in testicular recovery, in this experimental model, detorsion was not applied. Besides, groups of rats exposed to longer periods of torsion could be included in the study.

Conclusion

In this experimental study, we concluded that biomarkers of irisin, and visfatin do not aid in the diagnosis of TT. We think that more comprehensive studies should be conducted to confirm this assertion.

Ethics

Ethics Committee Approval: Our experimental study was performed in Experimental Animal Studies Research Laboratory of Bezmialem Foundation University (number of ethics approval: 2015/132).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: F.S., S.Y. Concept: F.S., S.Y., S.B.S. Design: F.S., S.Y., S.B.S. Data Collection or Processing: F.S., S.Y., M.T., E.Y., V.O., M.K. Analysis or Interpretation: F.S., S.Y., M.T., E.Y., M.K. Literature Search: F.S., S.Y., S.B.S., M.T., V.O. Writing: F.S., S.Y.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Financial Disclosure: Financial support for the study was received from Advisory, and Monitoring Commission for Dissertations, and Academic Studies of Haseki Training and Research Hospital (Project number: 14.01.2015/30).

References

1. Rashed FK, Ghasemi B, Deldade Mogaddam H, Mesgari M. The effect of erythropoietin on ischemia/reperfusion injury after testicular torsion/detorsion: a randomized experimental study. *ISRN Urol* 2013;2013:351309.
2. Cvetkovic T, Stankovic J, Najman S, et al. Oxidant and antioxidant status in experimental rat testis after testicular torsion/detorsion. *In J Fertil Steril* 2015;9:121-8.
3. Daljusta DG, Granberg CF, Villanueva C, Baker LA. Contemporary review of testicular torsion: new concepts, emerging technologies and potential therapeutics. *J Pediatr Urol* 2013;9:723-30.
4. Matthews PN. Spermatic cord torsion. *Arch Dis Child* 1986;62:426-7.
5. Güneş M, Umul M, Altok M, et al. Predictive role of hematologic parameters in testicular torsion. *Korean J Urol* 2015;56:324-9.
6. Reyes JG, Farias JG, Henriquez-Olavarrieta S, et al. The hypoxic testicle: physiology and pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:929285.
7. Boström PA, Fernandez-Real JM, Mantzoros C. Irisin in humans: recent advances and questions for future research. *Metabolism* 2014;63:178-80.
8. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides* 2014;61:130-6.
9. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism. *Metabolism* 2013;62:1037-44.
10. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61:1725-38.
11. Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides* 2014;55:85-91.
12. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, et al. FND5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013;8:60563.
13. Spiegelman BM. Banting lecture 2012: Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes* 2013;62:1774-82.
14. Chen JQ, Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids Health Dis* 2015;14:2.
15. Sommer G, Garten A, Petzold S, et al. Visfatin/ PBEF/ Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)* 2008;115:13-23.
16. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia* 2011;54:1200-11.
17. Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R, Cockett AT. Histopathology of prepubertal rat testes subjected to various durations of spermatic cord torsion. *J Androl* 1986;7:23-31.

18. Turedi S, Tatli O, Alver A, et al. The Diagnostic Value of Plasma SCUBE 1, a Novel Biomarker of Platelet Activation, in testicular Torsion: A Randomized, Controlled, Experimental Study. *Urology* 2015;86:516-20.
19. Kalfa N, Veyrac C, Lopez M, et al. Multicenter assesment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. *J Urol* 2007; 177:297-301.
20. Liu JJ, Liu S, Wong MD, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28:208-13.
21. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013;27:365-9.
22. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, et al. The Identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306:512-8.
23. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4899-907.
24. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and charecterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14:1431-7.
25. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178:1748-58.
26. Jacgues C, Holzenberger M, Mladenovic Z, et al. Proinflammatory actions of visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) involve regulation of insulin signaling pathway and Nampt enzymatic activity. *J Biol Chem* 2012;287:15100-8.



Idiopathic Nephrotic Syndrome in Childhood: A Retrospective Analysis of Two Hundred and Eighty Nine Patients

Çocukluk Çağında İdiyopatik Nefrotik Sendrom: İki Yüz Seksen Dokuz Hastanın Retrospektif Analizi

Kenan Yılmaz, Ruhan Düşünsel*, İsmail Dursun*, Sibel Yel*, Zübeyde Gündüz*, Hakan Poyrazoğlu*

Şanlıurfa Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Nephrology, Şanlıurfa, Turkey

*Erciyes University Medical Faculty Hospital, Clinic of Pediatric Nephrology, Kayseri, Turkey

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the demographic and histopathological characteristics and response to medications in children with idiopathic nephrotic syndrome in Turkey.

Methods: We reviewed medical records of patients older than one year, who were newly diagnosed with nephrotic syndrome and had been followed for at least one year in our department between November 1994 and March, 2013.

Results: A total of 289 children (169 boys) were included in the study. Fifty three patients (18.4%) were with steroid-resistant nephrotic syndrome, 33 (11.4%) with frequently relapsing nephrotic syndrome and 53 (18.4%) were with steroid-dependent nephrotic syndrome. Cyclosporine A (CsA), cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, levamisole, azathioprine, and rituximab were used as steroid-sparing agents in some patients. The number of patients who were responder to steroid and to CsA was similar. Majority of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome were also resistant to mycophenolate mofetil and CsA.

Conclusion: There was a high prevalence of minimal change disease based on kidney biopsy especially in boys younger than six years of age and response to steroid and CsA was almost similar.

Keywords: Children, idiopathic nephrotic syndrome, steroid resistance, steroid dependent, relapse

Öz

Amaç: Bu çalışma, Türkiye’de idiyopatik nefrotik sendrom tanısı alan çocukların demografik verileri ve histopatolojik özelliklerinin yanı sıra özellikle steroid ve steroid dışı tedaviye yanıtlarıyla ilgili yeterli çalışma olmaması nedeniyle yapıldı.

Yöntemler: Departmanımızda Kasım 1994 - Mart 2013 tarihleri arasında ilk kez idiyopatik nefrotik sendrom tanısı alan, bir yaş üzerinde ve en az bir yıl süreyle takip edilen hastaların tıbbi kayıtları incelendi.

Bulgular: Bu çalışmaya toplam 289 çocuk (169 erkek) dahil edildi. Hastaların 53’ü (%18,4) steroid dirençli nefrotik sendrom, 33’ü (%11,4) sık tekrarlayan nefrotik sendrom, 53’ü (%18,4) steroid bağımlı nefrotik sendrom idi. Hastalarda kullanılan alternatif ajanlar siklosporin A (CsA), siklofosfamid, mikofenolat mofetil, yüksek doz metilprednizolon, levamizol, azatioprin ve ritüksimab idi. Steroid ile CsA’ya yanıt arasında benzerlik olduğu görüldü ($p<0,01$). Steroid direnci olan hastaların büyük bir kısmı Mikofenolat mofetil ve CsA tedavisine de direnç gösteriyordu.

Sonuç: Özellikle altı yaş altındaki erkek çocukların böbrek biyopsilerinde minimal lezyon hastalığının yüksek sıklıkta görüldüğü ve steroid tedavisi ile CsA tedavisine yanıtın benzer olduğu bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Çocuklar, idiyopatik nefrotik sendrom, steroid direnci, steroid bağımlı, relaps

Introduction

Nephrotic syndrome (NS) is characterized by massive proteinuria, generalized edema, hypoalbuminemia and hyperlipidemia. Idiopathic NS (INS) is the most common form of NS (>90%) with annual incidence of 1 to 3:100.000 in children below 16 years of age (1).

Although majority of children with INS are well responder for steroids, 20% of them are steroid-resistant. Therapeutic response to medications and long-term outcome of the disease may be different between the geographic regions (2). However, there are few studies on this topic. Thus, in this study, our aim was to evaluate the

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Kenan Yılmaz
Şanlıurfa Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Nephrology, Şanlıurfa, Turkey
E-mail: kenanylmz68@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5679-5429

Received/Geliş Tarihi: 15 April 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 9 November 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

demographic and histopathological characteristics, and response to medications in children with INS in our center

Methods

We reviewed medical records of children diagnosed with INS in the pediatric nephrology department at Erciyes University, between November 1994 and March 2013. Our study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Ethics Committee of Erciyes University Medical Faculty approved the study (approval no: 2014/582). Inclusion criteria were; 1) At least one year of follow-up after diagnosis, and 2) ≥ 1 year of age at the time of diagnosis. Children with secondary NS were excluded. Patient's charts were retrospectively reviewed in terms of demographic, histopathologic and clinical findings, and response to immunosuppressive treatment.

NS was defined as edema, proteinuria (≥ 40 mg/m²/hour) and hypoalbuminemia (serum albumin level < 2.5 g/dL). The classifications of the patients based on steroid response were as follows (2):

1. Complete remission: Urine protein creatinine ratio (uPCR) < 200 mg/g or $< 1+$ protein on a urine dipstick measurement for three consecutive days.

2. Partial remission: Fifty percent or more decrease in proteinuria and uPCR between 200 and 2000 mg/g.

3. No remission: Failure to reduce urine protein excretion by 50% from baseline or persistent excretion uPCR > 2000 mg/g.

4. Steroid-resistant NS (SRNS): Failure to achieve complete remission after eight weeks of corticosteroid therapy.

5. Relapse: uPCR ≥ 2000 mg/g, or ≥ 300 mg/dL or 3+ protein on urine dipstick.

6. Frequently relapsing NS (FRNS): Two or more relapses within six months of initial response, or four or more relapses in any 12-month period.

7. Steroid-dependent NS (SDNS): Two consecutive relapses during corticosteroid therapy, or within 14 days of ceasing therapy.

8. Early nonresponder: Failure to achieve complete remission after eight weeks of corticosteroid therapy.

9. Late nonresponder: Persistent proteinuria during four or more weeks of corticosteroids following one or more remission.

Renal biopsy was routinely performed in patients with gross hematuria, persistent microscopic hematuria, increased serum creatinine, resistance to steroid, low serum complement and age at onset < 1 y or > 8 y. The biopsy specimens were examined by light and immunofluorescence microscopy. Steroid therapy was initiated at a dose of 60 mg/m²/day over four weeks, which then titrated to 60 mg/m² on alternate days over an additional four weeks. The dose was then tapered

over the next two-three months and discontinued. Alternative agents used in patients with SDNS, SRNS and FRNS were: cyclosporine A (CsA) 3-5 mg/kg/day, oral cyclophosphamide (CYC) 2 mg/kg/day (maximum cumulative dose: 168 mg/kg, 8-12 weeks), intravenous CYC500 mg/m²/month (3-6 months), mycophenolate mofetil (MMF) 600 mg/m²/dose (twice daily), pulse methylprednisolone 30 mg/kg (maximum: 1000 mg), levamisole 2-3 mg/kg/day, azathioprine 1-3 mg/kg/day, and rituximab 375 mg/m².

CsA and MMF resistance were defined as failure to achieve partial or complete remission after six months of CsA and MMF treatment (2).

Statistical Analysis

Data were analyzed by using IBM SPSS version 21 software. The Shapiro-Wilk test was used to assess normality in numeric variables. The Mann-Whitney U test was used for comparison between groups with skewed distribution while the Kruskal-Wallis test was used for comparison among groups. Chi-square test was used for comparisons between categorical variables. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 289 children were included in the study. Of these, 169 (58.5%) were boys and 120 (41.5%) were girls. The mean age at the time of diagnosis was 40 months (range: 12-180 months). The mean follow-up time was 76 months (range: 12-204 months). On the first admission, there was oliguria in 134 (46.4%), hypertension in 54 (18.7%), massive edema in 47 (16.3%), microscopic hematuria in 39 (13.5%) and gross hematuria in two (0.7%) patients.

The number and mean age of the patients without relapse were 58 (20.1%) and 48 months (minimum-maximum: 165 months), respectively. 46.6% of them were girls. The boys less than 6 of age were more steroid resistant (51% in SRNS group). Only 29 patients (10%) had a glomerular filtration rate of < 90 mL/min/1.73m² at presentation. Of the patients 53 (18.4%) were with SRNS, 33 (11.4%) with FRNS and 53 (18.4%) were with SDNS. Kidney biopsy was performed in 72 patients; initial renal histology showed minimal change disease (MCD) in 43 patients (59.7%), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in 12 (16.7%), mesangioproliferative glomerulonephritis in 8 (11.1%), membranoproliferative glomerulonephritis in 6 (8.3%) and membranous glomerulonephritis in 3 patients (4.2%). Ninety five patients (32.9%) required albumin replacement for effective intravascular volume. 37.2% of patients with MCD at the initial biopsy were steroid-resistant (Table 1). Similarly, majority of them were also resistant to MMF and CsA. The response rate to CYC in

this group was approximately 50% (Table 2). The response rate to MMF and CYC in SRNS group was 36% and 54%, respectively. Majority of the children who were responder to steroid were also responder to CsA (86.6%) (p<0.01).

Rituximab therapy was given in two patients. Of them, one was steroid-dependent and the other one was steroid-resistant.

Eleven patients were treated with levamisole. Of them, only one responded to the therapy (Table 3).

The most common complications related to disease and medication were osteoporosis and hypertrichosis (Table 4). Of the patients with osteoporosis, 29 patients (54.7%) were in SRNS group, 16 patients (30.2%) in SDNS group and eight patients (15.1%) in FRNS group. Hypertension was detected in eight (61.5 %) patients with SRNS. Five of them had MCD based on kidney biopsy. All the patients were alive in the course of the study.

The distribution of the patients with hypertension according to steroid response was as follows: eight patients (61.5%) with SRNS, two patient (15.4%) with SDNS and three patients (23.1%) with FRNS. Based on the biopsy results, there was MCD in five patients (38.5%), FSGS in four patients (30.8%) and mesangial proliferative glomerulonephritis in two patients (15.4%).

Four patients progressed to end-stage renal disease (ESRD) at the end of the follow-up.

Discussion

The present study demonstrates that boys younger than six years of age show a higher incidence of steroid resistance and that the rate of response to steroid and CsA is similar. In addition, hypertension and osteoporosis are common complications in patients with SRNS as expected.

INS is more common in boys than in girls with a ratio

Table 1. Distribution of the patients underwent biopsy according to age, gender or steroid response

Biopsy result	n	MCD	MesPGN	FSGS	MPGN	MGN
Age at diagnosis						
≤6 years	47	31 (72.1%)	3 (37.5%)	10 (83.3%)	1 (16.7%)	2 (66.7%)
>6 years	25	12 (27.9%)	5 (62.5%)	2 (16.7%)	5 (83.3%)	1 (33.3%)
Gender						
Girls	36	21 (48.8%)	4 (50%)	4 (33.3%)	4 (66.7%)	3 (100%)
Boys	36	22 (51.2%)	4 (50%)	8 (66.7%)	2 (33.3%)	0
Steroid response						
Frequent relapse	17	12 (27.9%)	3 (37.5%)	1 (8.3%)	0	1 (33.3%)
Steroid-dependent	16	11 (25.6%)	1 (12.5%)	2 (16.6%)	2 (33.3%)	0
Steroid-resistant	33	16 (37.2%)	3 (37.5%)	9 (75%)	4 (66.7%)	1 (33.3%)
Steroid-sensitive	6	4 (9.3%)	1 (12.5%)	-	-	1 (33.3%)

n: Number of patients, MCD: Minimal change disease, FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis, MesPGN: Mesangial proliferative glomerulonephritis, MPGN: Membranoproliferative glomerulonephritis, MGN: Membranous glomerulonephritis

Table 2. The relationship between steroid response and non-steroid therapy

Steroid response	CsA ^a		MMF		CYC	
	Response	No response	Response	No response	Response	No response
SRNS	4	11	4	7	6	5
FRNS	14	1	2	0	15	2
SDNS	12	3	1	0	8	4

CsA: Cyclosporine A, a: Majority of the children responsive to steroid were also responsive to CsA (p<0.01), SRNS: Steroid-resistant nephrotic syndrome, FRNS: Frequently relapsing nephrotic syndrome, SDNS: Steroid-dependent nephrotic syndrome, MMF: mycophenolate mofetil, CYC: Cyclophosphamide

Table 3. Rate, duration and response rate of non-steroid therapy

Non-steroid therapy	CsA	MMF	CYC	RTX	AZA	Lev
Number n (%)	45 (15.6)	14 (4.8)	40 (13.8)	2 (0.7)	11 (3.8)	11 (3.8)
Responder n (%)	30 (66.6)	7 (50)	29 (72.5)	1 (50)	3 (27.2)	1 (9)
Non-responder n (%)	15 (33.3)	7 (50)	11 (27.5)	1 (50)	8 (72.8)	10 (91)
Duration (months)*	26 (6-64)	26 (10-44)	-	-	14 (9-36)	12 (4-24)

*: Median (minimum-maximum) CsA: Cyclosporine A, MMF: Mycophenolate mofetil, CYC: Cyclophosphamide, RTX: Rituximab, AZA: Azathiopyrin, Lev: Levamisole

of 4:1 for new cases of NS. The peak age for the onset of NS is 2-3 years (3,4). In the previous studies in our country, male predominance was shown and average age of onset was 3-6 years (5-7). In our cohort, 58.5% of patients were boys and they experienced more steroid resistance.

One of the cardinal findings of INS in children is good response to steroid (8). Initially, response rate to steroid has been reported to be between 77.6% and 88% in different studies and the outcome was found to be better in patients who responded to steroid when compared to those who were resistant to steroid (9,10). The rate of steroid resistance has been reported to be approximately 20% in the literature (1). In the current study, the rate of response to steroid was found to be 81.7%. Resistance to steroid was detected in 18.3% of children with INS which was similar with that in a previous study performed in our country (5).

In 1978, the International Study of Kidney Disease in Children reported that 77% and 7% of childhood INS consisted of MCD and FSGS, respectively (11). In our study, MCD was the most common histopathological finding in children under the age of six. It was followed by FSGS. Recently, many studies have revealed that the frequency of the diagnosis of FSGS has been increased year by year (12-15). In our study, FSGS was detected in 16.6% of patients who underwent kidney biopsy and 75% of them had steroid resistance. Our findings were compatible with that of the study by Boyer et al. (16) which showed increased steroid resistance over the past two decades. FSGS is a histopathological finding of poor prognosis leading to the development of ESRD in patients with NS (17). In our study, we showed that 1.4% of our patients progressed to ESRD and all of them were diagnosed with FSGS.

In this study, an interesting finding was the presence of steroid resistance in 37.2% of patients who had MCD based on kidney biopsy findings. 81% of them were boys and the mean age at the diagnosis was 27 months (12-43 months). Thus, we think that younger boys were at risk for steroid resistance even in biopsy-proven MCD.

The remission rate for CsA has been reported to be between 60% and 90% (18-20). In our study, this rate was found to be 66.6% and the patients showed similar response to steroid and CsA. In a recent study performed in our country, full and partial remissions were observed with a rate of 85% with the use of Cs (5). Recently, MMF has been a commonly used steroid-sparing agent in childhood NS. In patients with SRNS, MMF gave rise to complete remission in 23-62% of patients and partial remission in 25-37% of patients (21-23). In our study, we used MMF with a mean duration of 26 months (10-44 months) and complete remission was achieved in 50% of patients. It failed in the remaining 50%.

CYC has been used to reduce relapse frequency and to induce long-term remission. In a meta-analysis including 102 children from three trials performed in children with relapsing steroid-sensitive NS, CYC significantly reduced the relapse risk at 6-12 months compared to prednisone alone (24). The response rate to CYC was 72.5% in our cohort. In addition, majority of patients who achieved remission with CYC were sensitive to steroid (79.3%). Only half of the patients with SRNS were responder to CYC.

Isolated case reports have shown a beneficial effect of rituximab in pediatric patients with primary FSGS (25). We used rituximab in two patients with SRNS who received steroids, CsA, CYC and MMF previously. Both patients were diagnosed with FSGS. One of them did not benefit from rituximab and progressed to ESRD; renal transplantation was performed ultimately in this patient. The second achieved complete remission and was clinically doing well at the last follow-up visit.

Levamisole is an antihelminthic agent and also used as a steroid-sparing agent in children with SDNS and/or FRNS. Al-Saran et al. (26) studied the effect of levamisole on FRNS/SDNS. They showed that 20 patients (62.5%) were relapse-free during the follow-up in levamisole group while no patient was relapse-free in control group. In our study, levamisole was given to 11 patients including five patients in SRNS group and six patients in SSNS group. None of the patients in SRNS group responded to levamisole. Only one child (16.6 %) in SSNS group was responder to levamisole.

It is well-known that complications may be observed due to disease itself or medications used in NS (27,28). In our study, the most common complication was osteoporosis, followed by hypertrichosis, alopecia, hypertension, peritonitis, cataract, hypothyroidism, and thromboembolism (Table 4).

Our study has several limitations associated with the retrospective design of the study. For example, the number of patients who underwent kidney biopsy and the number of patients who were given MMF and rituximab

Table 4. Complications related to disease itself and drugs

Complications	SRNS	FRNS	SDNS	n (%)
Osteoporosis	29	16	8	53 (18.3)
Hypertrichosis	22	9	6	37 (12.8)
Alopecia	8	7	4	19 (6.6)
Hypertension	8	3	2	13 (4.5)
Peritonitis	5	3	1	9 (3.1)
Cataract	2	2	3	7 (2.4)
Hypothyroidism	3	1	0	4 (1.4)
Thromboembolism	2	0	0	2 (0.7)

SRNS: Steroid-resistant nephrotic syndrome, FRNS: Frequently relapsing nephrotic syndrome, SDNS: Steroid-dependent nephrotic syndrome

are limited. In addition, it was a single center study and etiology of INS was not uniform.

Conclusion

In conclusion, there is a high prevalence of MCD based on kidney biopsy especially in boys younger than six years of age and response to steroid and CsA is almost similar. We assume that prospective clinical studies with large number of patients should be done to evaluate the effect of the new steroid-sparing agents on outcome in children with INS.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics Committee of Erciyes University Medical Faculty approved the study. (approval no: 2014/582).

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: K.Y., İ.D. Concept: R.D., Z.G. Design: H.P., R.D. Data Collection or Processing: K.Y., S.Y. Analysis or Interpretation: İ.D., Z.G. Literature Search: K.Y., İ.D. Writing: K.Y.

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

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

References

- McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1040-4.
- Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28:415-26.
- Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in childhood: clinical aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 667-92.
- Spencer JD, Hastings MC, Wyatt RJ, Ault BH. Has the incidence of childhood steroid sensitive nephrotic syndrome changed? *Clin Nephrol* 2012;78:112-5.
- Hacıhamdioğlu DÖ, Kalman S, Faysal Gök F. Long-term results of children diagnosed with idiopathic nephrotic syndrome; single center experience. *Türk Pediatri Ars* 2015;50:37-44.
- Van A, İşlek İ, Dağdemir A, Koçak H, Küçükkökük Ş. Çocukluk çağı nefrotik sendromu: 230 olgunun değerlendirilmesi. *OMÜ Tıp Dergisi* 2001;18:71-9.
- Peru H, Karagöl C, Elmacı AM, Kara F. Nefrotik Sendromlu 141 olgunun retrospektif analizi. *Selçuk Tıp Derg* 2008;25:23-9.
- Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122:13-28.
- Safaei A, Maleknejad S. Spectrum of childhood nephrotic syndrome in Iran: a single center study. *Indian J Nephrol* 2009;19:87-90.
- Gulati S, Kher V, Sharma RK, Gupta A. Steroid response pattern in Indian children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr* 1994;83:530-3.
- No authors listed. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978;13:159-65.
- Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004;66:1294-302.
- Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis- epidemiology aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol* 2007;22:183-6.
- Batinic D, Milošević D, Coric M et al. Idiopathic nephrotic syndrome in children: review of 282 Croatian cases. *Clin Nephrol* 2012;78:116-21.
- Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2012;62:2301-10.
- Boyer O, Moulder JK, Somers MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1159-66.
- Sozeri B, Mir S, Mutlubas F, Sen S. The long-term results of pediatric patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:87-92.
- El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2433-8.
- Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994;8:401-3.
- Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991;35:31-6.
- Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28:409-14.
- Li Z, Duan C, He J, et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:883-8.
- de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:453-60.
- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002290.

25. Kemper MJ, Lehnhardt A, Zawischa A, Oh J. Is rituximab effective in childhood nephrotic syndrome? Yes and no. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1305-11.
26. Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, Abdelkarim M. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:201-5.
27. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr* 2011;54:322-8.
28. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1159-67.



Association of Serum Triglyceride-to-High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Insulin Resistance and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents

Çocuk ve Ergenlerde Serum Trigliserid Yüksek-yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranının İnsülin Direnci ve Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanısal Değeri

Ala Üstyol, Funda Kökali, Nilgün Selçuk Duru, Murat Eleveli

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Child and Health and Diseases Endocrinology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: Insulin resistance (IR) is considered the main contributor to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Triglyceride (TG)-to-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio (TG/HDL-C) has been recommended as a surrogate index of IR. However, the association between TG/HDL-C and NAFLD is as yet unclear. The aim of this study was to investigate the association of TG/HDL-C ratio with IR and NAFLD.

Methods: The study population included 228 obese children and adolescents (59% girls, mean age: 12.52±2.94 years) and 46 lean subjects (57% girls, mean age: 12.53±3.30 years). The obese group was further stratified on the basis of NAFLD.

Results: The TG/HDL-C ratio was higher in obese subjects compared with controls. The NAFLD group also had a significantly higher TG/HDL-C ratio (3.20±1.9 vs. 2.35±1.09) than the non-NAFLD group. The TG/HDL ratio was correlated with alanine aminotransferase, cholesterol, glucose-to-insulin ratio (FIR), homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR), quantitative insulin-sensitivity check index, and insulin. A cut-off value of 2.27 was used to define a high TG/HDL-C ratio. At multivariate logistic regression analysis, FIR [odds ratio (OR)=4.20], HOMA-IR (OR=4.15), TG/HDL-C ratio (OR=2.8), HDL-C (OR=2.12), and ALT (OR=6.37) were associated with NAFLD.

Conclusion: TG/HDL-C ratio is associated with various well-defined risk factors for NAFLD, and a value of >2.27 may be useful in identifying children at high risk for the condition.

Keywords: Triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio, insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease, obese, children

Öz

Amaç: İnsülin direnci (İD) alkolik olmayan karaciğer hastalığı (AOYKH) için başlıca risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Trigliserid/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı (TG/HDL-K) İD yerine kullanılabilen bir indeks olarak tanımlanmıştır. TG/HDL-K oranının AOYKH'da tanısal değeri ile ilgili çalışmalar ise sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı TG/HDL-K oranının İD ile AOYKH'deki tanısal değerinin belirlenmesidir.

Yöntemler: Çalışmaya 228 obez (%59 kız, ortalama yaş: 12,52±2,94) ile 46 sağlıklı (%57 kız, ortalama yaş: 12,53±3,30) çocuk ve ergen dahil edildi. Obez hasta grubu ultrason verilerine göre AOYKH olan ve olmayanlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldılar.

Bulgular: Obez grubun TG/HDL-K oranı sağlıklı grupla kıyaslandığında anlamlı oranda yüksek bulundu. Obez grup içinde de AOYKH olanlar (3,20±1,9) olmayanlara göre (2,35±1,09) yüksek TG/HDL-K oranına sahiptiler. TG/HDL-K oranı ile alanin aminotransferaz, kolesterol, glukoz insülin oranı, homeostaz model değerlendirmesi-IR (HOMA-IR), kantitatif insülin hassasiyet indeksi ve insülin seviyesi arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. TG/HDL-K oranının 2,27'nin üzerinde olması yüksek olarak kabul edildi. Çok değişkenli bir analiz modelinde (yaş, cinsiyet, ergenlik durumu ve beden kitle indeksine göre ayarlama yapıldıktan sonra) AOYKH üzerine yüksek glukoz insülin oranı [olasılık oranı (OR)=4,20], HOMA-IR (OR=4,15), HDL (OR=2,12), ALT (OR=6,37) ve TG/HDL-K oranının (OR=2,8) bağımsız etkili olduğu bulundu.

Sonuç: AOYKH için iyi bilinen risk faktörleri ile TG/HDL-K arasında anlamlı korelasyon vardır. TG/HDL-K oranı için >2,27 eşik değeri çocuklarda AOYKH için bağımsız bir risk faktörüdür.

Anahtar Sözcükler: Trigliserid/yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı, insülin direnci, alkolik olmayan karaciğer yağlanması, obezite, çocuklar

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ala Üstyol
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Child and Health and Diseases Endocrinology, İstanbul, Turkey
E-mail: alaustyol@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7903-7356

Received/Geliş Tarihi: 6 April 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 9 November 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Increasing levels of obesity have led to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) becoming the most common chronic liver disease (1). A close relationship exists between NAFLD and elements of metabolic syndrome; high fasting glucose, hypertension, central obesity, insulin resistance (IR), and atherogenic dyslipidemia (2). One previous study reported a 6-fold higher risk of atherosclerosis in pediatric patients with steatosis compared to that in non-steatotic subjects (3). Prompt evaluation of arterial injury is essential if subsequent vascular risk is to be avoided, because early detection and intervention permit the reversal of subclinical atherosclerosis (4). Lipoprotein ratios are considered to be of greater use than isolated lipid values in the assessment of cardiovascular risk in adult patients, since these constitute a more accurate reflection of the interactions between lipid fractions (5). Although NAFLD is known to be a major risk factor for cardiovascular disease, there has been little investigation of the clinical value of lipid ratios in this condition, particularly in the pediatric age group (6-9). Studies concerning IR and triglyceride-(TG)-to-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio (TG/HDL-C) have revealed a clear association between them, and TG/HDL ratio was found to be significantly correlated with IR (10). Giannini et al. (11) proposed a TG/HDL ratio greater than 2.27 as a significant cut-off point for predicting IR. We hypothesized that a TG/HDL-C ratio of 2.27 recommended in the context of IR might also be a good marker in NAFLD owing to this close relationship between NAFLD and IR.

Methods

Study Population

Two hundred twenty-eight children and adolescents (134 girls and 94 boys, with a mean age of 12.52 ± 2.94 years), who were admitted to our department between January 2015 and April 2016 because of obesity, were included in the study. Forty six age-matched healthy lean children and adolescents (26 girls and 20 boys, mean age: 12.53 ± 3.30 years) having a body mass index (BMI) between the 3rd and the 85th percentile served as controls. They were enrolled among non-obese healthy subjects with no history of chronic disease and no drug treatment who attended the hospital for minor illnesses such as a common cold, conjunctivitis or similar mild afflictions. The obese group was further stratified based on NAFLD as revealed by ultrasonography. Weight was measured by a balance beam medical scale and height using a rigid stadiometer. All patients had BMI values higher than the 95th percentile based on percentile curves applicable to Turkish children (12). Puberty was evaluated using the Tanner staging criteria (13,14). Blood pressure (BP) was

measured with a sphygmomanometer following a 10-min rest. Waist circumference (WC) was measured as a surrogate index of central obesity. Exclusion criteria included diabetes, any condition affecting insulin's action, familial or secondary dyslipidemia other than resulting from obesity, a history of alcohol use and use of drugs known to induce NAFLD. This study was approved by Haseki Training and Research Ethics Committee for Clinical Investigations (approval number: 359).

Laboratory Tests

Glucose, lipid profile, alanine aminotransferase (ALT) and insulin were analyzed in all participants following 12-h fasting. Blood glucose levels were determined using the glucose oxidase test and plasma insulin levels via electrogenerated chemiluminescence immunoassay (Unicell DXi; Beckman Coulter, USA), while calculation of serum lipid profiles was based on enzymatic methods.

Definitions

IR markers were calculated from fasting glucose and insulin values by the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), fasting glucose/insulin ratio (FGIR) and the homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR). Central obesity was defined as WC $\geq 90^{\text{th}}$ percentile (15). High BP was defined as systolic or diastolic BP $\geq 90^{\text{th}}$ percentile (16). Glucose levels ≥ 100 mg/dL were evaluated as representing impaired fasting glucose. IR was defined as a HOMA-IR score of higher than 2.5 in prepubertal subjects and 3.16 in pubertal individuals (17). Cut-off levels of 0.357 and seven were defined for QUICKI and FIGR, respectively (18). Cut-off points recommended by the guidelines for atherogenic risk reduction in childhood were used to define dyslipidemia (19). High ALT levels were defined using sex-related cutoff points (30 IU/L in males and 19 IU/L in females), as defined in previous studies (20). A high TG/HDL-C ratio was defined as more than 2.27. Liver ultrasonography results were used in the assessment of NAFLD.

For the statistical analysis, qualitative variables were compared using χ^2 test and continuous variables were compared using t-tests or the Mann-Whitney U test when needed. Univariate correlation analyses were performed using Spearman's correlation coefficient. After adjusting for covariates [age, sex, pubertal status, BMI- standard deviation scores (SDS)], multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent correlates of NAFLD. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine cut-off values of TG/HDL-C ratio with maximum sensitivity and specificity for the diagnosis of NAFLD and IR. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

This study involved 228 obese and 46 healthy children/adolescents. Two subgroups were established among the obese patients, depending on the presence or absence of NAFLD. The prevalence of NAFLD was 35% in the obese study population. The groups' clinical and laboratory findings are compared in Table 1. There were no differences in sex or pubertal status among the groups.

Obese patients either with or without NAFLD exhibited significantly higher BMI-SDS than the controls. The TG/HDL-C ratio was also significantly higher in the non-NAFLD and NAFLD groups than in the control group ($p < 0.001$) (Figure 1). WC and systolic-diastolic BP values were lower in the control group compared to obese patients with or without NAFLD. Lower ALT, fasting insulin, TGs and HOMA-IR measurements were also determined in the control group, than in the obese patients with or without NAFLD. Fetal growth restriction (FGR) and Quick index and

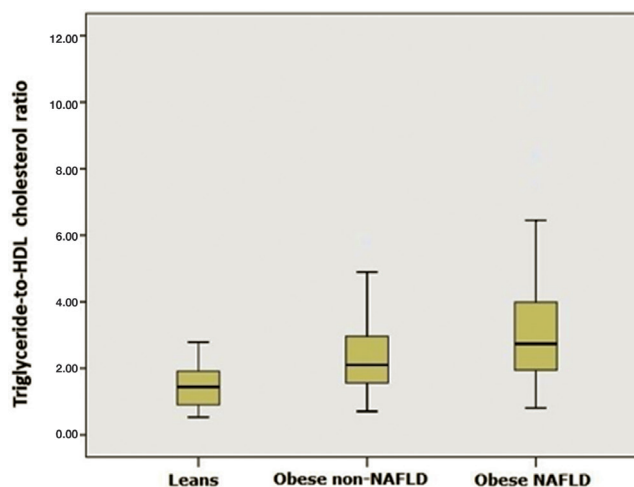


Figure 1. Comparison of Triglycerides/High density lipoprotein cholesterol ratio levels among the groups
HDL: High density lipoprotein, NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease

Table 1. Characteristics of control and obese children with or without nonalcoholic fatty liver disease			
	Control	Non-NAFLD	NAFLD
Number of subjects	46	148	80
Sex (%) F/M	56/44	60/40	56/44
Pubertal status, n (%)	30 (67)	110 (74)	67 (84)
Age, years	12.53±3.30	12.53±3.08	12.52±2.69
BMI, kg/m ²	19.04±2.81	28.90±4.54 [‡]	31.14±4.57* [†]
BMI-SDS	-0.15±0.80	2.45±0.64 [‡]	2.66±0.54* [†]
Waist circumference, cm	68.62±9.13	95.84±12.78 [‡]	101.15±12.31* [†]
Systolic BP, mmHg	104.83±12.83	117.52±14.76 [‡]	122.77±13.66* [†]
Diastolic BP, mmHg	62.64±7.26	75.65±10.38 [‡]	78.62±9.85* [†]
Fasting glucose, mg/dL	89 (75-104)	91 (77-128)	91 (79-117)
FGIR	15.2 (6.4-57.4)	8.7 (1.4-41.5) [‡]	5.8 (0.8-61)* [†]
ALT, U/L	13 (4-42)	17 (2-58) [‡]	26 (8-195)* [†]
Total cholesterol, mg/dL	157.63±27.18	160.14±30.86	165.86±32.28
Triglycerides, mg/dL	68 (28-131)	95 (39-229) [‡]	119 (44-364)* [†]
LDL- cholesterol	91.65±22.65	94.10±26.70	96.41±26.61
HDL- cholesterol	52 (35-72)	45 (25-78) [‡]	43 (22-73)* [†]
TG/HDL-C ratio	1.44 (0.53-2.79)	2.10 (0.71-5.84) [‡]	2.73 (0.81-10.60)* [†]
Fasting insulin, µU/mL	5.9 (1.6-13.8)	10.2(2.3-81.3) [‡]	15.2 (1.4-129.9)* [†]
HOMA-IR values	1.25 (0.3-3.0)	2.3 (0.5-24.1) [‡]	3.5 (0.3-35.6)* [†]
QUICKI	0.36 (0.32-0.47)	0.33 (0.25-0.42) [‡]	0.31 (0.24-0.46)* [†]

* $p < 0.05$ Obese subjects without NAFLD vs. obese subjects with NAFLD, [‡] $p < 0.05$ Controls vs. obese subjects without NAFLD, [†] $p < 0.05$ Controls vs. obese subjects with NAFLD. BMI: Body mass index, BMI-SDS: Body mass index-standard deviation scores, BP: Blood pressure, FGIR: Fasting glucose/insulin ratio, ALT: Alanine aminotransferase, TG/HDL-C: Triglycerides/high density lipoprotein cholesterol, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index, F: Female, M: Male, NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease, LDL: Low-density lipoprotein

HDL-cholesterol levels were lower in the non-NAFLD and NAFLD groups compared with the control group. There were no differences in fasting glucose, total cholesterol or LDL cholesterol levels among the groups.

The TG/HDL-C ratio in the NAFLD group (3.20±1.9 vs. 2.35±1.09) was significantly higher than that in the non-NAFLD group. The members of the NAFLD group also exhibited higher BMI-SDS, WC, systolic-diastolic BP, fasting insulin, TGs, ALT, and HOMA-IR measurements than non-

NAFLD patients. FGR, Quick index and HDL-cholesterol were significantly lower in NAFLD patients compared with that in non-NAFLD patients.

In terms of IR parameters, with the exception of fasting glucose (r=0.095), all parameters (insulin, FGIR, QUICKI, HOMA-IR) were correlated with the TG/HDL-C ratio. Significant correlations with the TG/HDL-C ratio are shown in Table 2.

Multivariate logistic regression analysis, with appropriate adjustment for age, sex, pubertal status, and BMI-SDS, was employed to identify risk factors for NAFLD, including TG/HDL-C ratio. Among the known metabolic risk factors, IR, high FGR and low HDL-C, and high ALT were associated with a 2.12-6.30-fold greater risk of NAFLD; high TG/HDL-C also increased the risk of NAFLD within that range, at 2.8-fold (Table 3).

A value of 2.27 was used to dichotomize the patients' TG/HDL-C ratio as either above or below 2.27. ROC analysis revealed 64% sensitivity and 68% specificity for this value, with an area under the ROC curve (AUROC) of 0.641 (Figure 2). This cut-off exhibited 69% sensitivity and 63% specificity in detecting the presence of IR [AUROC= 0.680 (95% confidence interval 0.604-0.755)].

Table 2. Correlations of triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio with metabolic parameters and insulin sensitivity measurement in obese children

	r	p
BMI	0.330	<0.001
BMI-SDS	0.291	<0.001
Waist circumference	0.343	<0.001
Systolic BP	0.217	0.001
Diastolic BP	0.217	0.001
Glucose	0.095	0.126
FGIR	-0.428	<0.001
ALT	0.265	<0.001
Total cholesterol	0.150	0.015
Triglycerides	0.938	<0.001
LDL-cholesterol	0.048	0.435
HDL-cholesterol	-0.628	<0.001
Insulin	0.428	<0.001
HOMA-IR	0.422	<0.001
QUICKI	-0.422	<0.001

BMI: Body mass index, BMI-SDS: Body mass index-standard deviation scores, BP: Blood pressure, FGIR: Fasting glucose/insulin ratio, ALT: Alanine aminotransferase, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein

Table 3. Adjusted* odds ratio (95% confidence intervals) of triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and other metabolic parameters for nonalcoholic fatty liver disease

	OR	95% CI	p*
Central obesity	1.16	0.35-3.87	0.808
Elevated blood pressure	1.30	0.65-2.58	0.450
IFG	0.76	0.32-1.79	0.541
Low FGIR	4.20	2.04-8.63	<0.001
High HOMA-IR	4.15	2.05-8.41	<0.001
Low QUICKI	2.19	0.85-5.60	0.101
High TG/HDL ratio	2.80	1.45-5.39	0.002
High TG	1.92	0.98-3.74	0.055
Low HDL-C	2.12	1.04-4.29	0.037

*Adjusted for age gender, pubertal status and body mass index-standard deviation scores. FGIR: Fasting glucose/insulin ratio, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index, TG: Triglycerides, TG/HDL: Triglycerides/high density lipoprotein, HDL-C: High density lipoprotein cholesterol, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio

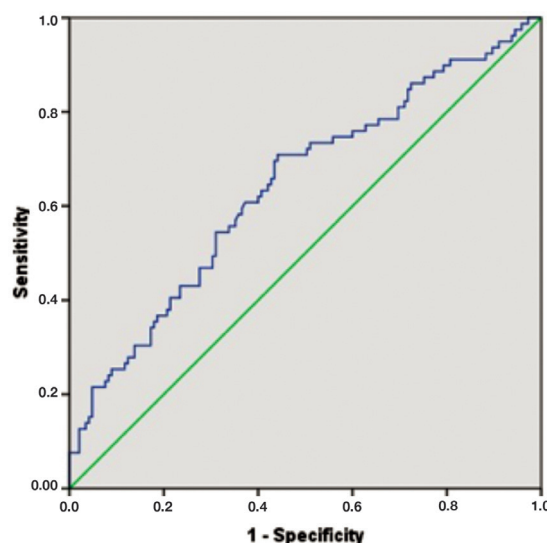


Figure 2. Receiver operating characteristic curve for the Triglycerides/High density lipoprotein cholesterol ratio in predicting the presence of nonalcoholic fatty liver disease. Area under the receiver operating characteristic curve=0.641 (95% confidence interval 0.564-0.718)

Discussion

This study revealed that high TG/HDL-C was correlated with a high risk for NAFLD together with low HDL, high ALT, and IR, which are known to be closely associated with NAFLD. This relationship was independent of obesity, age, sex, and pubertal status. This is also of potential significance

in the context of cardiovascular risk because NAFLD is regarded as a marker of cardiovascular abnormalities.

One prospective study of children determined that the degree of atherosclerotic lesions on the intimal surface was significantly correlated with increased total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and TG, and with decreased HDL-C levels (21). Studies involving adults have shown that ratios of lipoproteins to one another are more effective in assessing cardiovascular risk than lipoproteins by themselves. TG/HDL-C ratio is known to be especially useful in predicting cardiovascular risk and metabolic syndrome (22,23). Although NAFLD constitutes the hepatic constituent of metabolic syndrome (24) and is a significant atherogenic risk factor even from childhood, there has been little previous investigation of the relationship between the NAFLD and TG/HDL-C ratio in the pediatric population (6-9). Nobili et al. (7) reported that NAFLD activity and fibrosis scores were significantly positively correlated with TG/HDL-C ratios in children with NAFLD confirmed by liver biopsy. The authors also determined that compared with other lipid ratios (cholesterol/HDL and LDL/HDL), the TG/HDL ratio most accurately predicted advanced liver disease. Pacifico et al. (8) stratified subjects into consecutive TG/HDL-C tertiles. Their findings revealed significantly higher odds ratios for NAFLD as TG/HDL-C ratio tertiles increased. The highest TG/HDL-C ratio was associated with a three-fold increased risk of NAFLD.

There is no definitive cut-off point for the TG/HDL-C ratio in NAFLD in the literature. In one study based on ALT elevation for the determination of NAFLD, Di Bonito et al. (6) determined a high TG/HDL-C ratio as >2 and reported that this value was useful for predicting NAFLD in clinical practice. To the best of our knowledge, no other value has been recommended for NAFLD in the pediatric age group. In this study, we used a value of 2.27 for a high TG/HDL ratio. This value was also recommended by Giannini et al. (11) for predicting IR. In that study, the authors identified a close correlation between TG/HDL-C ratio and IR based on glucose clamp testing. Olson et al. (25) also demonstrated an association between TG/HDL ratio and QUICKI and HOMA in children and young adults. Our findings corroborate and extend these previous results by demonstrating this association with FGR, which can easily be employed in clinical practice. We hypothesized that the TG/HDL-C cut-off value of 2.27 recommended for IR might also be capable of use for NAFLD, due to the strong relationship between NAFLD and IR (26). On that basis, a TG/HDL-C ratio of >2.27 was shown to predict NAFLD with 64% sensitivity and 68% specificity. This cut-off also had a similar predictive value for IR (69% sensitivity and 63% specificity).

The predictive value of TG/HDL-C ratio in IR and NAFLD may be attributed to the close relationship between the

two conditions. Expansion of visceral adipose tissue and resultant inflammatory cascade leads to IR. This process is considered the initial step in the development of NAFLD. IR triggers fatty acid deposition in the liver, and this gives rise to hepatic IR via subacute inflammation associated with the activation of the nuclear factor- κ B pathway (4). NAFLD may therefore further promote elevated systemic IR and dyslipidemia, in turn resulting in accelerated atherosclerosis (4,27).

One previous study of adults observed a relationship between TG-to-HDL-C ratio and elevated ALT and suggested that these were of evidential value in terms of NAFLD (28). One study in which this relationship was investigated in a pediatric population showed that the association between TG-to-HDL-C and ALT in obese children with NAFLD was independent of visceral adiposity and IR (6). In our study, consistent with these results, we also observed an association between TG-to-HDL-C ratio and elevated ALT.

The fact that liver biopsies were not employed as a standard tool in the diagnosis of steatosis represents a limitation of this study. However, ultrasonography is the most common diagnostic tool for identifying hepatic steatosis in clinical practice, and is also highly sensitive and specific in diagnosing fatty liver (26).

Conclusion

In conclusion, our study showed evidence that TG/HDL-C was strongly associated with increased risk of NAFLD and IR. Considering the potential significance of NAFLD in terms of child health, it is important to check TG/HDL-C and if TG/HDL-C is elevated, especially TG/HDL-C over 2.27, lifestyles modification is needed for preventing future NAFLD.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Haseki Training and Research Ethics Committee for Clinical Investigations (approval number: 359).

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.Ü., F.K. Concept: A.Ü., F.K. Design: A.Ü., N.S.D., M.E. Data Collection or Processing: A.H., F.K. Analysis or Interpretation: A.Ü., M.E. Literature Search: A.Ü., N.S.D. Writing: A.Ü.

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

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

References

- Pacifico L, Chiesa C, Anania C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2014;20:9055-71.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
- Schwimmer JB DR, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology* 2005;42:610A.
- Pacifico L, Nobili V, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol* 2011;17:3082-91.
- Millan J, Pinto X, Munoz A, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:757-65.
- Di Bonito P, Moio N, Scilla C, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes Care* 2012;35:158-62.
- Nobili V, Alkhoury N, Bartoli A, et al. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatric Res* 2010;67:665-70.
- Pacifico L, Bonci E, Andreoli G, et al. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:737-43.
- Sezer OB, Buluş D, Hızlı Ş, Andıran N, Yılmaz D, Ramadan SU. Low 25-hydroxyvitamin D level is not an independent risk factor for hepatosteatosis in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:783-8.
- Kim-Dorner SJ, Deuster PA, Zeno SA, Remaley AT, Poth M. Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism* 2010;59:299-304.
- Giannini C, Santoro N, Caprio S, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes care* 2011;34:1869-74.
- Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta paediatr* 1992;95:194-8.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
- Cook S, Auinger P, Huang TT. Growth curves for cardio-metabolic risk factors in children and adolescents. *J Pediatr* 2009;155:S6.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(Suppl 2 4th Report):555-76.
- Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:500-3.
- Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M, Hatipoglu N, Elmali F, Mazicioglu M. The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. *Eur J Pediatr* 2012;171:1331-7.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):213-56.
- Di Bonito P, Sanguigno E, Di Fraia T, et al. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex-related analysis. *Metabolism* 2009;58:368-72.
- Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:373-81.
- McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
- Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, et al. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes* 2008;9:464-71.
- Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
- Olson K, Hendricks B, Murdock DK. The Triglyceride to HDL Ratio and Its Relationship to Insulin Resistance in Pre- and Postpubertal Children: Observation from the Wausau SCHOOL Project. *Cholesterol* 2012;2012:794252.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-8.
- 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.
- Sung KC, Ryan MC, Kim BS, Cho YK, Kim BI, Reaven GM. Relationships between estimates of adiposity, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in a large group of nondiabetic Korean adults. *Diabetes Care* 2007;30:2113-8.



Boğaz Dışı Klinik Örneklerden İzole Edilen Streptokok Suşları ve Oluşturdukları Enfeksiyonların Özellikleri

Characteristics of Streptococcus Strains Isolated From Clinical Specimens Other Than Throat Culture and Characteristics of Streptococcal Infections

Fatma Ünlü, Onur Özgenç*, Alpay Arı**, Seher Ayten Coşkuner**, Meltem Avcı**

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Van, Türkiye

*Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada boğaz dışı kültürlerde *Streptococcus* spp. üremesi olan olguların laboratuvar ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmada 2009-2012 yılları arasında 103'ü (%64) yatan ve 58'i (%36) polikliniğe başvuran hastalardan gelen örneklerde üreyen 161 streptokok suşu ve hastaların özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Streptokok suşları izolasyon sonrasında identifiye edilerek antibiyotik duyarlılıkları Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü kriterlerine göre belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 161 suşun dokuzu (%5,6) A grubu, 64'ü (%39,7) B grubu, ikisi (%1,2) C grubu, üçü (%1,8) D grubu, ikisi (%1,2) G grubu, 57'si (%35,4) viridans streptokok ve 24'ü (%14,9) pnömokok olarak tiplendirilmiştir. İzole edilen streptokokların en sık yol açtığı enfeksiyonlar; 52'si (%32,2) idrar yolu enfeksiyonu, 48'i (%29,8) deri/yumuşak doku enfeksiyonu ve 25'i (%15,5) pnömoni olarak gözlenmiştir. Hastaların 87'sinde (%54) birden fazla alta yatan hastalık saptanmıştır. *Streptococcus pyogenes* suşlarında penisiline direnç görülmezken, penisilin (%13) ve makrolid (%36,3) direnci en yüksek oranda pnömokoklarda saptanmıştır. Sekiz hastada mortalite izlenmiştir.

Sonuç: Streptokoklara bağlı enfeksiyonlar özellikle alta yatan komorbid hastalıkların varlığında ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilmektedir. Erken tanı ve uygun antibiyoterapi streptokok enfeksiyonlarının yönetiminde en önemli parametrelerdir.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik duyarlılıkları, enfeksiyon, *Streptococcus* spp.

Abstract

Aim: This study was to investigate the laboratory and clinical features of patients in whom *Streptococcus* spp. were isolated from cultures other than throat cultures.

Methods: A total of 161 *Streptococcus* strains isolated from clinical specimens from 101 (64%) hospitalized patients and 65 (36%) outpatients and clinical and laboratory features of patients were investigated retrospectively. Isolated *Streptococcus* strains were further identified for type and antibiotic susceptibility according to the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines.

Results: *Streptococcus* strains types were determined as follows; group A (9-5.6%), group B (64-39.7%), group C (2-1.2%), group D (2-1.2%), group G (2-1.2%), viridans (57-32.2%), and *Streptococcus pneumoniae* (24-14,9%). Most frequently observed infections were urinary system infections (52-32.2%), skin and soft tissue infections (48-29.8%) and pulmonary infections (25-15.5%). In 87 (54%) of patients, there was more than one comorbid condition. While all group A *Streptococcus pyogenes* strains were susceptible to penicillin, 13% of *Streptococcus pneumoniae* were resistant to penicillin and 36.3% were resistant to macrolides. Mortality was observed in eight patients.

Conclusion: Invasive streptococcal infections may cause serious mortality and morbidity especially in patients with comorbid conditions. Early detection and appropriate antimicrobial therapy are most important parameters for the management of streptococcal infections.

Keywords: Antibiotic susceptibility, infections, *Streptococcus* spp.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Alpay Arı
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: alpayari@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3078-5844

Geliş Tarihi/Received: 26 Aralık 2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05 Nisan 2017

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Streptococcus cinsi bakteriler doğada oldukça yaygın olup; insan normal florasında bulunabildikleri gibi saprofit olarak suda, havada, tozlarda, süt ve süt ürünlerinde, meyve ve sebzelerde de bulunurlar. Streptokok enfeksiyonları nekrotizan fasiit, pnömoni, endokardit, menenjit gibi hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlardan, kulak enfeksiyonları ve diş çürükleri gibi daha basit olgular şeklinde geniş bir spektrum içinde görülebilirler (1). Deri, solunum yolu ve dolaşım sistemi enfeksiyonları en yaygın gözlenen streptokok enfeksiyonlarıdır. Yaşamı tehdit eden invaziv *Streptococcus* spp. enfeksiyonlarının dünya genelinde artış göstermesi erken tanı ve tedavinin önemini artırmıştır (2).

Bu çalışmada kültürlerinde *Streptococcus* spp. üremesi olan olguların laboratuvar ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmada İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2009-2012 yılları arasında hastanede yatan veya polikliniğe başvuran hastalardan gönderilen boğaz dışı örneklerde üreyen streptokok şuşları ve hasta özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çeşitli kültürlerinde *Streptococcus* spp. üremesi olan 161 hasta çalışmaya alınmıştır.

Mikrobiyolojik Tanımlama Yöntemi: Örnekler mikrobiyolojik olarak hastanemiz laboratuvarında, koyun kanlı agar (%5) besiyerine ekilerek 37°C'de 24 saat enkübe edildikten sonra değerlendirilmiştir. Mikroorganizmaların tanımlanması; Gram boyası, katalaz testi, hemoliz özellikleri, basitrasin, trimetoprim sulfametksazol ve optokin duyarlılık, CAMP (Christie, Atkins, Munch Peterson) ve safra-eskülin deneyi, *Streptococcus* lam aglütinasyon testi ve yarı otomatik sistem (*Streptococcus* API, Biomeriux®) ile yapılmıştır.

Suşların antibiyotik duyarlılıkları Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) (2008 yılı) önerileri doğrultusunda belirlenmiştir.

Çalışma, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2012.12.2).

Bulgular

Çalışmaya alınan 161 şuşun 64'ü (%39,7) B grubu, 57'si (%35,4) viridans streptokok, 24'ü (%14,9) pnömokok, dokuzu (%5,6) A grubu, ikisi (%1,2) C grubu, üçü (%1,8) D grubu ve ikisi (%1,2) G grubu streptokok olarak tiplendirilmiştir. İzole edilen streptokokların en sık yol açtığı enfeksiyonlar; idrar yolu enfeksiyonu [52 (%32,2)], deri yumuşak doku enfeksiyonu [48 (%29,8)] ve pnömonidir [25 (%15,5)]. Streptokok şuşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

En sıklıkla izole edilen grup B streptokoklar, pnömokoklar ve viridans streptokokların antibiyotik direnç paternleri sırası ile Tablo 2, 3 ve 4'te verilmiştir. Buna ek olarak dokuz A grubu streptokok şuşunun klindamisin, penisilin, üçüncü kuşak sefalosporin, kloramfenikol, ofloksasin, vankomisin duyarlılıkları incelenmiş ve sekiz şuşun klindamisine duyarlı, bir şuşun dirençli olduğu görülmüştür. İncelenen iki C ve iki G grubu streptokok şuşunda penisilin, eritromisin, klindamisin, üçüncü kuşak sefalosporin, kloramfenikol ve vankomisin direnci saptanmamıştır. Üç D grubu streptokok şuşunda ofloksasin ve eritromisin duyarlılık oranı sırasıyla %33,3 ve %50 olarak bulunmuştur. Çalışılan diğer antibiyotiklere direnç saptanmamıştır.

Hastaların tanı dağılımları incelendiğinde; yatarak takip edilen hastalarda deri yumuşak doku enfeksiyonu %30, pnömoni %22,3 ve genitoüriner sistem enfeksiyonu %19 sıklıkla saptanan tanıları iken poliklinik hastalarının ağırlıklı olarak genitoüriner sistem enfeksiyonu (%55,1) ve deri yumuşak doku enfeksiyonu (%29,3) tanıları ile izlendiği görülmüştür.

Tablo 1. Streptokokların izole edildiği örneklere göre sayısal dağılımı

Örneklerin dağılımı	Apse	Kan	İdrar	Balgam	Yara	BOS	Diğer*	BOS kan
A grubu (n=9)	1	2	1	2	3	0	0	0
B grubu (n=64)	6	0	42	1	12	0	3	0
C grubu (n=2)	0	0	0	0	2	0	0	0
D grubu (n=3)	0	1	0	0	2	0	0	0
G grubu (n=2)	0	0	0	1	1	0	0	0
Pnömokok (n=24)	1	3	0	12	0	3	3	2
Viridans streptokok	Sanguinis grup (n=7)	4	2	1	0	0	0	0
	Mitis grup (n=5)	0	3	0	1	0	0	1
	Anginosus grup (n=45)	8	1	3	2	29	0	2

* Konjunktiva, periton, kulak, genital örnekler, BOS: Beyin omurilik sıvısı

Tablo 2. B grubu streptokok suşlarının duyarlılıkları

	Çalışılan suş sayısı	Duyarlılık yüzdesi	Direnç yüzdesi
Penisilin	61	95	4,9
Eritromisin	32	68,5	31,5
Klindamisin	55	78,1	21,8
Kloramfenikol	34	88,2	11,7
Ofloksasin	50	74	26
Üçüncü kuşak sefalosporin	59	98,3	1,6
Vankomisin	53	100	0

Tablo 3. Pnömonokok suşlarının duyarlılıkları

	Çalışılan suş sayısı	Duyarlılık yüzdesi	Direnç yüzdesi
Penisilin	23	86,9	13
Eritromisin	11	63,6	36,3
Klindamisin	19	73,7	26,3
Kloramfenikol	19	94,8	5,2
Ofloksasin	4	75	25
Üçüncü kuşak sefalosporin	17	100	0
Vankomisin	18	100	0

Tablo 4. Viridans streptokok suşlarının duyarlılıkları

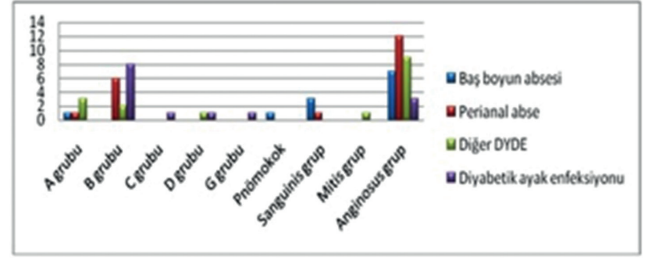
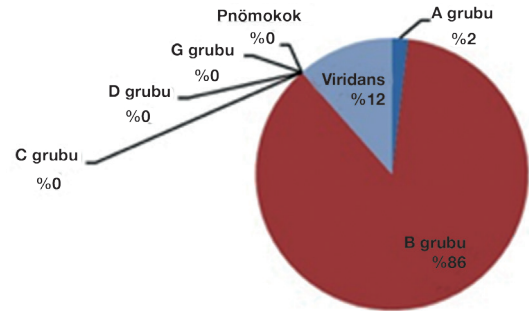
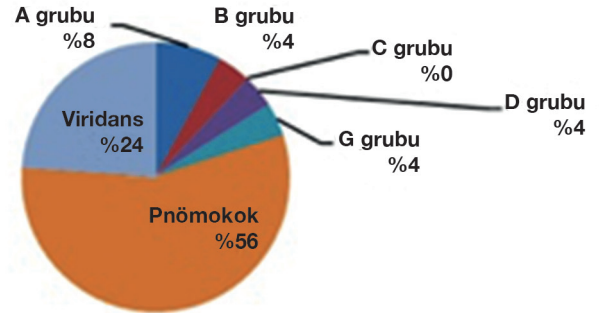
	Çalışılan suş sayısı	Duyarlılık yüzdesi	Direnç yüzdesi
Penisilin	56	96,4	3,5
Eritromisin	30	90	10
Klindamisin	53	84,9	15,1
Kloramfenikol	36	97,2	2,7
Ofloksasin	42	92,8	7,1
Üçüncü kuşak sefalosporin	52	98	1,9
Vankomisin	43	100	0

Baş boyun apseleri, perianal apseler, apseiform deri lezyonları deri/yumuşak doku enfeksiyonu tanısı içinde toplanmıştır. Şekil 1’de görüldüğü gibi özellikle anginosus grubu viridans streptokokların bu grup enfeksiyonlardan daha sık izole edildiği bulunmuştur. B grubu streptokokların perianal apse ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında sık olarak izole edildiği görülmüştür.

Streptokoklara bağlı genitoüriner sistem enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastaların %86’sında B grubu, %12’sinde viridans, %2’sinde A grubu streptokokların izole edildiği saptanmıştır.

Diğer streptokoklara bağlı genitoüriner sistem enfeksiyonuna rastlanmamıştır (Şekil 2).

Streptokoksik pnömonilerin %56’sı pnömonokok ve %24’ü viridans streptokoklara bağlı olarak gelişmiştir. Etkenlerin genel dağılımı Şekil 3’te verilmektedir.

**Şekil 1.** Deri/yumuşak doku enfeksiyonu tanısı ile izlenen olguların streptokok türlerine göre dağılımı**Şekil 2.** Streptokoklara bağlı genitoüriner sistem enfeksiyonu tanısı ile izlenen olguların türlere göre dağılımı**Şekil 3.** Streptokoksikpnömoni etkenleri

Yüz altmış bir hastanın demografik verileri, operasyon öyküsü ve komorbidite özellikleri Tablo 5’te verilmiştir. Hastaların 87’sinde (%54) altta yatan birden fazla hastalık saptanmış ve bu hastaların 38’inin (%43,6) B grubu streptokok, 23’ünün (%26,4) viridans streptokok ve 15’inin (%17,2) *Streptococcus pneumoniae*’ya bağlı enfeksiyonlar olduğu görülmüştür. Viridans streptokok enfeksiyonu nedeniyle takip edilen olguların altısında solid organ malignitesi ve üçünde hematolojik malignite varlığı saptanmıştır. Enfeksiyon açısından risk olabilecek cerrahi girişim öyküsü en sık B grubu streptokok enfeksiyonlarında idrar yollarına yönelik girişimler olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan 161 hastanın dördü pnömonokok, üçü B grubu ve biri viridans streptokokların etken olduğu toplam sekiz (%4,9) hastada mortalite izlenmiştir. Mortalite izlenen hastaların tümünde altta yatan birden fazla hastalığın olduğu saptanmıştır.

Tablo 5. Hastaların demografik, komorbidite ve operasyon öyküsü özellikleri

	Yaş ortalaması	Erkek/kadın	Cerrahi operasyon öyküsü	Komorbidite		
				Bir	Birden fazla	
A grubu (n=9)	60,4 (17-90)	5/4	1	1	6	
B grubu (n=64)	52,9 (11-80)	28/36	12	20	38	
C Grubu (n=2)	56 (50-62)	1/1	0	0	2	
D Grubu (n=3)	67,3 (60-78)	3/0	0	2	1	
G grubu (n=2)	60 (58-62)	1/1	0	0	2	
Pnömonok (n=24)	54,8 (4-89)	11/13	0	6	15	
Viridans streptokok	Sanguinis grup (n=7)	43,8 (18-73)	4/3	0	3	2
	Mitis grup (n=5)	55,2 (31-70)	3/2	0	0	5
	Anginosus grup (n=45)	46,7 (17-84)	33/12	0	11	16

Tablo 6. Grup B streptokokların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Direnç oranı	Penisilin	Seftriakson	Eritromisin	Klindamisin	Tetrasiklin	Vankomisin	Kloramfenikol
Lin ve ark. (8)	%0	%0	%13,6	%13,6	%96	%0	%0
Ölçü ve Eşel (9)	%0	%0	%14,5	%13	%90	%0	-
Çalışmamız	%5	%1,7	%31,5	%21,9	-	%0	-

Tartışma

Uzun yıllardır enfeksiyon etkeni olarak karşılaşılan streptokok cinsi bakterilerin insan sağlığı için önemini hiç azalmadığı hatta giderek daha fazla önem kazandığı görülmektedir. Toplumsal kaynaklı enfeksiyonların önemli etkenleri olmalarının yanında streptokoklar hastane enfeksiyonu etkeni olarak da akılda tutulması gereken mikroorganizmalar olarak karşımıza çıkmaktadırlar ve özellikle altta yatan hastalığı olan olgularda önemli morbidite ve mortalite oluşturan enfeksiyonlara yol açabilmektedirler.

A grubu streptokoklara bağlı enfeksiyonlar sıklıkla toplum kaynaklı üst solunum yolu enfeksiyonları, deri yumuşak doku enfeksiyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. A grubu streptokoklara bağlı hastane enfeksiyonları az görülse de ciddi klinik sonuçları ve hızlı yayılımı nedeniyle önemini korumaktadır. Davies ve ark'nın (3) yapmış oldukları çalışmada A grubu streptokokların etken olduğu 44 hastane kaynaklı enfeksiyon saptanmıştır. Ayrıca literatürde sağlık çalışanlarındaki taşıyıcılığa bağlı cerrahi alan enfeksiyonu salgınları bildirilmiştir (4,5). A grubu streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin halen ilk seçenek olarak görülmektedir. Dünyada ve Türkiye'de penisiline tolerans bildirilirken dirençli suşa rastlanmamıştır (6,7). Ancak unutulmaması gereken nokta bu mikroorganizmaların eritromisin ve klindamisine karşı geliştirmiş oldukları direnç ve penisilin minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) artışları nedeniyle, kür sağlayan tedavinin uygulanabilmesi için gerektiğinde

antibiyoqram sonuçları dikkate alınarak tedavi değişiklikleri planlanmasıdır.

Grup B streptokok yenidoğanlarda ve altta yatan hastalığı olan erişkinlerde invaziv enfeksiyon oluşturabilen önemli etkenlerden biridir. Grup B streptokoklarda eritromisin ve klindamisine karşı yüksek direnç oranları dikkat çekmektedir. Literatürde sunulmuş makalelerde grup B streptokokların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları Tablo 6'da gösterilmiştir (8,9). Eritromisin ve klindamisine direnç oranlarının literatürdeki makalelere göre daha yüksek olması, verilerimizin daha güncel olmasına bağlı olabilir. Bununla birlikte penisilinler ve seftriakson duyarlılığının halen yüksek olması dikkati çekmekte ve halen iyi birer tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Erişkinde B grubu streptokoklar genitoüriner sistem enfeksiyonlarının özellikle maternal ve peripartum enfeksiyonların, başlıca sebebi olarak bilinmektedir (10). Bu çalışmada streptokoksik genitoüriner sistem enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastaların %86'sında B grubu streptokokların etken olduğu görülmüştür. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen olguların büyük çoğunluğunda altta yatan ürolojik patoloji varlığı saptanmıştır. B grubu streptokok enfeksiyon gelişme riskinin yaşla birlikte özellikle 65 yaş üzerinde artmış olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmektedir (10). Bu çalışmada B grubu streptokok enfeksiyonu ile takip edilen olguların üçte biri 65 yaş üstü grup olarak bulunmuştur. Bu veriler üriner sistem yakınmaları olan 65 yaş üstündeki hastalarda grup B streptokokların klinisyenlerin aklına gelmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Bir başka önemli streptokoklardan olan C, G ve D grubu streptokoklarda da antimikrobiyal direncin incelendiği bir çalışmada tüm suşların penisiline duyarlı olduğu gösterilmiştir (11). Bu çalışmada az sayıda C ve G grubu örnek incelenmiş, benzer şekilde penisilin ve diğer antibiyotiklere direnç saptanmamıştır. D grubu streptokok suşlarında ofloksasin, ertiromisin duyarlılık oranları sırasıyla %33,3 ve %50 olarak bulunmuş, çalışılan diğer antibiyotiklere direnç saptanmamıştır. Bu çalışmada çoğunlukla deri yumuşak doku enfeksiyonları izlenmiş ve bu hastaların hepsinde en az bir ve daha fazla komorbid hastalığın varlığı saptanmıştır. Takip edilen olguların hepsinde kür sağlanmış, mortalite izlenmemiştir.

Çalışmada viridans streptokok suşlarının çoğunlukla anjinosus grup olduğu ve deri yumuşak doku enfeksiyonları etkeni olarak sıklıkla karşımıza çıktığı dikkati çekmektedir. Viridans streptokoklara bağlı klinik tablolar değerlendirildiğinde 1988'de yapılmış bir çalışmada etkenin sıklıkla apandisit, intraabdominal apse ve kranial apse gibi invaziv apseiform lezyonlardan izole edildiği belirtilmiştir (12). Lyytikäinen ve ark.'nın (13) 2004 yılında yapmış oldukları çalışmada 2038 nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu incelenmiş, %5'inin viridans streptokoklara bağlı olduğu görülmüştür. Bu hastaların %66'sında hematolojik malignite, %14'ünde solid tümör ve %18'inde geçirilmiş cerrahi işlem saptanmıştır. Bu çalışmada viridans streptokoklara bağlı altı hastane enfeksiyonu saptanmış ve olguların çoğunluğunda diyabet ve malignite gibi birden fazla altta yatan hastalık varlığı gözlenmiştir. Viridans streptokoklarla bağlı sıklıkla apseiform deri yumuşak doku enfeksiyonlarında antibiyoterapi ve yanında cerrahi drenaj uygulanarak yüksek oranda tedaviye yanıt alındığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada da olduğu gibi bu etkenlere bağlı alt solunum sistemi enfeksiyonları nadir görülmele birlikte hasta özellikleri de dikkate alınarak ciddi ve mortal seyredebileceği gözlenmiştir. Bu çalışmada 57 viridans streptokok suşunda penisilin, eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, ofloksasin, üçüncü kuşak sefalosporin duyarlılıkları sırasıyla %96,4, %90, %84,9, %92,8, %98 olarak bulunmuş ve vankomisine direnç saptanmamıştır. Viridans streptokoklarla ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; Koşan ve ark. (14) 80 viridans suşunu incelemiş, penisilin ve üçüncü kuşak sefalosporin dirençlerini sırasıyla %9 ve %6 olarak saptanmışlardır.

S. pneumoniae toplum kökenli pnömoni, otitis media, sinüzit, menenjit, ampiyem, bakteriyemi, septik artrit gibi morbiditesi yüksek çeşitli enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biridir. Toplum kaynaklı pnömonilerin en önemli etkeni olma özelliğini koruyan *S. pneumoniae* ayrıca hastaneye yatışın erken döneminde hastane kaynaklı pnömoni etkenleri arasında önemli bir etkendir

(15). Çalışmamızda streptokok pnömoni tanısı ile izlenen olguların %56'sında (14/25) *S. pneumoniae* izole edildiği görülmüştür. Toplum kaynaklı pnömonik enfeksiyonu nedeniyle takip edilen dört hastada exitus izlenmiş, pnömonik enfeksiyonlarına bağlı mortalite oranı %18,1 olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların dördünde hastane kaynaklı *S. pneumoniae* pnömonisi saptanmış, bu hasta grubunda mortalite gözlenmemiştir. Streptokok enfeksiyonlarına bağlı mortalite izlenen tüm hastalarda altta yatan birden fazla hastalığın olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da görüldüğü üzere özellikle yaşlılarda ve komorbid durumların varlığında pnömonik enfeksiyonları ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir. Pnömonik enfeksiyonların artan bir hızla toplum sağlığını tehdit eden, antibiyotiklere hızla direnç kazanan, ancak aşı ile korunabilen hastalıklar olduğu unutulmamalıdır.

Pnömonik enfeksiyonlardaki antibiyotik direnci incelendiğinde birçok ülkede 1980'li yıllardan sonra penisilin dirençli suşların her geçen gün artış gösterdiği saptanmaktadır (16-19). *S. pneumoniae*'de bazı ülkelerde kontrollü antibiyotik kullanımı başta olmak üzere bazı önlemler alınarak direncin artışı kontrol altına alınmış, direnç düşüş gösterdiği gözlenmiştir (20-22). European Antimicrobial Resistance Surveillance'ın 2005 raporlarına göre İngiltere'de 1999 yılında penisilin direnci %7,4 iken 2005 yılında %3,9'a, İrlanda'da 2000 yılında %19,5 iken 2005 yılında %11,1'e ve Belçika'da 1999 yılında %13,5 iken 2005'de %11,8'e düşmüştür (23). *S. pneumoniae* suşlarında makrolid direncinin artmakta olduğu görülürken, ülkemizde yapılmış çalışmalarda eritromisin direnci %2 - %24 oranları arasında bildirilmiştir (24,25). Çin'den yapılmış bir çalışmada yine eritromisine %89 gibi yüksek direnç oranları olduğu belirtilmiştir (26).

Bu çalışmada CLSI 2008 kriterlerine göre penisilin duyarlılığı değerlendirilmiş, beyin omurilik sıvısı örnekleri dışında MİK bakılamamış olduğundan direnç kümülatif olarak verilmiştir. Çalışmamızda penisilin, eritromisin, klindamisin, ofloksasin, üçüncü kuşak sefalosporin, ve vankomisin duyarlılıkları sırasıyla %86,9, %63,6, %73,7, %75, %100, %100 olarak bulunmuştur. Bu direnç oranları hem yurt içi hem de yurt dışından daha önceki yapılan çalışmalara benzerlik göstermektedir. Hastanemizde penisilin direncinin yüksek olmaması, toplum kaynaklı pnömonik enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde penisilin bazlı rejimlerin tercih edilebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca bu veriler santral sinir sistemi enfeksiyonları ampirik tedavisi için tek başına seftriakson kullanımının doğru bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir. Yurt içi ve yurt dışı kaynaklarda direnç oranlarında görülen bölgesel ve yıllara bağlı değişiklikler pnömonik enfeksiyonlar için direnç süveyansının yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır ve tedavi seçiminde bölgesel direnç oranları göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç

Streptokoklara bağlı enfeksiyonlar özellikle altta yatan komorbid hastalıkların varlığında ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilmektedir. Erken tanı ve uygun antibiyoterapi ile çoğu zaman sonuçların yüz güldürücü olması bu enfeksiyonların önemini artırmaktadır. Streptokok türlerinin hızlı ve doğru identifikasyonu, antibiyotik duyarlılık çalışmaları tedavi seçiminde yol göstericidir. Yıllar içinde değişen ve bölgesel farklılık gösteren direnç oranlarının takibi ile elde edilen veriler önemli bilgi kaynaklarıdır. Ampirik tedavi seçeneklerinin bu bilgilere dayanılarak belirlenmesinin önemi göz ardı edilmemelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2012.12.2).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: O.Ö., A.A., F.B. Dizayn: F.B., A.A., S.A.C. Veri Toplama veya İşleme: F.B., S.A.C. Analiz veya Yorumlama: F.B., A.A., O.Ö., M.A. Literatür Arama: F.B. Yazan: F.B., A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. The Gram-positive Cocci Part II: Streptococci, Enterococci, and "Streptococcus-like" Bacteria. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenber PC, Winn WC editor. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. 1997:577-649.
2. Oppegaard O, Mylvaganam H, Kittang BR. Beta-haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15 year retrospective survey. Clin Microbiol Infect 2015;21:171-7.
3. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. New Engl J Med 1996;335:547-54.
4. Viglionese A, Nottebart VF, Bodman HA, Platt R. Recurrent group A streptococcal carriage in a health care worker associated with widely separated nosocomial outbreaks. New Engl J Med 1991;91:329-33.
5. Stamm WE, Feeley JC, Facklam RR. Wound infections due to group A Streptococcus traced to a vaginal carrier. J Infect Dis 1978;138:287-92.
6. Capoor MR, Nair D, Deb M, Batra K, Aggarwal P. Resistance to erythromycin and rising penicillin MIC in Streptococcus pyogenes in India. J Infect Dis 2006;6:334-6.
7. Macris MH, Hartman N, Murray B, et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. Pediatr Infect Dis J 1998;17:377-81.
8. Lin FY, Azimi PH, Weisman LE, et al. Antibiotic susceptibility profiles for group B Streptococci isolated from neonates, 1995-1998. Clin Infect Dis 2000;31:76-9.
9. Ölçü M, Eşel D. Streptococcus agalactiae klinik izolatlarında antibiyotiklere duyarlılık. Sağlık Bilimleri Derg 2007;16:23-7.
10. Farley MM. Group B streptococcal disease in nonpregnant adults. Clin Infect Dis 2001;33:556-61.
11. Carroll KC, Monroe P, Cohen S, et al. Susceptibility of beta-hemolytic Streptococci to nine antimicrobial agents among four medical centers in Salt Lake City, Utah, USA. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;27:123-8.
12. Ruoff KL. Streptococcus anginosus ("Streptococcus milleri"): the unrecognized pathogen. Clin Microbiol Rev 1988;1:102-8.
13. Lyytikäinen O, Rautio M, Carlson P, et al. Nosocomial bloodstream infections due to viridans Streptococci in haematological and non-haematological patients: species distribution and antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2004;53:631-4.
14. Koşan E, Kocabeyoğlu Ö, Özperçin İ, Keskin K, Çavuşoğlu Ş, Birinci İ. Viridans Streptokoklarda çeşitli antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg 1994;8:93.
15. Kılınc O, Ece T, Arman D, ve ark. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşma raporu 2009:3-24.
16. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. J Antimicrob Chemother 2002;49:31-40.
17. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998. JAMA 2001;285:1729-35.
18. Tunçkanat F, Özay A, Gür D, Akalın HE. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. Mikrobiyol Bül 1992;26:307-13.
19. Erdem H, Elaldi N, Öztoprak N, et al. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. Int J Infect Dis 2014;19:13-9.
20. Amsden GW. Pneumococcal resistance in perspective: how well are we combating it? Pediatr Infect Dis J 2004;23(Suppl 2):125-8.
21. Appelbaum PC. Resistance among Streptococcus pneumoniae: implications for drug selection. Clin Infect Dis 2002;34:1613-20.
22. Jetté LP, Delage G, Ringuette L, et al. Surveillance of invasive Streptococcus pneumoniae infection in the province of Quebec, Canada, from 1996 to 1998: serotype distribution, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics. J Clin Microbiol 2001;39:733-7.
23. EARSS Management Team. EARSS Annual Report 2005. 2006 p. 35-43.

24. Balaban N, Mumcuoğlu İ, Hayırlıoğlu N, Karahan ZC, Sultan N, Bodur H. Streptococcus pneumoniae suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2007;37:147-51.
25. Sener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, et al. A survey of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in Turkey, 2004-2005. J Antimicrob Chemother 2007;60:587-93.
26. Zhang YJ, Chen YS, Wang ZW, et al. Serological and molecular capsular typing, antibiotic susceptibility and multilocus sequence typing of Streptococcus pneumoniae isolates from invasive and non-invasive infections. Chinese Med J 2013;126:2296-303.



Sigaranın Trombosit Sayısı, Ortalama Trombosit Hacmi ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkileri: Bir Olgu Kontrol Çalışması

The Effects of Smoking on Platelet Count, Mean Platelet Volume and Cardiovascular Risk Factors: A Case-control Study

Ruhuşen Kutlu, Nur Demirbaş

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Amaç: Sigara ve kolesterol düzeyleri aterosklerozun iki önemli bileşenidir. Ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun göstergesi olup kardiyovasküler hastalıkların potansiyel bir belirteçidir. Bu çalışmada sigaranın trombosit sayısı, OTH ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçlandı.

Yöntemler: Bu araştırma tanımlayıcı, kesitsel tipte analitik bir çalışma olarak planlandı. Aile hekimliği polikliniğine 2013-2016 yılları arasında periyodik sağlık muayenesi için başvurmuş hastalar alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, sigara içme durumları, antropometrik ölçümleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri tam olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 880 hastanın yaş ortalaması $35,85 \pm 11,6$ (17-77) idi, %54,5'i (n=480) sigara içiyor, %45,5'i (n=400) sigara içmiyordu. Sigara içme düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha fazla bulundu ($p < 0,001$). Çalışanlar çalışmayanlara göre daha fazla sigara içmekte idi. Hastaların hematolojik parametreleri incelendiğinde sigara içen katılımcıların beyaz kan hücreleri, hemoglobin hematokrit, kırmızı kan hücreleri, ortalama eritrosit hacmi ve MPV değerleri içmeyenlere göre daha yüksek iken, trombosit sayısı içmeyenlerde daha fazla bulundu ($p < 0,001$). Sigara içen hastaların günlük sigara içme sayısı ile OTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p = 0,014$) varken, trombosit sayıları arasında bir ilişki yoktu ($p > 0,05$).

Sonuç: Sigara içen hastaların MPV düzeyleri içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Trombosit sayısı ve MPV düzeyinin ateroskleroz ve tanımlanmış diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından daha geniş ölçekli hasta gruplarında araştırılarak, klinik uygulamada hak ettiği yeri alması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Sigara, trombosit, ortalama trombosit hacmi, kardiyovasküler risk

Abstract

Aim: Smoking and cholesterol levels are two important components of atherosclerosis. Mean platelet volume (MPV) is an indicator of platelet function and activation and a potential marker of cardiovascular disease. In this study, we aimed to investigate the effects of cigarette-smoking on platelet count, MPV and cardiovascular risk factors.

Methods: This research was planned as a case-control study. Patients who attended our family medicine outpatient clinic were included in the study. Sociodemographic characteristics, smoking status, hematological and biochemical parameters of the patients were recorded.

Results: The mean age of 880 patients who participated in the study was 35.85 ± 11.6 years (17-77). 54.5% (n=480) of participants were smokers and 45.5% (n=400) were non-smokers. The number of smokers among working individuals was higher than in non-workers. The white blood cell, hemoglobin, hematocrit, red blood cell, mean corpuscular volume and MPV values in the smokers were higher than in the non-smokers, while platelet count was higher in non-smokers ($p < 0.001$). There was a statistically significant relationship between MPV levels and the number of daily cigarette smoking among smokers ($p = 0.014$).

Conclusion: MPV levels in smokers were significantly higher than in non-smokers. Platelet count and MPV levels should be investigated in larger patient groups in terms of atherosclerosis and other defined cardiovascular risk factors. It is therefore should take its rightful place in clinical practice.

Keywords: Smoking, platelet, mean platelet volume, cardiovascular risk

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) günümüzde mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Dünyada her yıl kardiyak olaylar nedeni ile 20 milyondan fazla insan ölmektedir. Yaş, cinsiyet, ailede KAH hikayesi, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, etnik köken, sigara, fiziksel inaktivite, duygusal stres öyküsü, obezite, metabolik sendrom, insülin direnci KAH için risk faktörleri arasındadır (1). Hastalığın gelişimini tahmin etmek için yeni risk faktörleri ve çeşitli belirteçler (yüksek duyarlı C-reaktif protein, karotis intima media kalınlığı, koroner kalsiyum skoru vb.) geliştirilmektedir. Ama bu yöntemlerin pahalı, yapılması zor ve klinisyenler tarafından özel olarak yorumlanması gerektiği için pratikte kullanılması güçtür. Minimal invaziv, ucuz ve yaygın olarak kullanılabilir bir yöntem olan ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit sayısının kullanılması KAH için erken tanı ihtimalini artıracaktır (2).

MPV trombosit ortalama büyüklüğünü gösteren kantitatif bir ölçümdür ve rutin kan testleri arasındadır. Büyük trombositler daha küçük trombositlere göre enzimatik olarak daha aktif ve yüksek homeostaz özelliğine sahiptir. MPV'nin 10 fentolitrenin (fL) üstünde olması trombosit büyüklüğünü, 6 fL'nin altında olması trombosit küçüklüğünü gösterir (3). Büyük hacimli trombositlerin daha reaktif olması nedeni ile MPV, kardiyovasküler riskin yükseldiğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Trombositlerin hacim parametrelerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda tanısız öneme sahiptir. MPV son zamanlarda kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır (4). Ayrıca renal arter darlığı, preeklampsi ve akut iskemik inme gibi durumlarda da yüksek MPV düzeyi tespit edilmiştir. Pek çok çalışmada MPV ile KAH risk faktörleri arasında olan obezite, bozulmuş açlık glukozu, DM, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi arasında bir ilişki gösterilmiştir (5).

Sigara; yaygın aterosklerozis, KAH ve diğer iskemik kökenli hastalıklar için değiştirilebilen bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara koagülabilité ve kan viskozitesini artırır, fibrinojen düzeyini yükseltir, trombosit agregasyonunu hızlandırır ve kan basıncını yükseltir. Daha önce yapılan çalışmalar kronik sigara içiminin trombosit aktivasyonunda artışa neden olduğunu göstermiştir (6,7).

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen bireylerde trombosit sayısı ve MPV ile kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisini araştırmayı planladık.

Yöntemler

Bu araştırma tanımlayıcı, kesitsel tipte analitik bir çalışma şeklinde planlandı. Aile hekimliği polikliniğine 2013-2016 yılları arasında periyodik sağlık muayenesi ve sigara bırakmak için başvurmuş olan hastalardan sigara içen 480 ve sigara içmeyen 400 kişi olmak üzere 880 kişi

çalışmaya alındı. Ağır psikiyatrik bozukluğu olanlar, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar, gebeler, hematolojik bir hastalığı olanlar, kanser hastaları çalışmaya dahil edilmediler.

Araştırmanın etik izni çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 30.09.2016 tarih ve 2016/679 sayı numarası ile alınmıştır.

Aile hekimliği polikliniğinde periyodik sağlık muayenesi kapsamında rutin olarak her hastanın boyu, kilosu, bel çevresi, boyun çevresi, kol ve bacak tansiyonları ölçülmekte, açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi lipit paneli, tam kan sayımı, tam idrar tahlili istenmektedir. Araştırmacılar tarafından geliştirilen anket formuna hasta dosyalarından alınan yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek gibi sosyodemografik özellikleri ile sigara içme durumları, geçirdiği hastalıklar kaydedildi. Günlük en az bir sigara içenler bağımlı olarak değerlendirildi ve bağımlı grubundaki bireylere kaç yıldır ve günde kaç adet sigara içtikleri soruldu ve sonuçlar kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların boy ve kilo ölçümleri hasta dosyalarından elde edildi. Beden kütle indeksleri (BKİ) bu değerler kullanılarak hesaplandı. $BKİ = \frac{Ağırlık (kg)}{Boy (m)^2}$ formülü ile hesaplandı. $BKİ \leq 18,50$ kg/m² düşük kilolu, 18,50-24,99 kg/m² arası normal kilolu, 25,0-29,99 kg/m² arası fazla kilolu ve $\geq 30,0$ kg/m² obez olarak kabul edildi. Dünya Sağlık Örgütü obezite kriterlerine göre bel çevresi kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm olanlar patolojik olarak değerlendirildi (8).

Kan basınçları hastalar oturur pozisyonda dinlendirildikten sonra ölçüldü. Kan basıncı <130/85 mmHg olanlar normal, $\geq 130/85$ mmHg olanlar hipertansif olarak değerlendirildiler.

Hastaların 10-12 saat açlık sonrası alınan kanlarında total kolesterol (T-KOL), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve AKŞ düzeyleri ölçüldü. HDL-K düzeyi kadınlarda <50 mg/dL, erkeklerde <40 mg/dL, TG düzeyi ≥ 150 mg/dL, AKŞ düzeyi ≥ 100 mg/dL patolojik olarak değerlendirildi (8). Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine göre AKŞ düzeyi <100 mg/dL normal, 100-125 arası bozulmuş açlık glukozu, ≥ 126 aşikar diyabet olarak kabul edildi (9).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Frekanslar, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler, Odds oranları hesaplandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Buna uygun olarak ortalamalar arasındaki

farklar Student t-testi, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis varyans analizi ile tespit edildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 880 hastanın yaş ortalaması $35,85\pm 11,6$ (17-77) yaş idi, %54,5'i (n=480) sigara içiyor, %45,5'i (n=400) sigara içmiyordu. Sigara içenleri %80,2'si erkek (n=353), %28,8'i (n=127) kadın olup, sigara kullanma paket/yıl ortalaması $25,50\pm 15,9$ yıl idi. Sigara içme sıklığı erkeklerde kadınlara göre 10,0 kat daha fazla idi [odds oranı=10,000, %95 güven aralığı (7,317-13,666)], ($p<0,001$). Sigara içenlerin BKİ'si içmeyenlerden istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 1). Sigara içen katılımcıların %12,7'si günde 1-10 adet, %38,3'ü günde 10-20 adet, %38,1'i günde 20-30 adet ve %10,8'i günde 30 ve üzeri sigara içmekteydi.

Hastaların hematolojik parametreleri incelendiğinde sigara içen katılımcıların beyaz kan hücresi, hemoglobin hematokrit, kırmızı kan hücresi, MPV ve MPV değerleri

içmeyenlere göre daha yüksek iken, trombosit sayısı içmeyenlerde istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p<0,001$). Sigara içen erkeklerde ve kadınlarda sigara içmeyenlere göre MPV düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0,001$) (Şekil 1, 2). Hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde sigara içenlerin AKŞ, T-KOL ve TG değerleri içmeyenlerden istatistiksel olarak daha yüksek, HDL-K değeri daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,039$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 2).

Katılımcıların hematolojik parametrelerinin medeni durum ve yaş ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$). Eğitim ve çalışma durumu ile MPV ve trombosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$, $p=0,001$). Sigara içen lise ve üstü eğitilmiş ve çalışan hastalarda, ortaokul ve altı eğitilmiş ve çalışmayan hastalara göre MPV düzeyi daha yüksek idi. Sigara içen hastaların günlük sigara içme sayısının fazlalığı ile MPV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken

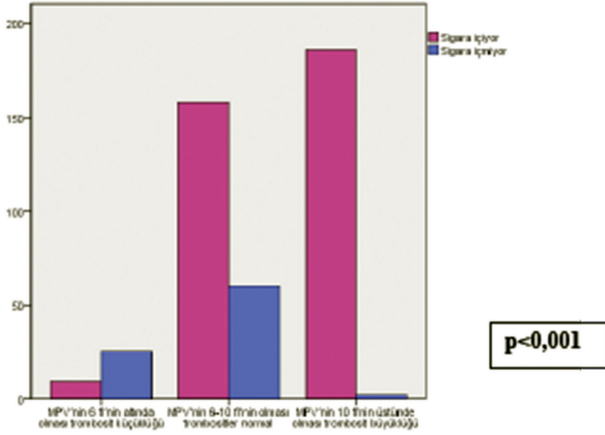
	Sigara içenler		Sigara içmeyenler		p
	n	%	n	%	
Yaş	36,80±12,2*		34,72±10,8*		0,083
Cinsiyet					
Erkek	353	80,2	87	19,8	<0,001
Kadın	127	28,8	313	71,2	
Eğitim Durumu					
Ortaokul ve altı	155	46,4	179	53,6	<0,001
Lise	169	72,5	64	27,5	
Üniversite	156	49,8	157	50,2	
Medeni Durum					
Evlü	328	51,4	310	48,6	0,002
Evlü olmayan	152	62,8	90	37,2	
Meslek					
Ev hanımı	36	17,0	176	83,0	<0,001
Memur	157	55,9	124	44,1	
Emekli	52	80,0	13	20,0	
İşçi	152	77,6	44	22,4	
Esnaf	49	78,2	11	21,8	
Öğrenci	34	51,5	32	48,5	
Beden Kitle indeksi					
18,5'in altı zayıf	11	57,9	8	42,1	<0,001
18,5-24,99 normal	205	70,0	88	30,0	
25,0-29,99 fazla kilolu	165	58,1	119	41,9	
30 ve üzeri obez	99	34,9	185	65,1	

*ortalama ± standart sapma

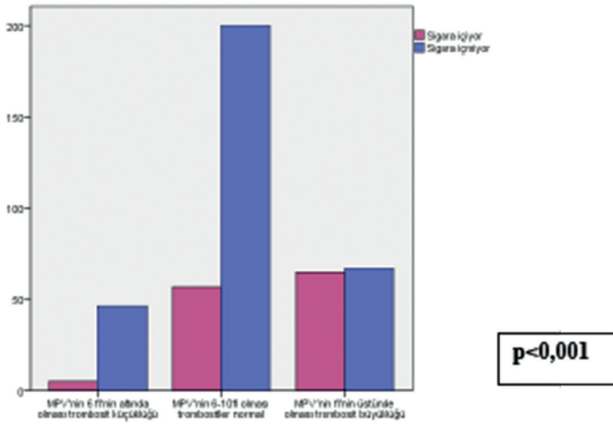
Tablo 2. Sigara içme durumuna göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Sigara içenler		Z	p
	Ortanca (min-maks)	Sigara içmeyenler Ortanca (min-maks)		
WBC (10^3 /ul)	8,14 (4-19)	7,095 (2,9-12)	-9,047	<0,001
HGB (g/dL)	15,50 (5,3-18,9)	13,6 (8,1-17,5)	-14,802	<0,001
HCT (%)	44,80 (29,7-60,2)	40,85 (29,9-53,8)	-13,297	<0,001
RBC (10^6 /uL)	5,3 (3,5-9,9)	4,9 (3,4-6,5)	-10,001	<0,001
MCV (fL)	85,00 (61,0-99,2)	84,10 (60,3-93,4)	-4,073	<0,001
PLT (10^3 /uL)	252 (24-57)	273 (115-465)	-5,656	<0,001
MPV (fL)	10,1 (4,8-13,3)	7,71 (4,5-13,3)	-13,990	0,000
Glukoz (mg/dL)	94,0 (64-478)	93,0 (65-134)	-2,065	0,039
T-KOL (mg/dL)	188,5 (100-359)	184,0 (99-316)	-1,544	0,123
LDL-K (mg/dL)	113,80 (29-301)	115,0 (35-236)	-0,002	0,999
HDL-K (mg/dL)	44 (19-133)	47 (23-94)	-3,560	<0,001
TG (mg/dL)	129,5 (39-1206)	101,0 (34-399)	-6,450	<0,001

WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, RBC: Kırmızı kan hücresi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLT: Platelet, MPV: Ortalama trombosit hacmi T-KOL: Total kolesterol LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol TG: Trigliserit, fL: Fentolitrenin, min: Minimum, maks: Maksimum



Şekil 1. Sigara içen ve içmeyen erkeklerin ortalama trombosit hacmi düzeylerinin karşılaştırılması
MPV: Ortalama trombosit hacmi, fL: Fentolitrenin



Şekil 2. Sigara içen ve içmeyen kadınların ortalama trombosit hacmi düzeylerinin karşılaştırılması
MPV: Ortalama trombosit hacmi, fL: Fentolitrenin

($p=0,014$), trombosit sayıları arasında bir ilişki yoktu ($p>0,05$).

BKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan obez hastalarda MPV ortanca değeri 9,8 (4,7-13,3) fL iken BKİ $< 30 \text{ kg/m}^2$ olan obez olmayan hastalarda MPV ortanca değeri 8,0 (4,5-12,7) fL idi. Obez olan ve olmayan bu iki gruptaki MPV ortanca değerlerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$) (Tablo 3). MPV ve BKİ arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0,277$ $p<0,001$).

Kardiyovasküler risk faktörleri arasında olan HT, AKŞ ve TG düzeyleri ile sigara içen ve içmeyen hastaların MPV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Sigara içen ve HDL-K $< 40 \text{ mg/dL}$ olan erkeklerin MPV düzeyi, HDL-K $\geq 40 \text{ mg/dL}$ olan erkeklerin MPV düzeyinden anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,027$) (Tablo 4).

Tartışma

Sigara içme KAH gelişimi için değiştirilebilir önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. MPV, platelet fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmamızda sigara ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin trombosit aktivasyonu için basit ve kullanışlı bir göstergesi olan MPV ile trombosit sayısı üzerine olan etkisini araştırdık.

Periyodik sağlık muayenesi için polikliniğimize başvuran kişilerde yaptığımız çalışmamızda sigara içme düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha fazla bulundu. Erkekler kadınlara göre 10,0 kat daha fazla sigara içmekte idi. Katılımcıların hematolojik parametreleri incelendiğinde hem kadın, hem de erkek sigara içenlerde MPV değerleri, içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Kario ve ark.'nın (10) kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilen, 142 erişkin sigara içen ve içmeyen hastada yaptıkları çalışmada, ateroskerozu olan ve sigara içenlerde

Tablo 3. Obezite durumuna göre hematolojik parametreler

	Sigara içenler			Sigara içmeyenler		
	BKİ < 30 (n=381)	BKİ ≥ 30 (n=99)	p	BKİ < 30 (n=215)	BKİ ≥ 30 (n=185)	p
WBC ($10^3/\text{uL}$)	8,0 (4-19)	8,8 (4,94-16)	0,020	6,6 (2,9-11,7)	7,6 (4-12)	0,001
HGB (g/dL)	15,5 (9,3-18,9)	15,3 (9-18,5)	0,539	13,5 (8,1-16,8)	13,7 (8,2-17,5)	0,432
HCT (%)	44,7 (31,5)	45,1 (29,7-60,2)	0,501	40,4 (30,9-49)	41 (30-53,8)	0,067
RBC ($10^6/\text{uL}$)	5,3 (3,9-9,9)	5,3 (3,5-7,3)	0,643	4,8 (3,9-6,2)	4,9 (3,4-6,8)	0,001
MCV (fL)	85 (63,1-99,2)	84,7 (61-96,6)	0,387	84,4 (62,9-93,4)	83,7 (60,392,3)	0,010
PLT ($10^3/\text{uL}$)	251 (24-579)	254 (121-478)	0,426	267 (153-421)	286 (115-465)	0,001
MPV (fL)	9,8 (5,1-12,3)	10,4 (4,8-13,7)	$< 0,001$	6,9 (4,5-13,8)	8,4 (4,7-13,3)	0,041

WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, RBC: Kırmızı kan hücresi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLT: Platelet, MPV: Ortalama trombosit hacmi, BKİ: Beden kitle indeksi

MPV değerini çok yüksek bulunmuştur. Sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra hastaların MPV düzeylerinin belirgin olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Cho ve ark.'nın (11) 398 hastada sigara içmenin MPV üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, sigara içenlerin MPV değerlerinin içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

MPV'nin KAH üzerine etkilerinin araştırıldığı 40 farklı çalışmanın incelendiği bir meta analizde MPV değeri yüksek olan hastaların KAH olma riski, MPV değeri düşük olanlara göre 2,28 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. DM, hipertansiyon, sigara, enflamasyon, obezite ve dislipidemi hastalarında MPV'nin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş ve bu durum KAH'ye neden olan birçok kardiyovasküler risk faktörünün MPV ile ilişkili olduğunu kanıtlamaktadır (12).

Kutlu ve ark.'nın (13) kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda yaptıkları çalışmalarında erkek hastaların %45,9'unun, kadın hastaların ise %6,2'sinin halen sigara

içmekte olduğunu, erkek cinsiyette kadın cinsiyete kıyasla 34,2 kat daha fazla sigara içildiğini bulmuşlardır.

Çalışmamızda sigara içen lise ve üstü eğitilmiş ve çalışan hastalarda, ortaokul ve altı eğitilmiş ve çalışmayan hastalara göre MPV düzeyi daha yüksek bulundu. Lise ve üstü eğitilmiş olanların %67,7'sinin ve çalışanların %73,5'inin sigara içiyor olması MPV düzeyindeki bu anlamlı yüksekliği açıklayabilir. Yaptığımız literatür taramasında MPV ve trombosit sayısı ile sosyodemografik veriler arasındaki ilişki ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Sigaranın kadın ve erkeklerde trombosit aktivasyonu üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sigara içen kadınlarda, içmeyenlere göre platelet sayısının daha düşük, MPV'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7).

Metabolik sendrom kardiyovasküler risk faktörleri ve artmış mortalite oranları ile yakından ilişkilidir. MPV, trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olup ayrıca DM, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite, metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle de ilişki

Tablo 4. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ortalama trombosit hacmi üzerine etkileri

	Sigara içenler		Sigara içmeyenler	
	MPV Ortanca (min-maks)	p	MPV Ortanca (min-maks)	p
Hipertansiyon				
<130/85 mmHg (normal)	10,2 (5,1-13,3)	0,912	7,7 (4,5-13,3)	0,462
≥130/85 mmHg (anormal)	10,1 (4,8-13,3)		7,6 (4,6-12,0)	
Açlık kan şekeri				
<100 mg/dL (normal)	10,1 (4,8-13,3)	0,051	7,5 (4,5-13,3)	0,144
≥100 mg/dL (anormal)	10,3 (5,4-13,3)		8,4 (4,6-12,0)	
TG (mg/dL)				
<150 mg/dL (normal)	10,1 (4,8-13,3)	0,627	7,8 (4,5-13,3)	0,072
≥150 mg/dL (anormal)	10,1 (5,0-13,3)		7,3 (4,6-12,0)	
HDL-K				
<40 mg/dL (erkek)	10,2 (5,0-13,3)	0,027	6,7 (5,0-11,7)	0,956
≥40 mg/dL (erkek)	10,0 (5,1-13,3)		6,7 (4,6-9,7)	
<50 mg/dL (kadın)	9,8 (4,8-12,5)	0,217	8,4 (4,5-11,9)	0,596
≥50 mg/dL (kadın)	10,3 (5,1-12,5)		8,2 (4,7-13,3)	
Bel çevresi				
≤102 cm (erkek)	10,1 (5,6-13,3)	0,293	6,7 (5,0-11,7)	0,328
>102 cm (erkek)	10,1 (5,0-13,3)		6,4 (4,6-11,3)	
≤88 cm (kadın)	10,1 (5,1-12,5)	0,957	7,5 (4,5-12,0)	0,001
>88 cm (kadın)	10,1 (4,8-12,5)		9,4 (4,7-13,3)	

MPV: Ortalama trombosit hacmi, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserit

göstermektedir (14). Bizim çalışmamızda sigara içen ve içmeyen bireylerin BKİ ile MPV değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardı. Kutlucan ve ark.'nın (15) 2012 yılında 2298 obez bireyde metabolik sendrom ile MPV arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, metabolik sendrom grubunda trombosit sayısı ve MPV açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlenmedi. BKİ ≥ 30 kg/m² olan ve olmayanlarda MPV değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Obez hastalarda yapılan bir diğer çalışmada BKİ ile MPV değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu (16). Varol ve ark.'nın (17) sigara bırakmanın MPV üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada sigara içenlerde MPV, yaş, günlük sigara içme sayısı, sigara içme süresi ile pozitif, trombosit sayısı ile negatif korelasyon bulundu. Uygulanan medikal ve davranışsal tedavi yöntemleri ile sigarayı bırakan hastaların 3 ay sonra yapılan kontrol tetkiklerinde MPV'de düşme ve trombosit sayısında anlamlı artış saptandı. Sigara içmeyen sağlıklı gönüllüler akut olarak pasif sigara dumanına maruz bırakıldıklarında daha önce normal olan MPV değerlerinin maruziyet süresi ve karbonmonoksit düzeyi arttıkça değiştiği, trombosit aktivasyonunu ve ateroskleroz riskini arttırabileceği tespit edildi (18).

Sigara kullanımının lipit düzeyleri üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Sigara dumanı içerisindeki serbest radikaller, poliansatüre yağ asitlerini hedef alırlar. Sigara dumanı, linoleik asit dönüşümü ve desatüre etkileriyle lipit metabolizmasını etkiler ve serbest kolesterolden de novo lipit sentezini de değiştirir (19). Çalışmamızda literatüre uygun olarak sigara içenlerin AKŞ, T-KOL ve TG değerleri içmeyenlerden daha yüksek, HDL-K değeri daha düşük bulundu. genç erişkin sağlıklı bireylerde sigara içiminin HDL-K üzerine olan etkisinin incelendiği 1012 olgulu bir çalışmada, ağır sigara içicisi olmayanlarda bile sigaranın HDL-K düzeylerini azalttığı saptanmıştır (20). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyum göstermektedir. Çalışmamıza katılan hastalardan sigara içenlerde AKŞ, T-KOL ve TG değerleri sigara içmeyenlerden daha yüksek, HDL-K değeri sigara içmeyenlerden daha düşük bulundu. İcl ve ark.'nın (21) 2015 yılında familial hiperkolesterolemi hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında MPV düzeyi hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek iken, trombosit sayıları arasında anlamlı bir fark bulmadılar. MPV düzeyi ile T-KOL ve LDL-K arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Arslan ve ark.'nın (22) toplam 102 sağlıklı genç erkek olguda yaptıkları çalışmada sigara içimi ile HDL-K'nin azaldığı, TG düzeylerinin arttığını saptarken, trombosit ve MPV düzeylerinin değişmediğini tespit etmişlerdir.

Çalışma Kısıtlılığı

Trombosit sayısı MPV düzeylerini etkileyen çok sayıda faktör olduğu var sayıldığında bu konu ile ilgili daha fazla

sayıda hastayı içeren uzun süreli, geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Araştırmamız 2013-2016 yılları arasında polikliniğe başvuran hastaların dosya taraması şeklinde olduğu için çalışmaya alınan hastalardan onam alınamamıştır.

Sonuçlar

Tütün kullanımı toplumda yaygın olması ve oluşturduğu klinik problemler nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sigara fibrinojen ve homosistein seviyesini artırır, trombosit agregasyonunu hızlandırır, hiperkoagülebiliteye neden olarak ateroskleroz oluşmasına zemin hazırlar ve kardiyovasküler hastalıklar için önlenemez önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda sigara içen katılımcıların MPV değerleri içmeyenlere göre daha yüksek iken, trombosit sayısı içmeyenlerde daha fazla bulundu. Sigara içenlerin AKŞ, T-KOL ve TG değerleri içmeyenlerden daha yüksek, HDL-K değeri daha düşük olarak tespit edildi.

Teşekkür

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde emeği geçen anabilim dalı öğretim elemanlarına ve çalışmaya destek veren tüm katılımcılara teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırmamızın etik izni çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan 30.09.2016 tarih ve 2016/679 sayı numarası ile alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamız dosya taraması şeklinde planlandığı için hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: R.K. Dizayn: R.K. Veri Toplama veya İşleme: N.D. Analiz veya Yorumlama: N.D. Literatür Arama: N.D. Yazan: R.K., N.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kitamura T, Obara H, Takashima Y, et al. World Health Assembly agenda sand trends of international health issues for the last 43 years: analysis of World Health Assembly agendas between 1970 and 2012. Health Policy 2013;110:198-206.
2. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? Clin Appl Thromb Hemost 2003;9:177-90.
3. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. Thromb Res 2011;128:358-60.

4. Broadley AJ, Gapper P, Schmitt M, Frenneaux MP. Supine rest reduces platelet activation and aggregation. *Platelets* 2003;14:3-7.
5. Tavil Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007;120:245-50.
6. Erhardt L. Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009;205:23-32.
7. Butkiewicz AM, Kemoni-Chetnik I, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Kemoni H, Radziwon P. Does smoking affect thrombocytopoiesis and platelet activation in women and men? *Adv Med Sci* 2006;51:123-6.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):5-10.
10. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;14:281-7.
11. Cho SY, You E, Lee HJ, Lee WI, Park TS. Smoking cession decreases mean platelet volume in healthy Korean populations. *Clin Lab* 2014;60:1413-6.
12. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;175:433-40.
13. Kutlu R, Özberk DI, Demirbaş N. Kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda anksiyete ve depresyon sıklığı ve etki eden faktörler. *Turk Gogus Kalp Dama* 2016;24:672-9.
14. Furman-Niedziejko A, Rostoff P, Rychlak R, et al. Relationship between abdominal obesity, platelet blood count and mean platelet volume in patients with metabolic syndrome. *Folia Med Cracov* 2014;54:55-64.
15. Kutlucan A, Bulur S, Kr S, et al. The relationship between mean platelet volume with metabolic syndrome in obese individuals. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:388-90.
16. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J ClinPract* 2005;59:981-2.
17. Varol E, Aksoy F, Bas HA, Ari H, Ozaydin M. Mean platelet volume is elevated in patients with low high-density lipoprotein cholesterol. *Angiology* 2014;65:733-6.
18. Yarlioglues M, Ardic I, Dogdu O, et al. The Acute Effects of Passive Smoking on Mean Platelet Volume in Healthy Volunteers. *Angiology* 2012;63:353-7.
19. Ghezzi S, Risé P, Ceruti S, Galli C. Effects of cigarette smoke on cell viability, linoleic acid metabolism and cholesterol synthesis, in THP-1 cells. *Lipids* 2007;42:629-36.
20. Barcin C, Tapan S, Kursaklioglu H, et al. Effects of non-heavy smoking on high-density lipoprotein cholesterol in healthy Turkish young men. *Acta Cardiol* 2006;61:411-5.
21. Icli A, Aksoy F, Nar G, et al. Increased mean platelet volume in familial hypercholesterolemia. *Angiology* 2016;67:146-50.
22. Arslan E, Yakar T, Yavasoğlu I. The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:422-5.



Primer Monosemptomatik Enürezis Nokturna Tanılı Çocuklarda Obezite Sıklığının ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Frequency of Obesity and Demographic Characteristics of Children with Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis

Gamze Sarıkaya Uzan, Bağdagül Yavaş Aksu*, Muhammed Mustafa Uzan**, Murat Eleveli***

Eşme Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Ulubey İlçe Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği Polikliniği, Uşak, Türkiye

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Enürezis, çocukluk çağıının yaygın görülen bir problemidir. Çalışmamızda amacımız monosemptomatik enürezis nokturna (EN) ile obezite arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Yöntemler: Çalışmaya alınan 70 EN'li hasta ile 70 sağlıklı çocuk; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ standart deviasyon skoru, obezite, anne yaş ve eğitim düzeyi, baba yaş ve eğitim düzeyi, ailedeki çocuk sayısı, anne baba arasında akrabalık ve ekonomik durum açısından karşılaştırıldı. EN'li hastalar, normal kilolu olanlar ve aşırı kilolu ve obez olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Benzer kıyaslamalar bu iki alt grup arasında da yapıldı. EN'li hastalarımızda idrar kaçırma sıklığı ile genel ve ailesel özelliklerin ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: EN'li hastalar ve kontrol grubu arasında genel, ailesel özellikler ve obezite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normal kilolu çocukların yaşı, anne ve baba yaşı, aşırı kilolu ve obez olanlara göre daha küçük, ekonomik durumu daha kötü, idrar kaçırma sıklığı daha fazla idi. Ayrıca idrar kaçırma sıklığı ile gelir düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,004$).

Sonuç: Bulgularımız EN'li hastalarda normal popülasyona göre obezite sıklığının artmadığını gösterdi. Nokturnal enürezisli hastalarda obezite ile ilişkiyi değerlendirmek için daha geniş örneklemli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Gece idrar kaçırma, obezite, çocukluk çağı

Abstract

Aim: Enuresis is a common problem in childhood. Our aim in our study was to evaluate the relationship between monosymptomatic nocturnal enuresis and obesity.

Methods: Seventy healthy children and 70 nocturnal enuresis patients were compared in terms of age, gender, body weight, height, body mass index (BMI), BMI standard deviation score, obesity, maternal age and education level, father's age and education level, number of children in the family, consanguinity between parents, and the economic status of the family. The patients with enuresis nocturna were divided into two groups: group 1: normal weight children, and group 2: overweight and obese children. Similar comparisons were made between these two subgroups. Relationship between the urinary incontinence frequency and general and family characteristics of patients with nocturnal enuresis were investigated.

Results: There were no statistically significant differences between nocturnal enuresis patients and controls in terms of general, familial characteristics and obesity ($p>0.05$). Normal weight children were found to have lower median age and parents' median age, worse economic situation and more frequent urinary incontinence compared to overweight and obese children. In addition, a relationship was detected between the frequency of enuresis and economic status ($p=0.004$).

Conclusion: Our results showed that the frequency of obesity was not increased in patients with nocturnal enuresis compared to normal population. Larger sample studies are needed to assess the relationship of obesity with nocturnal enuresis.

Keywords: Nocturnal enuresis, obesity, childhood

Bu makalenin özeti "2. Türk Pediatri Kurumu Genç Pediatristler Kongresi & Pratikte Güncellemeler Sempozyumu'nda PS-154 sunum numarası ile Poster Bildiri" olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gamze Sarıkaya Uzan
Eşme Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye
E-posta: gamzeuzan36@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5028-9995

Geliş Tarihi/Received: 2 Nisan 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 8 Mayıs 2017

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayinevi.

Giriş

Enürezis noktürna (EN), organik bir nedene bağlı olmaksızın 5 yaşını doldurmuş ve idrar kontrolünü kazanmış olan çocuklarda, olarak en az 3 ay ve haftada iki günden fazla geceleri ve/veya gündüz uyurken altını ıslatma olarak tanımlanır (1). Beraberinde başka hiçbir alt üriner sistem bulgusu ve mesane işlev bozukluğu olmayan çocuklarda enürezis, monosemptomatik EN olarak tanımlanır. Primer monosemptomatik EN (PMEN) ise bu grubun %80'ini oluşturur ve bu çocuklarda idrar kontrolü doğumdan itibaren hiç sağlanamamıştır.

Çocukluk döneminde oldukça sık karşılaşılan bir sorun olan enürezis günümüzde 5-15 yaş arası çocuklarda alerjik hastalıklardan sonra en fazla karşılaşılan problemdir (2,3). Sık görülen bir diğer çocukluk çağı sorunu ise obezitedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre obezite sıklığı dünya genelinde hızla artmaktadır ve bazı sağlık sorunları obez çocuklarda daha fazla görülmektedir (4).

Bu çalışmadaki amacımız PMEN tanılı hastalarda normal popülasyona göre obezite sıklığına bakarak PMEN ile obezite arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Yöntemler

Çalışmaya İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne başvuran 5-15 yaş arasındaki 70 PMEN tanılı çocuk alındı. Çalışma 7 ay süre ile yapıldı. Araştırmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İlaç Dışı Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 03.12.2014 tarihli 161 karar numaralı onayını takiben başlandı. Çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyetteki 70 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Aileler çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra rızaları alındı ve onam formu imzalatıldı. Ayrıntılı öykü alınarak çocukların fizik muayeneleri yapıldı. Tüm olguların demografik verileri kaydedildi. Hastaların anamnez alınma işlemi, boy ve kilo ölçümleri poliklinik şartlarında ilgili hekim ve ailesinin gözetimi altında yapıldı.

Tüm hastaların ve kontrol grubunun sistemik fizik muayenesi yapıldı, kan basınçları ölçüldü, boy (cm) ve kilo (kg) ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) tartı (kg)/[boy(m)]² formülüyle hesaplandı. Neyzi ve ark. (5) tarafından yayınlanan Türk çocuğu standartlarına göre VKİ standart sapma skorları (SDS) hesaplandı. VKİ >2 SDS olanlar obez, VKİ 1-2 SDS olanlar aşırı kilolu kabul edildi.

Hastalar EN (monosemptomatik) ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, VKİ, VKİ-SDS, obezite, anne yaş ve eğitim düzeyi, baba yaş ve eğitim düzeyi, ailedeki çocuk sayısı, anne baba arasında akrabalık ve ekonomik durum açısından iki grup karşılaştırıldı. Enüretik hastalarımız normal kilolu (n=55) ile aşırı kilolu ve obez olanlar (n=15) olarak iki gruba ayrılarak

benzer kıyaslamalar bu iki alt grup arasında da yapıldı. EN'li hastalarımızda idrar kaçırma sıklığı ile genel ve ailesel özelliklerin ilişkisi araştırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Windows için SPSS 21.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik ölçümler için veriler, ortalama \pm SD ve ortanca (alt ve üst sınır) şeklinde verildi. Öncelikle gruplardaki parametrelerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak dağılımın normal olup olmadığı değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan en az bir alt grup olan parametrelerin dağılımı anormal olarak kabul edildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında T-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde p<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 37'si (%52,9) kız, 33'ü (%47,1) erkek toplam 70 EN'li hasta ve yine 37'si (%52,9) kız, 33'ü (%47,1) erkek toplam 70 sağlıklı çocuk dahil edildi. EN'li hastaların ortalama yaşı $8,8\pm 2,3$ yıl (5-14 yıl), kontrol grubunun ortalama yaşı $8,9\pm 2,9$ yıl (5-15 yıl) idi. EN'li hastalarda ortalama vücut ağırlığı $32,0\pm 11,2$ kg, kontrol grubunda ise ortalama vücut ağırlığı $35,6\pm 17,4$ kg idi. EN'li hastalarda ortalama boy $133,4\pm 13,2$ cm, kontrol grubunda ise ortalama boy $135,7\pm 16,4$ cm idi. EN'li hastalarda ortalama VKİ $17,5\pm 3,1$, VKİ-SDS $0,11\pm 0,9$, kontrol grubunda ise ortalama VKİ $18,3\pm 4,7$, VKİ-SDS $0,22\pm 1,3$ idi. EN'li hastalar ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ ve VKİ-SDS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). EN'li hastalarımızın %2,9'u, kontrol grubunun ise %11,4'ü obez, hem hasta hem de kontrol grubunun %18,6'sı aşırı kilolu bulundu. Her iki grup obezite açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 1).

Her iki grup arasında anne yaş ve eğitim düzeyi, baba yaş ve eğitim düzeyi, akrabalık, ailede çocuk sayısı ve ekonomik durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 2).

Aşırı kilolu ve obez olanlar ile normal kilolu olanlar arasında cinsiyet, anne-baba eğitim düzeyi, akrabalık, ailede çocuk sayısı, ailede EN öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Aşırı kilolu ve obez olanlara kıyasla normal kilolu hastaların yaş, anne yaş ve baba yaş ortanca değerlerinin daha küçük, ekonomik durumunun daha kötü, idrar kaçırma sıklığının daha fazla olduğu saptandı.

EN grubunda 40 hastada (%57,1) aile öyküsü pozitifliği bulundu. İdrar kaçırma sıklığı 9 hastada (%12,9) haftada

1-2 kez, 13 hastada (%18,6) haftada 3-5 kez, 47 hastada (%67,1) haftada 6-7 kez ve 1 hastada (%1,4) ayda 1 kez idi. Hastaların %98,6'sında yatak tamamen ıslak iken sadece bir hastada (%1,4) çamaşırı ıslaktı.

İdrar kaçırma sıklığı ile gelir düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,004$). Gelir düzeyi 1000 TL ve altı olan hastalarımızın %91,3'ü haftada 6-7 kez idrar kaçıyordu (Tablo 3).

Tartışma

Enürezis tanılı hastalarımızın erkek kız oranı birbirine çok yakın olarak tespit edildi. Literatürde çalışmaların çoğunda enürezisin erkek çocuklarda kızlardan daha sık olduğu belirtilse de (6-8) bizim çalışmamızı destekleyen ve cinsiyetler arasındaki farkın anlamlı düzeyde olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (9-12). Genetik çalışmalarda en yaygın geçiş formunun otozomal dominant olduğu ve EN ile 8, 12, 13, 22. kromozomlar arasındaki ilişki bilinmekle beraber cinsiyet kromozomu ile bir ilişki gösterilmemiştir (13).

Enürezisin etiolojisinde suçlanan etkenlerin başında pozitif aile hikayesi gelmektedir. Anne-babada ve/veya yakın akrabalarda çocukluk döneminde enürezis öyküsünün olması enüretik olma riskini artırır. Her iki ebeveynin öyküsünde enürezis olması durumunda insidans %77, tek bir ebeveynde olması durumunda insidans %44, her ikisinde de enürezis olmaması durumunda ise %15'tir (13-15). Ülkemizde Oge ve ark. (16) tarafından yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, aile öyküsü oranı %40,7,

başka bir çalışmada ise %64 olarak tespit edilmiştir (17). Çalışmamızda enüretik çocuklarımızın ailelerinde enürezis öyküsü varlığı %57,1 olarak tespit edildi. Bu oran literatürlerle uyumlu bulunmuştur.

Ozden ve ark. (18) yaptığı bir çalışmada anne ve baba arasında akrabalık olması ile enürezis arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında akraba evliliği açısından anlamlı fark izlenmedi. Anne-baba arasında akrabalık olması ile enürezis arasında net bir ilişkinin bulunamamasının, EN'nin sıklıkla otozomal dominant kalıtılmasıyla açıklanabileceği kanaatindeyiz (13).

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada enüretik çocukların ailelerinin eğitim ve sosyoekonomik düzeyinin enürezis açısından önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (16,6,19). Inan ve ark. (12) daha önceki çalışmalardan farklı olarak sosyoekonomik düzey ile EN arasında ilişki olmadığını, enürezisin anne eğitim düzeyi yüksek olan çocuklarda daha az olduğunu ve baba eğitim düzeyi ile ilişkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Ebeveynlerin eğitim düzeyi

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri ile obezite arasındaki ilişki

	Normal kilolu (n=55)	Aşırı kilolu ve obez (n=15)	p
Yaş (yıl): ortanca (alt-üst sınır)	8 (5-13)	11 (6-14)	0,004
Cinsiyet n (%) Kadın Erkek	26 (%47,3) 29 (%52,7)	11 (%73,3) 4 (%26,7)	0,073
Anne yaşı (yıl): ortanca (alt-üst sınır)	33 (22-55)	38 (31-55)	0,004
Anne eğitim düzeyi n (%) Okuryazar İlk ve ortaöğretim Üniversite	12 (%21,8) 39 (%70,9) 4 (%7,3)	3 (%20) 12 (%80) 0 (%0)	0,537
Baba yaşı (yıl): ortanca (alt-üst sınır)	36 (25-55)	41 (34-52)	0,017
Baba eğitim düzeyi n (%) Okuryazar İlk ve ortaöğretim Üniversite	4 (%7,3) 48 (%87,3) 3 (%5,5)	0 (%0) 14 (%93,3) 1 (%6,7)	0,557
Ailede çocuk sayısı n (%) 1 ve altı 1-2 arası 3 ve üzeri	4 (%7,3) 18 (%32,7) 33 (%60,0)	0 (%0) 8 (%53,3) 7 (%46,7)	0,246
Akrabalık n (%) Var Yok	15 (%27,3) 40 (%72,7)	4 (%26,7) 11 (%73,3)	0,963
Ekonomik durum n (%) 1000 TL altı 1000-2500 TL arası 2500 TL üzeri	19 (%34,5) 32 (%58,2) 4 (%7,3)	4 (%26,7) 6 (%40,0) 5 (%33,3)	0,028
Aile öyküsü n (%) Var Yok	34 (%61,8) 21 (%38,2)	6 (%40,0) 9 (%60,0)	0,130

Tablo 1. Enürezis noktürnali hastalar ve kontrol grubunun genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Enürezis noktürna (n=70)	Kontrol (n=70)	p
Yaş (yıl): ortanca (alt-üst sınır)	9 (5-14)	8 (5-15)	0,842
Cinsiyet n (%) Kadın Erkek	37 (52,9) 33 (47,1)	37 (52,9) 33 (47,1)	1,000
Vücut ağırlığı (kg) ortanca (alt-üst sınır)	29,5 (15-66)	29 (17-88)	0,802
Boy (cm) ortanca (alt-üst sınır)	131,5 (100-165)	130 (112-180)	0,978
VKİ (kg/m ²) ortanca (alt-üst sınır)	16,4 (13,9-25,3)	16,5 (11,6-29,7)	0,791
VKİ-SDS ortanca (alt-üst sınır)	0,1 (-1,65-2,75)	0,14 (-2,96-3,02)	0,554
Obezite (VKİ SDS) n (%) <1 SDS 1-2 SDS >2 SDS	55 (78,6) 13 (18,6) 2 (%2,9)	49 (70) 13 (18,6) 8 (%11,4)	0,139
VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart sapma skoru			

Tablo 3. Enürezisli hastalarımızın idrar kaçırma sıklığı ile gelir düzeyi arasındaki ilişki

Gelir düzeyi	Haftada 1-2 kez	Haftada 3-5 kez	Haftada 6-7 kez	Ayda 1-2 kez	p
1000 TL ve altı n (%)	0 (%0)	2 (%8,7)	21 (%91,3)	0 (%0)	0,004
1000-2500 TL n (%)	5 (%13,2)	11 (%28,9)	21 (%55,3)	1 (%2,6)	
2500 TL ve üzeri n (%)	4 (%44,4)	0 (%0)	5 (%55,6)	0 (%0)	

ve sosyoekonomik durum ile enürezis arasında bir ilişki saptamadığımız çalışmamızda hastalarımızın %80'inden fazlasının ailesi düşük gelir düzeyine sahipken ebeveynlerin %10'undan azı üniversite mezunuydu. Anne-baba eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzey ile enürezis arasında bir ilişki saptamamış olmamıza hem çalışma hem de kontrol grubu arasındaki sosyodemografik benzerliğin neden olduğunu düşünmekteyiz.

Weintraub ve ark. (20) tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada; obezlerin, normal kilolu çocuklara oranla daha fazla enürezis yakınması olduğu bildirilmiştir. Monosemptomatik EN ve işeme disfonksiyonu bulunan 250 hastanın tedaviye yanıtlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada, hastaların yarısının aşırı kilolu ve obez olduğunu ve fazla kilo ile tedaviye yanıt arasında ters bir orantı olduğu belirtilmiştir (21). Bunların aksine Aksoy ve ark. (17) 2014 yılında PMEN tanılı hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında obezite açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemişlerdir. Yine PMEN tanılı hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada çocukların antropometrik ölçümlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı belirtilmiştir (22). Bizim verilerimize göre de PMEN tanılı hastaların %18,6'sı aşırı kilolu, %2,8'i ise obezdi ve kontrol grubundan farklı değildi. Obezite ve EN arasında ilişki bulan çalışmalarda bu sonucu işeme disfonksiyonu olan hastaların da çalışmaya dahil edilmesine ve çok geniş örneklemli hasta grupları ile çalışılmasına bağlanabilir.

Aydinoğlu (23) yaptıkları çalışmada enüretik olguların %72,8'inin haftada 6-7 gece altlarını ıslattığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise enüretik çocukların %31'inin her gece idrar kaçırdığı gösterilmiştir (9). Çalışmamızda PMEN tanılı bütün hastalarımızın %67,1'i, ailelerinin aylık gelir düzeyi 1000 TL ve altı olanların ise %91,3'ü haftada 6-7 kez idrar kaçıyordu. Bu oran literatürlerle uyumluyken, sosyoekonomik seviyesi düşük olan aileler ve çocuklarının enürezis durumundan daha fazla etkilendiği sonucu ortaya çıkmıştır.

Enüretik hastalarımızın normal kilolu olanlarının idrar kaçırdıkları gün sayısı obez ve aşırı kilolu olanlara göre daha fazlaydı. Normal kilolu hastalarımızın yaş ortalamasının daha küçük olduğu ve EN şiddetinin yaşla beraber azaldığı bilgisi bu sonucu yorumlamamızı kolaylaştırmaktadır. PMEN tanılı hastalarımızın %98,6'sının yatak ve pijamalarını

tamamen ıslatacak derecede idrar kaçırdıkları gözlemlendi. Buna bağlı olarak artmış işeme şiddetinin ve sıklığının aile bireylerinin var olan psikolojik sorunlarını daha da derinleştirilebileceği söylenebilir. Psikolojik sıkıntıların ise enürezisi tekrar tetikleyebileceği düşünüldürse bu kısır döngü kaçınılmaz olacaktır.

Hastalarımızı normal kilolu çocuklar ile aşırı kilolu ve obez olanlar olarak iki gruba ayırarak incelediğimizde normal kilolu çocukların ve annelerinin yaşının daha küçük olduğunu saptadık. Çocuğun yaşının ve buna paralel olarak anne yaşının artmasıyla birlikte yeme alışkanlığını kontrol etmenin daha zor olması bu durumu açıklayabilir. Aşırı kilolu ve obez grupta daha büyük yaşta enürezisin hala devam etmesi ise her ne kadar obezitenin enürezis oluşumu üzerindeki etkisi tam olarak bilinmese de enürezisin devamlılığı üzerine etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Yine bu gruptaki hastalarımızın ailelerinin ekonomik durumunun normal kilolu olanların ailelerine kıyasla daha iyi olduğu saptandı. Bu durum sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerin çocuklarının aşırı kalori içeren fast food, çikolata, tatlı gibi daha pahalı yiyeceklere daha kolay ve daha çok miktarda erişebilmelerinden dolayı olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç

Yetişkinlerde obezite ve işeme sorunları arasındaki ilişki pek çok çalışma ile ortaya konulmasına rağmen, çocuklarda aynı yaş grubunda sık görülen bu iki sorun arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarda net bir neden sonuç ilişkisi gösterilememiştir. Çalışmamızda obezite sıklığının PMEN tanılı hastalarda normal popülasyona göre artmadığı gösterildi. PMEN ve obezite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha geniş örneklemli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Teşekkür

Funda Kökali Atash'a katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İlaç Dışı Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 03.12.2014 tarihli 161 karar numaralı onayı ektdir.

Hasta Onayı: Tüm hastaların ebeveynlerine bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bircan MK, Ekinci Z, Korkmaz K, Şahin H, Öztürk O. Enürezis noktürnada desmopressin ve imipraminin etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırılması. *Üroloji Bülteni* 1993;4:27-9.
2. Tietjen DN, Husmann DA. Nocturnal enuresis: a guide to evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc* 1996;71:857-62.
3. Hoekx L, Wyndaele JJ, Vermandel A. The role of bladder biofeedback in the treatment of children with refractory nocturnal enuresis associated with detrusor instability and small bladder capacity. *J Urol* 1998;160:858-60.
4. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375:1737-48.
5. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:280-93.
6. Serel TA, Akhan G, Koyuncuoglu HR, et al. Epidemiology of enuresis in Turkish children. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:537-9.
7. Gümüş B, Vurgun N, Lekili M, İşcan A, Muezzinoglu T, Buyuksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7- 11 years in Turkey. *Acta Paediatr* 1999;88:1369-72.
8. Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *Br J Urol* 1996;78:602-6.
9. Gunes A, Gunes G, Acik Y, Akilli A. The epidemiology and factors associated with nocturnal enuresis among boarding and daytime school children in southeast of Turkey: a cross sectional study. *BMC Public Health* 2009;9:357-8.
10. Ünal D, Çetinkaya F, Baştürk M. Kentsel kesimde 7-12 yaş grubunda enürezis noktürnna prevalansı ve özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2001;2:175-82.
11. Çarman KB, Bıçakçı Z, Palancı Y, Alp R. Prevalence of enuresis nocturna in school age children living in Kars and parent's view to enuresis nocturna. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17:103-9.
12. Inan M, Tokuc B, Aydiner CY, Aksu B, Oner N, Basaran UN. Personal characteristics of enuretic children: an epidemiological study from South-East Europe. *Urol Int* 2008;81:47-53.
13. Von Gontard A, Eiberg H, Hollmann E, Ritting S, Lehmkuhl G. Molecular genetics of nocturnal enuresis; clinical genetic heterogeneity. *Acta Paediatr* 1998;87:571-8.
14. Arnell H, Hjalmas K, Javergall M, et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Genet* 1997;34:360-5.
15. Eilberg H. Total genome scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis: evidence for a new locus (ENUR3) for primary nocturnal enuresis on chromosome 22q11. *Eur Urol* 1998;33(Suppl 3):34-6.
16. Oge O, Koçak I, Gemalmaz H. Enuresis: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001;43:38-43.
17. Aksoy EE, Budak S, Yıldız Y, Yücel M, Düz F, Sopalı B. The role of obesity in the etiology of monosymptomatic nocturnal enuresis. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg* 2014;4:97-102.
18. Ozden C, Ozdal OL, Altinova S, Oguzulgen I, Urgancioglu G, Memis A. Prevalence and associated factors of enuresis in Turkish Children. *Int Braz J Urol* 2007;33:216-22.
19. Akdağ R, Aşkın R, Sungur NF, Kalaycı G, Örs R. Erzurum'da fonksiyonel enürezis yaygınlığı, kültürel ve davranışsal özellikler. *Karadeniz Tıp Dergisi* 1991;4:126-9.
20. Weintraub Y, Singer S, Alexander D, et al. Enuresis—an unattended comorbidity of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:75-8.
21. Guven A, Giramonti K, Kogan BA. The effect of obesity on treatment efficacy in children with nocturnal enuresis and voiding dysfunction. *J Urol* 2007;178:1458-62.
22. Espino R; el Grupo Edane. Evaluation of anthropometric development in patient with enuresis. *An Pediatr (Barc)* 2012;77:184-92.
23. Aydınöglü HA. Primer monosemptomatik enürezis noktürnna tedavisinde desmopressin ve imipramin etkinliğinin karşılaştırılması (tez). Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2000.



Kliniğimizde Yapılan Laparoskopik Histerektomilerin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Laparoscopic Hysterectomies in Our Clinic

Murat Ekmez, Cem Dane, Ayşe Akgüneş, Fırat Ekmez*, Pınar Göksedef, Derya Sivri Aydın, Lale Bakır, Şule İnce, Erdal Yücel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Yüksekova Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Hakkari, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı kliniğimizde çeşitli endikasyonlarla laparoskopik histerektomi (LH) operasyonu yapılan 74 olgunun retrospektif incelenmesidir.

Yöntemler: Bu çalışmada Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Kasım 2010-Kasım 2016 tarihleri arasında LH yapılan 74 olgu operasyon endikasyonları, yapılan LH tipi, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, operasyon süresi, hastaların hastanede kalış süresi, preoperatif ve postoperatif hematokrit değerleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 74 hastanın yaş ortalaması 47,2±3 idi. Hastaların ortalama operasyon süresi ortalama 138,4±44 dakika idi. Hastanede yatış süresi ortalama 3,1±1,7 gün idi. LH en fazla anormal uterin kanama endikasyonu ile 21 (%25,9) hastaya uygulandı. Preoperatif ve postoperatif hematokrit değerleri arasındaki fark ortalama %4,3 idi. Majör komplikasyon oranımız %5,3, minör komplikasyon oranımız %5,4 idi.

Sonuç: LH benign jinekolojik durumların tedavisinde etkin ve güvenli bir yöntemdir. LH konusunda deneyim kazandıkça etkin, güvenli ve düşük komplikasyon oranlarına sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Laparoskopik histerektomi, komplikasyonlar, hematokrit kaybı

Abstract

Aim: This study was to retrospectively evaluate the results of 74 patients who underwent laparoscopic hysterectomy (LH).

Methods: The subjects included 74 patients operated in the Department of Obstetrics and Gynecology at Haseki Training and Research Hospital. Total LH were performed for various indications between November 2010 and November 2016. Indications for total LH, method of operation, intraoperative and postoperative complications, duration of the operation, length of hospital stay, and blood loss in patients who underwent total LH were retrospectively evaluated.

Results: Seventy four patients were included in our study. The mean age was 47.2±3 years. The mean operation time was 138.4±44 minutes and the mean length of hospital stay was 3.1±1.7 days. The most common indication for LH procedure was abnormal uterine bleeding (25.9%). The average difference between preoperative and postoperative hematocrit values was 4.3%. Major complication rate was 5.3% and minor complication rate was 5.4%.

Conclusion: LH is a safe and effective procedure with a low rate of complications in experienced hands in the management of benign gynecological conditions.

Keywords: Laparoscopic hysterectomy, complication, hematocrit loss

Giriş

Histerektomi, tüm dünyada jinekologların sezaryen ameliyatından sonra en sık yaptıkları majör cerrahi girişimdir (1). Histerektomi günümüzde abdominal, vajinal ve laparoskopik cerrahi ile yapılabilmektedir. Bulgulara göre, vajinal histerektomi sonuçları ve komplikasyonları açısından

laparoskopik ve abdominal histerektomiye göre daha iyi sonuçlanmaktadır. Vajinal histerektominin uygulanabilir olmadığı durumlarda cerrah, diğer histerektomi yöntemleri arasından bir tercih yapmak durumundadır (2).

Bu makalenin konusu olan laparoskopik histerektomi (LH) hakkında ilk bildirim Reich ve ark. (3) tarafından 1989 yılında yayınlanmıştır. Ayrıca günümüze kadar çeşitli

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Murat Ekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İstanbul, Türkiye

E-posta: muratekmez@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5045-3831

Geliş Tarihi/Received: 9 Ağustos 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 9 Kasım 2017

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

biçimlerde yapılan LH, Garry ve ark. (4) tarafından 1993'te sınıflandırılmıştır. LH'nin diğer histerektomi biçimlerine karşı çeşitli avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Hastanede kalış süresi, postoperatif ağrı, kan kaybı, günlük aktivitelere dönme süresi, yara yeri enfeksiyonu açısından abdominal histerektomiye üstünlükleri olmasına rağmen uzun operasyon süresine bağlı riskler ve üriner sistem hasarları başta olmak üzere yüksek komplikasyon riskleri bulunmaktadır. Bununla birlikte öğrenme eğrisinin diğer histerektomi türlerine göre uzun olması karşımıza başka bir dezavantaj olarak çıkmaktadır (5).

Bu çalışma ile kliniğimizde yapılan laparoskopik histerektomi olgularının literatür eşliğinde retrospektif incelenmesi planlanmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmada Kasım 2010-Kasım 2016 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan 74 laparoskopik histerektomi operasyonu retrospektif olarak incelenmiştir. Opere olan hastalar yaş, histerektomi endikasyonları, yapılan LH tipleri, operasyon süreleri, intraoperatif ve postoperatif majör-minör komplikasyonlar, preoperatif ve postoperatif hematokrit değerleri ve hastanede yatış süreleri açısından değerlendirildi. Komplikasyonlar daha önce literatürde bildirildiği gibi majör komplikasyonlar (transfüzyon gerektiren majör hemoraji, cerrahi drenaj gerektiren hematoma, barsak, üreter, mesane hasarı, pulmoner emboli, yara dehiscensi); minör komplikasyonlar (transfüzyon gerektirmeyen hemoraji, spontan regrese olan hematoma, derin ven trombozu, servikal cuff sorunları) olarak sınıflandırıldı (5).

Laparoskopi prosedüründe hastalar preoperatif bir gün önce interne edildi. Bütün hastalara bir gün önceden sıvı diyet verildi ve preoperatif lavman yapıldı. Bütün hastalara operasyondan yarım saat önce proflaktik 2 gr IV Sefazolin sodyum infüzyonu yapıldı. Operasyon masasına düşük dorsolitotomi pozisyonunda alınan hastaların hepsine genel anestezi uygulandı, ardından hastalara povidon iyot ile deri temizliği uygulandı. Ardından uterusin kaviteye uterus manüplatör uygulanarak steril örtünme tamamlandı. Uterin manüplatör olarak total LH yapılanlarda RUMİ II uterus manüplatör (Cooper Surgical Company), diğer asiste laparoskopik ve LH'lerde ZUMİ uterus manüplatör (Cooper Surgical Company) kullanıldı. Batına giriş için umbilikusun altından yaklaşık 1,5 cm'lik vertikal insizyon uygulandı. Umbilikusun her iki yanından tutturulan çamaşır klempleri ile batin havalandırıldı. Veres iğnesi ile batına girildi. Batin gaz insüflasyonu ile pnömoperitoneum oluşturulana kadar şişirildi. Aynı insizyondan no: 10 trokar ile batına girildi ve sıfır derece teleskop batına sevk edildi. Hasta trendelenburg pozisyonuna alındı. Bütün batin eksplorasyonu yapıldıktan sonra cerrahın seçimine göre ipsilateral iki adet ve

kontralateral bir adet no: 5 trokar ile batına girildi. Batına bilateral olarak trokar girişleri için crista iliaca anterior superiorun yaklaşık iki santimlik medialindeki damarsız saha seçildi. İpsilateral trokar giriş cerrahın belirlediği tarafta daha önce girilen trokar ile aynı hatta yaklaşık beş santim süperiorundan gerçekleştirildi. Operasyonlarda enerji modalitesi olarak monopolar elektro koagülasyon, bipolar elektro koagülasyon (LigaSure, Covidien Company, USA veya ENSEAL, Ethicon Company, USA) ve ultrasonik koagülasyon (HARMONİC, Ethicon Company, USA) kullanıldı. Bilateral round ligamentler koagüle edilip kesildi. Broad ligament ön ve arka yaprağı disseke edilerek kesildi. Mesane küt ve keskin diseksiyonla serviksten ayrıştırılarak indirildi. İnfundibulo pelvik veya utero-ovaryen ligament koagüle edilerek kesildi. Laparoskopik asiste vajinal histerektomi de histerektominin bu aşamadan sonrası vajinal olarak tamamlandı. LH'de ek olarak bilateral uterus arterler ligate edildi, kesildi ve operasyonun devamına vajinal olarak devam edildi. Total LH'de (TLH) ise servikal parametrium ligate ve disseke edilerek vajen insizyon hattı ortaya çıkarıldı. Monopolar hook uçlu koter yardımıyla vajen sacrouterin ligamentin üst hizasından çepeçevre koterize edilerek kesildi. Uterus vajenden batin dışına alındı. Vajen kapatılmasında no: 2/0 vicryl veya V-lock sütür (Covidien Company, USA) kullanıldı.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 47,2±3 idi. Hastaların 36'sı (%48,6) menapoz, 38'i (%51,3) premenapoz idi. Hastaların ortalama operasyon süresi ortalama 138,4±44 dakika idi.

Hastanede yatış süresi ortalama 3,1±1,7 gün idi. Preoperatif hematokrit (HCT) ortalaması %36,5±3,8, postoperatif HCT değeri ortalaması %32,2±4,4 ve HCT kaybı ortalaması %4,3 idi. Operasyonlarla ilgili veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Histerektomi endikasyonları 21 hastada (%28,3) anormal uterusin kanama, 14 hastada (%18,9) desensus uteri nedeniyle opere edildi (Tablo 2). LH tipleri olarak 53 hastaya (%71,6) TLH, 10 hastaya (%13,5) LH, 11 hastaya (%14,8) laparoskopik asiste vajinal histerektomi (LAVAH) yapılmıştır (Tablo 3). TLH olarak planlanan hastalardan altı tanesinde kolpotomi yapılırken kontrol altına alınamayan gaz kaçağı sebebiyle kolpotomiye vajinal olarak devam edildi ve bu hastalar LH olarak gruplandırıldı.

Tablo 1. Operasyon ile ilgili veriler

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş	37	68	47,2
Operasyon süresi (Dk)	60	230	138,4
Yatış süresi (Gün)	1	15	3,1
Preoperatif hematokrit (%)	28	47	36,5
Postoperatif (%)	21	41	32,2

Komplikasyon olarak şunlar görüldü: hastaların sekizine (%10,8) postoperatif kan transfüzyonu yapıldı. Transfüzyon yapılan hastaların altısı (%8,1) preoperatif hematokrit değerleri düşük olan ve postoperatif kan transfüzyon ihtiyacı doğan hastalardı. Hastaların ikisinde (%2,7) ise operasyon sırasında kan transfüzyonu gerektirecek kanama gelişti ve laparotomiye dönüldü. Toplam üç (%4) olguda laparoskopiden laparotomiye geçilmiştir. Hastalardan üçünde (%3,7) postoperatif pelvik hematoma gelişti. Bu hastalardan birinde (%1,3) hematoma cerrahi olarak drene edildi, diğer iki hastada hematoma spontan regrese oldu. Hastaların birinde (%1,3) postoperatif vajenden idrar kaçağı olması üzerine yapılan tetkikler sonucunda üretero vajinal fistül tespit edildi. Üroloji kliniği tarafından hastaya önce unilateral nefrostomi ve double J kateter takılarak takibe alınmıştır. (Tablo 4)

	Sıklık	Oran (%)
Anormal uterin kanama	21	28,3
Servikal intraepitelyal neoplazi	8	10,8
Desensus uteri	14	18,9
Endometrial hiperplazi	10	13,5
Miyoma uteri	12	16,2
Opere meme Ca	9	12,1
Toplam	74	100

	Sıklık	Oran (%)
LAVAH	7	9,4
LAVAH + BSO	4	5,4
LH	3	4
LH + BS	1	1,3
LH + BSO	6	8,1
TLH	2	2,7
TLH + BS	11	14,8
TLH + BSO	40	54
Toplam	74	100

LAVAH: Laparoskopik asiste vajinal histerektomi, BSO: Bilateral salpingo ooferektomi, LH: Laparoskopik histerektomi, TLH: Total laparoskopik histerektomi, BS: Bilateral salpenjektomi

	Sıklık	Oran (%)
Transfüzyon gerektiren majör hemoraji (majör)	2	2,7
Üreter hasarı (majör)	1	1,3
Cerrahi drenaj gerektiren hematoma (majör)	1	1,3
Yara yeri enfeksiyonu (minör)	2	2,7
Spontan regrese olan hematoma (minör)	2	2,7

Tartışma

Bu çalışmada LH yapılan hastaların değerlendirilmesi yapılmıştır. Histerektomi sezaryen sonrası en sık yapılan operasyon olup çeşitli yöntemlerle yapılmaktadır (1). Cohen ve ark.'nın (6) Birleşik Devletler'de 2009 yılında yapılan 479,816 benign nedenlerle yapılan histerektomi de yaptıkları araştırmaya göre olguların %56'sı abdominal, %20'si laparoskopik, %19'u vajinal ve %5'i robotik olarak gerçekleştirilmiştir. Histerektomi geçmişten günümüze laparoskopik olarak farklı biçimlerde yapıla gelmiştir. Bu farklılıkların ana sebebi cerrahi ekipmanlardaki teknolojik gelişimdir. Sınıflama uterusun ligamentlerinin ve damarsal yapılarının kesilme aşamasının ne kadarının laparoskopik yaklaşımla yapıldığı üzerine kurulmuştur (7,8).

Biz de olgularımızı incelediğimizde LH'nin geçirdiği evrimsel süreç ile benzer bir cerrahi pratiğe sahip olduğumuzu fark ettik. Kliniğimizde LAVAH ile başlanan LH operasyonları cerrahi ekipmanların gelişmesi ve buna bağlı oluşan cerrahi tecrübe ile evrilmiştir.

O'Hanlan ve ark. (9) 830 olguluk serisinde operasyon süresi 132±55 dakikadır. Bizim çalışmamızda ortalama operasyon süresi 138,4±44 dakika olup daha uzun görünmektedir. Bu durumun başlıca sebebi operasyonların farklı öğrenme evresindeki hekimler tarafından yapılmış olmasıdır. Cerrahin laparoskopi tecrübesi, cerrahi ekipman ve yardımcı ekibin tecrübesi gibi durumlar ortalama operasyon süreleri arasında farkların nedenlerindedir.

Wattiez ve ark. (10) 1647 olguluk serisinin birinci ve ikinci gruplarında majör komplikasyon oranlarını sırasıyla %5,6 ve %1,3 olarak vermiştir. Garry ve ark. (11) TLH ve abdominal histerektomiye karşılaştırdıkları 1346 olguluk seride TLH majör komplikasyon oranı %11,1 bulunmuştur. Yine aynı seride ortalama hastanede kalış süresi olarak 3 gün verilmiştir. Bizim çalışmamızda toplam majör komplikasyon oranımız %5,3, ortalama hastanede kalış süresi ise 3,1±1,7 gündür. Majör komplikasyon oranımız Wattiez ve ark. (10) olgu serisinde karşılaştırdıkları ve öğrenme eğrisinin birinci aşamasında olan ilk grup ile paralellik göstermektedir.

LH'de en korkulan komplikasyonlarda biride üriner trakt hasarlarıdır. Literatüre göre TLH sonrası üreter hasarı insidansı yaklaşık %0,5-1 arasında olarak bildirilmektedir (10,12). Bizim LH olgularımızın birinde postoperatif üreter hasarı tespit edilmiş olup hastaya üroloji kliniğince unilateral nefrostomi ve double j kateter takılarak takibe alınmıştır. Hiçbir hastada batin içi organ yaralanması olmamıştır.

Sokol ve ark. (13) 2530 olguluk laparoskopik operasyon serilerinde laparotomiye dönüş risk faktörleri olarak 30 kg/m²'den yüksek vücut kitle indeksi, önceki cerrahi ve buna bağlı batin içi adezyonlar, teknik zorluklar ve klinisyenin tecrübe eksikliğini belirtmişlerdir. Bizim olgularımızda toplam üç olguda (%5,4) laparotomiye dönülmüş olup

bunlardan birisi operasyon sahasının optik ile vizüalize edilememesine ve diğer iki olgu ise kontrol edilemeyen hemoraji nedeniyle olmuştur.

LH olgularımızdaki komplikasyon oranının literatür ile karşılaştırıldığında düşük olmasının ana nedeni yapılan iki hasta dışında seçtiğimiz olguların uterus büyüklükleri 10 hafta gebelik cesametinden iri değildi. Ayrıca vücut kitle indeksi 30 üzerinde olan, sezaryen ve kistektomi dışında operasyonu olan hastalara LH operasyonu yapmadık.

Çalışmanın Kısıtlılığı

Çalışmamızdaki ana kısıtlılığı operasyonların bir kişi yerine birçok kişi tarafından yapılıyor olmasıydı. İkinci kısıtlılığımız operasyon için seçilen olgulardaki uterus büyüklüğünün belli bir boyutun altında olması idi. Üçüncü kısıtlılık olarak batın içi yoğun yapışıklık olabileceğini ön gördüğümüz olguları operasyona dahil etmedik.

Sonuç

Bu çalışma ile kliniğimizde yapılan laparoskopik histerektomi olgularının literatür eşliğinde retrospektif incelenmesi planlanmıştır. Laparoskopik histerektomi deneyimli ellerde başarılı şekilde uygulanabilen morbidite ve mortalitesi laparotomiye kıyasla daha az ve kozmetik olarak sonuçları daha iyi minimal invaziv bir yöntemdir. Laparoskopi tekniği konusunda günümüzde ortaya çıkan bilgi birikimi ve zaman içinde kazanılan tecrübe ile daha kompleks olgular başarılı bir şekilde tedavi edilebilirler. Yeni bir teknik olması ve öğrenme eğrisinin uzunluğu sebebiyle zorlukları olsa da zaman içerisinde bu tekniğin ülkemizde daha da yaygınlaşmasını ümit ediyoruz.

Etik

Etik kurul onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.E., C.D., P.G.
Konsept: M.E., C.D. Dizayn: M.E., C.D., A.A. Veri Toplama veya İşleme: F.E., P.G., L.B., A.A., D.S.A., Ş.İ. Analiz veya Yorumlama: M.E., C.D. Literatür Arama: M.E., C.D., F.E. Yazan: M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

Kaynaklar

1. Carlson KJ, Nicholas D, Schiff I. Indications for hysterectomy. N Engl J Med 1982;328: 856-60.
2. No authors listed. ACOG Committee Opinion No. 444: choosing the route of hysterectomy for benign disease. Obstet Gynecol 2009;114:1156-8.
3. Reich H, DiCaprio J, McGlynn F. Laparoscopic hysterectomy. J Gynecol Surg 1989;5:213-6.
4. Garry R, Reich H, Liu CY. Laparoscopic hysterectomy-definitions and indications. Gynecol Endosc. 1994;3:1-3.
5. McCracken G, Hunter D, Morgan D, Price JH. Comparison of laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy, total abdominal hysterectomy and vaginal hysterectomy. Ulster Med J 2006;75:54-8.
6. Cohen SL, Vitonis AF, Einarsson JI. Updated hysterectomy surveillance and factors associated with minimally invasive hysterectomy. JSLS 2014:18.
7. Nezhat C, Nezhat F, Admon D, Nezhat AA. Proposed classification of hysterectomies involving laparoscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1995;2:427-9.
8. Johns A. Laparoscopic assisted vaginal hysterectomy (LAVH). In: Sutton C, Diamond D, editors. Gynecologic endoscopy for Gynecologist; 1993. p. 179-56.
9. O'Hanlan KA, Dibble SL, Garnier AC, Reuland ML. Total laparoscopic hysterectomy: technique and complications of 830 cases. JSLS 2007;11:45-53.
10. Wattiez A, Soriano D, Cohen SB, et al. The learning curve of total laparoscopic hysterectomy: comparative analysis of 1647 cases. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002;9:339-45.
11. Garry R, Fountain J, Mason S, et al. The evaluate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. BMJ 2004;328:129.
12. Mäkinen J, Johansson J, Tomas C, et al. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. Hum Reprod 2001;16:1473-8.
13. Sokol AI, Chuang K, Milad MP. Risk factors for conversion to laparotomy during gynecologic laparoscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003;10:469-73.



Acute Abdomen Due to Uncontrolled Use of Warfarin: Spontaneous Intra-abdominal

Kontrolsüz Warfarin Kullanımına Bağlı Akut Karın Kliniği: Spontan İntra-abdominal Kanama

Fatih Dal, Hasan Ökmen, Turgay Erginel, Meltem Küçük Yılmaz, Önder Akkuş, Serkan Sarı

University of Health Sciences, İstanbul Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

Abstract

Warfarin is an oral anticoagulant, which is commonly used in the treatment and prophylaxis of thromboembolic conditions. Bleeding is the primary adverse effect associated with warfarin. The majority of warfarin-related bleedings are spontaneous minor hemorrhages occurring in the subcutaneous or intramuscular tissues and can be treated by decreasing the dose of oral anticoagulants. However, although rare, it is possible to encounter spontaneous major bleedings with increased risk of mortality. Conservative approach is the preferred initial therapy for hemodynamically stable patients with major intra-abdominal hemorrhages that we define as the intermediate group patients. Nevertheless, surgery is required for hemodynamically unstable patients with acute abdominal pain in cases of ongoing active hemorrhage, generalized peritonitis, obstruction, acute abdomen, intestinal ischemia, and perforation. In this article, we present a rare case of acute abdomen and spontaneous intra-abdominal hemorrhage resulting from uncontrolled use of warfarin and a new classification requirement.

Keywords: Warfarin, acute abdomen, bleeding

Öz

Warfarin, yaygın olarak tromboembolik durumların tedavi ve profilaksisinde kullanılan oral antikoagülan bir ajandır. En önemli yan etkisi kanamadır. Çoğu deri altı veya kas dokusu içine olan, spontan minör kanamalar olup, antikoagülanın dozu azaltılarak tedavi edilebilir. Klinikte nadiren mortalite riski yüksek, spontan majör kanamalar görülebilir. Tedavide, orta düzey grup olarak tanımladığımız; hemodinamik olarak stabil, majör intra-abdominal kanamalarda, başlangıç tedavisi öncelikli olarak konservatif yaklaşımdır. Ancak hemodinamik olarak stabil olmayan, başlangıç konservatif tedaviye rağmen, devam eden aktif hemoraji, jeneralize peritonit, obstrüksiyon, akut karın olgularında, intestinal iskemi düşünülen ve perforasyon saptanan durumlarda cerrahi girişim gerekmektedir. Bu yazımızda, kontrol edilemeyen warfarin kullanımıyla ortaya çıkan nadir bir akut karın ve spontan intra-abdominal kanamayı ve yeni bir sınıflama gerekliliğini sunuyoruz.

Anahtar Sözcükler: Warfarin, akut karın, hemoraji

Introduction

Warfarin is an oral anticoagulant (OAC), which is widely used in treatment and prophylaxis of thromboembolic conditions and controlled through the international normalized ratio (INR) (1,2). Warfarin works by blocking the gamma-glutamyl carboxylase of vitamin K-dependent coagulation factors prothrombin (factor II), factors VII, IX, X, proteins C, and S through the inhibition of the vitamin K epoxide reductase enzyme (2,3). To adjust the effective therapeutic dose of warfarin, the INR level should be monitored and maintained at the level of two-three (1).

The most significant adverse effect associated with warfarin is mostly spontaneous minor subcutaneous or intramuscular bleedings; nevertheless, warfarin may rarely cause intra-abdominal hemorrhages with higher mortality risk (3,4).

Whereas decreasing the dose of OACs is effective in the treatment of minor bleedings, surgical and conservative treatment methods are preferred in case of major spontaneous intra-abdominal bleedings (2,3). Surgery is applied for patients, who are suspicious for intestinal ischemia or perforation; or for those, whose active bleeding and acute abdomen manifestations

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Fatih Dal
University of Health Sciences, İstanbul Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey
Phone: +90 507 816 90 65 E-mail: fatihdal07@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9768-8125

Received/Geliş Tarihi: 29 January 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 14 August 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

continue during monitoring (5). In the literature, there are the cases of hemodynamically stable patients with no additional complication other than major spontaneous intra-abdominal hemorrhage and acute abdominal pain who could be treated with conservative approach without a need for surgical intervention (3,6). In the literature, minor and major bleedings are classified as hemorrhage, but major hemorrhage has an intermediate patient group that is controlled by medical treatment without surgical treatment.

Here, we aimed to present a patient, who stayed hemodynamically stable despite suffering from spontaneous intra-abdominal hemorrhage and acute abdominal pain and did not develop any additional complication and, to discuss treatment methods that can be applied for such patients who are classified as the intermediate group.

Case

A 75-year-old female patient presented to the emergency department due to ecchymosis present for one week and accompanied by gradually advancing abdominal pain for the last four days (Figure 1). According to her medical records, the patient had hypertension (HT) and was started on warfarin therapy (posology: coumadin® 5 mg/day) two months ago due to peripheral vascular insufficiency. However, she did not have necessary control examinations on regular basis. On admission, her arterial blood pressure was 120/60 mm/Hg, pulse rate was 80/min, respiratory rate was 18/min and body temperature was 36.3°C. Systemic examination revealed abdominal rebound and tenderness at the umbilical region and ecchymosis at the medial of the left femur and left patella. The results of the laboratory tests performed on admission were as follows: white blood cell (WBC): 8.770/mm³, hemoglobin (Hb): 9.1 g/dL (12.2-16.2), hematocrit (Hct): 28.2% (37.7-

47.9%), urea: 82 mg/dL (17-43), creatinine (Cr): 1.28 mg/dL (0.51-0.95), activated partial thromboplastin time (aPTT): 149.1/sec (20.8-35), prothrombin time (PT) 112.5/sec (10.4-14.6), and INR: >9 -too high to be measured- (normal: 0.8-1.2). There was excessive intra-abdominal fluid accumulation on abdominal ultrasonography (USG). Abdominopelvic computed tomography (CT) indicated significant heterogeneity in mesenteric fat planes, diffuse wall thickening in ileal segments and excessive free fluid in all peritoneal recesses (Figure 2). Following her written consent, the patient was hospitalized with the preliminary diagnosis of intra-abdominal hemorrhage secondary to uncontrolled warfarin therapy. Therefore, warfarin therapy was discontinued. The patient was administered vitamin K, proton pump inhibitor and two units of erythrocyte suspension, and five units of fresh frozen plasma (FFP) in addition to fluid resuscitation. On the 2nd day of the treatment, physical examination findings of the patient disappeared. The vital findings of the patient were stable. On the 2th day of hospitalization, the laboratory findings were as follows: WBC: 7.380/mm³, Hb: 8.7 g/dL, Hct: 26.6%, urea: 17.1 mg/dL, Cr: 0.64 mg/dL, aPTT: 25.3/sec, PT: 12.2/sec, and INR: 0.9. On the control abdominopelvic CT scan, there was a significant decrease in the amount of intra-abdominal fluid (Figure 3). On the 3rd day of the treatments, as clinical manifestations improved, oral feeding was started and low molecular weight heparin (LMWH) (posology: clexane®: 0.4 mL/day) was added to the medical therapy. On the 4th day of hospitalization, the laboratory findings were as follows: WBC: 5.990/mm³, Hb: 9.9 g/dL, Hct: 30.7%, urea: 21.1 mg/dL, Cr: 0.62 mg/dL, aPTT: 26.6/sec, PT: 11.8/sec and INR: 0.9. Therefore, the patient was discharged to continue the LMWH therapy with regular control examinations.

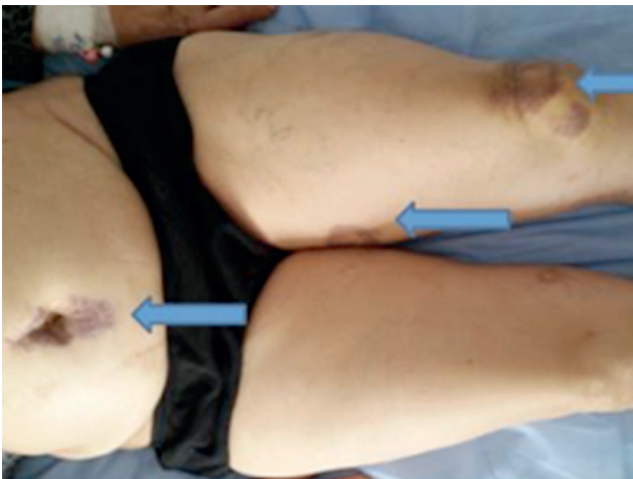


Figure 1. Skin manifestations

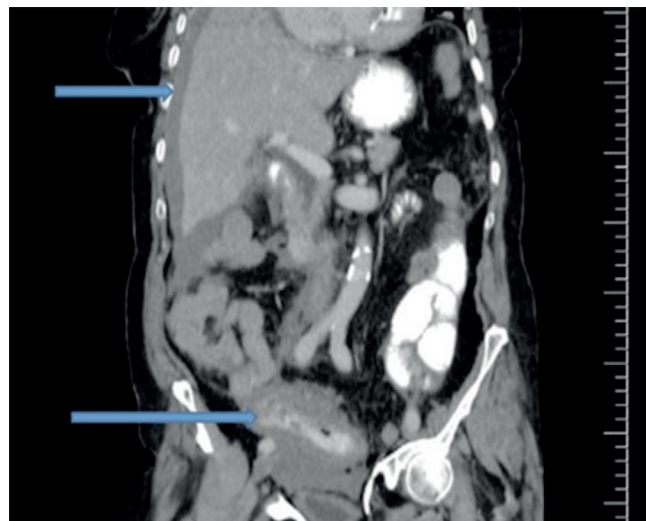


Figure 2. Abdominopelvic computed tomography image of pre-treatment

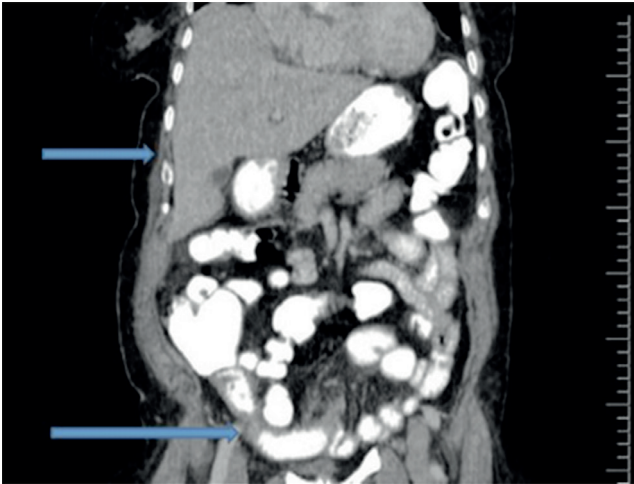


Figure 3. Abdominopelvic computed tomography image of the 2nd day of the medical treatment

Discussion

Bleeding is the primary complication of warfarin therapy with an annual incidence of 7.6% (7). Even though warfarin-related bleeding is mostly subcutaneous or intramuscular and can be managed by reducing the dose of warfarin, there is a risk for gastrointestinal, intracranial, retroperitoneal and intraperitoneal bleeding, which can be life threatening (3,4). In the literature, the followings have been reported to be the factors increasing the risk for bleeding associated with warfarin usage: dose of warfarin, advanced age, ulcer, HT, cancer, cerebrovascular event, history of surgery and history of gastrointestinal bleeding (3,7-9). Our case was similar to the cases reported in the published literature because of her advanced age, history of HT and INR level above the therapeutic level. The INR level in our patient was above nine and beyond the measurable limits.

Acute abdominal pain may occur in patients receiving warfarin and suffering from non-traumatic intra-abdominal hemorrhage. Coagulation parameters are usually disrupted in such patients. However, it should be always kept in mind that intra-abdominal hemorrhage can develop even in the presence of normal coagulation parameters (6). In patients presenting with acute abdominal pain, abdominal USG and CT are the most commonly preferred imaging methods employed for a definitive diagnosis. Although USG is an easily applicable method, abdominal CT has higher sensitivity (5). Abdominopelvic CT in our patient demonstrated significant heterogeneity in mesenteric fatty planes, diffuse wall thickening in ileal segments and excessive free fluid in all peritoneal recesses. Additionally, all coagulation parameters were disrupted as reported in the literature. Nevertheless, the vital signs of the patient were stable despite acute abdominal pain.

In the case of hemorrhages associated with the use of warfarin, it is generally sufficient to adjust the dose of OAC for the treatment of hemodynamically stable minor bleedings, which are not accompanied by any disorder other than skin manifestations. If vitamin K is to be added to the therapy, it should be noted that INR response may be seen 24 hours after oral intake and within four-six hours after intravenous administration (2). In intermediate group patients, who are hemodynamically stable but having major intra-abdominal hemorrhage, conservative approach may be applied as the initial treatment. At the first phase of the treatment, relevant OAC agent is discontinued, and FFP and intravenous vitamin K are introduced. However, such patients may possibly require blood transfusion without a need for surgical intervention. Also, prothrombin complex concentrations can be used to reverse the effects of OACs if rapid INR response is desired (2,3,6). Surgical intervention is required for hemodynamically unstable patients with acute abdominal pain in cases of ongoing active hemorrhage, generalized peritonitis, obstruction, acute abdomen, intestinal ischemia, and perforation (5). Nevertheless, our patient did not show any complication that may necessitate surgery. She was started oral feeding on the 2nd day of conservative therapy and was discharged from the hospital on the 4th day with suggestions for regular control examinations.

We believe that it is possible to successfully treat and follow up hemodynamically stable patients, who are intermediate group without using operative methods and spontaneous intra-abdominal hemorrhages may be classified as minor, intermediate, and major. However, the number of the studies -excluding the case reports -addressing the issue is limited in the published literature. Therefore, we need reports on larger series to draw more accurate conclusions.

Ethics

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept: F.D., H.Ö. Design: F.D., T.E., S.S. Data Collection or Processing: T.E., M.K.Y., Ö.A. Analysis or Interpretation: F.D., H.Ö. Literature Search: M.K.Y., Ö.A. Writing: F.D., S.S.

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

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

References

1. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among

- patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;179:235-44.
2. Kara H, Bayır A, Ak A, Değirmenci S, Serin H. Skin hemorrhage due to uncontrolled warfarin therapy: Case report. *Med J Bakırkoy* 2015;11:170-2.
 3. Ölmez A, Berkeşoğlu M, Dağ A, Eker E. Intraabdominal Hemorrhage Associated With warfarine Usage 2 Case Reports. *Causapedia* 2015;4:1236.
 4. Polat C, Dervisoglu A, Güven H, et al. Anticoagulant-induced intramural intestinal hematoma. *Am J Emerg Med* 2003;21:208-11.
 5. Ünek T, Egeli T, Sevinç Aİ, Arslan Ç. Spontaneous intestinal intramural hematoma due to warfarin use: Report of Two cases. *Ulus Cerrahi Derg* 2011;27:167-70.
 6. Kar H, Peker Y, Cin N, et al. Intra abdominal hemorrhage due to uncontrolled warfarin therapy: Two case reports. *Marmara Med J* 2010;23:377-81.
 7. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Lancet* 1996;348:423-8.
 8. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:287-310.
 9. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation annotation. *Br J Haematol* 2001;114:271-80.



Peroneal Pseudoaneurysm as a Complication of Emergency Thromboembolectomy and Treatment with Coil Embolisation

Acil Tromboembolektominin Bir Komplikasyonu Olarak Peroneal Psödoanevrizma ve Koil Embolizasyon ile Tedavisi

Kevser Tural, Tezcan Bozkurt*, Aykut Uyanık**, Ufuk Türkmen***, Zeynep Bilgi****, İlknur Bahar*****

Kafkas University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Kars, Turkey

**Merkezefendi State Hospital, Clinic of Cardiovascular Surgery, Manisa, Turkey*

***Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Denizli, Turkey*

****Salihli State Hospital, Clinic of Cardiovascular Surgery, Manisa, Turkey*

*****Harakani State Hospital, Clinic of Chest Surgery, Kars, Turkey*

******Türkiye Yüksek İhtisas Educations and Research Hospital, Clinic of Cardiovascular Surgery, Ankara, Turkey*

Abstract

Peroneal pseudoaneurysm is a rarely seen as a complication due to a variety of treatment strategies. Continuous blood flow and decreased vascular wall support associated with pseudoaneurysm can cause rapid enlargement, compression of venous and nerve structures, rupture and mortality.

An 84-year-old female patient presented to the emergency department with sudden onset pain and paleness in the right lower extremity. Doppler ultrasound revealed thrombus in the right common femoral artery. The patient underwent emergency embolectomy. Doppler ultrasound due to continuing symptoms on postoperative day one showed 23x30 mm pseudoaneurysm of the distal third of the right peroneal artery. Left femoral artery was catheterised and the peroneal artery aneurysm was coil embolised successfully.

Timely diagnosis of complications and rapid treatment are essential in patients with recent vascular interventions. Palpable pulses and intact neurological examination do not rule out most of the complications which would require surgery for correction.

Keywords: Embolectomy, pseudoaneurysm, coil embolisation

Öz

Peroneal psödoanevrizma çeşitli tedavi stratejileri nedeniyle nadiren bir komplikasyon olarak görülür. Psödoanevrizmaya bağlı devamlı kan dolaşımı ve vasküler duvar desteğinin azalması, hızlı büyümeye, venöz ve sinir yapılarının sıkışmasına, rüptür ve mortaliteye neden olabilir.

Seksen dört yaşında kadın hasta sağ alt ekstremitede ani başlayan ağrı ve solukluk ile acil servise başvurdu. Doppler ultrasonografide sağ femoral arterde trombus saptandı. Hastaya acil embolektomi uygulandı. Postoperatif 1. günde devam eden semptomlardan dolayı Doppler ultrasonografide sağ peroneal arterin distal üçte birinde 23x30 mm psödoanevrizma saptandı. Sol femoral arter kateterize edilerek peroneal arter psödoanevrizması koil ile embolize edildi.

Komplikasyonların zamanında tanı alması ve hızlı tedavisi, yakın zamanda vasküler müdahaleleri olan hastalar için önemlidir. Palpabl nabızlar ve bozulmamış nörolojik muayene, ameliyat ile düzeltilmesi gereken komplikasyonların çoğunu ekarte etmez.

Anahtar Sözcükler: Embolektomi, psödoanevrizma, koil embolizasyon

Introduction

Peroneal pseudoaneurysm is a rarely seen complication associated with a variety of treatment strategies. In this article, we present a case of iatrogenic peroneal pseudoaneurysm secondary to femoral embolectomy which was successfully treated with coil embolism.

Case

An 84-year-old female was admitted to the emergency department with a three-hour history of pain and paleness in the right lower extremity. Physical examination revealed absent distal pulses in the affected extremity. Motor and sensory examination was normal. Electrocardiography revealed a newly diagnosed atrial fibrillation. Doppler ultrasound (USG) and digital subtraction angiography were consistent with acute embolism of the right common femoral artery. Echocardiography did not show a cardiac thrombus.

An uncomplicated right femoral embolectomy was performed. Continued symptoms prompted another control Doppler USG despite palpable pulses and nonischemic clinical picture in the subsequent clinic follow-up. A pseudoaneurysm in the distal right peroneal artery was seen with patent anterior tibial artery, posterior tibial artery and popliteal artery. The left femoral artery was accessed to catheterise the right femoral artery; angiographic examination revealed multilobulated peroneal artery pseudoaneurysm (Figure 1). Coil embolisation of the distal peroneal artery successfully stopped blood flow

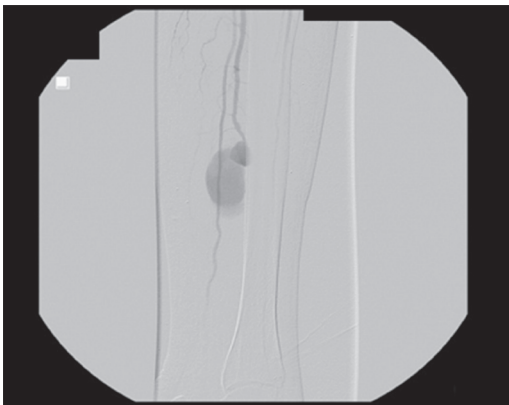


Figure 1. Angiographic view of peroneal artery pseudoaneurysm



Figure 2. Coil embolisation (A) and successful obliteration (B) of the peroneal artery pseudoaneurysm

in the pseudoaneurysm, verified by a control angiography (Figure 2). The patient was discharged on postoperative day three without any further complications.

Discussion

Most of the peripheral artery pseudoaneurysms occur secondary to trauma. Diagnostic and therapeutic interventions are the commonest reasons for trauma (1). Infections and surgical procedures can also rarely lead to pseudoaneurysm formation (2). Continuous blood flow and decreased vascular wall support of a pseudoaneurysm can cause rapid enlargement, compression of venous and nerve structures, rupture and mortality (3).

Doppler USG is commonly used in the diagnosis of peripheral artery pseudoaneurysms due to ease of use. To-and-fro flow pattern and ying-yang sign are characteristic and lead to rapid diagnosis (4). Angiography is essential and the gold standard in pseudoaneurysms for evaluation of exact anatomic structure, distal flow and also endovascular treatment in the same session (5,6).

The anatomic structure of the involved artery, the perfusion and collateral circulation must be taken into account in the treatment. Simple ligation may be enough for pseudoaneurysms originating from arteries with ample collaterals like ulnar, tibial and peroneal arteries. Other approaches for preservation of arterial continuity are primary surgical repair, resection and end-to-end anastomosis, saphenous vein patch, stenting the pseudoaneurysm neck, coil embolisation (4) and compression with thrombin injection (7).

Pseudoaneurysms smaller than 20 mm can spontaneously regress and may be amenable to observation (8). Minimally invasive approaches should be the first choices if possible, necessary surgery should not be delayed due to increased morbidity (5,7).

Peroneal pseudoaneurysms secondary to trauma and surgical interventions are rarely seen. Here, we present a case of iatrogenic peroneal artery pseudoaneurysm secondary to embolectomy with a Fogarty catheter and successful treatment with coil embolisation instead of surgical repair.

Ethics

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: İ.B., K.T., U.T., T.B. Concept: K.T., T.B., U.T. Design: K.T., T.B., U.T. Data Collection or Processing: K.T., T.B., U.T., Z.B., İ.B. Analysis

or Interpretation: K.T., A.U, Z.B., İ.B. Literature Search: K.T., T.B., U.T. Writing: K.T., T.B., U.T., Z.B., İ.B.

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

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

Referanslar

1. Wery D, Delcour C, Jacquemin C, Richoz B, Struyven J. Iatrogenic femoral pseudo-aneurysm. Analysis of the causes, diagnosis and treatment. Study of 12,248 arterial catheterizations. *J Radiol* 1989;70:609-11.
2. Ting AC, Cheng SW. Femoral pseudoaneurysms in drug addicts. *World J Surg* 1997;21:783-6.
3. Canbaz S. Periferik arter anevrizmaları. İçinde: Duran E, editör. Kalp ve damar cerrahisi. İstanbul: Çapa Tıp Kitapevi; 2004. s. 783-98.
4. Kırılı K, Güler M, Mansuroğlu D, ve ark. Ekstremité arterlerinin psödoanevrizmaları ve tedavisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2000;8:802-4.
5. Thalhammer C, Kirchherr AS, Uhlich F, Waigand J, Gross CM. Postcatheterization pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas: Repair with percutaneous implantation of endovascular covered stents. *Radiology* 2000;214:127-31.
6. Chong KC, Yap EC, Lam KS, Low BY. Profunda femoris artery pseudoaneurysm presenting with triad of thigh swelling, bleeding and anaemia. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:267-9.
7. Kang SS, Labropoulos N, Mansour MA, Baker WH. Percutaneous ultrasound guided thrombin injection: a new method for treating postcatheterization femoral pseudoaneurysms . *J Vasc Surg* 1998;27:1032-8.
8. Clark ET, Gewertz BL. Pseudoaneurysms. In: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. p. 1153-61.



Neurobrucellosis Accompanied by Sternoclavicular Arthritis: A Case Report

Sternoklaviküler Artritin Eşlik Ettiği Nörobruselloz: Olgu Sunumu

Hatice Köse, Fatih Temoçin, Serap Temoçin*

Yozgat City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Yozgat, Turkey

*Yozgat City Hospital, Clinic of Radiology, Yozgat, Turkey

Abstract

Brucellosis is a zoonotic infectious disease. It may show several manifestations and involve several systems, such as cardiovascular, hematopoietic, skeletal, nervous, and gastrointestinal systems and the skin. Sternoclavicular arthritis and prostatitis caused by brucellosis are rare conditions, which have been reported previously as case presentations in the literature. In this article, we present a case of neurobrucellosis accompanied by sternoclavicular arthritis and prostatitis to highlight that the disease may manifest with several signs and symptoms with rare involvements.

Keywords: Brucellosis, prostatitis, sternoclavicular arthritis, meningitis, vertigo

Öz

Bruselloz zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Genitoüriner komplikasyonlardan prostatit ve osteoartiküler tutulumdan sternoklaviküler artrit çok nadir görülür. Prostatit, sternoklaviküler artrit ve menenjit görülen hastamız brusellozun çok farklı semptom ve bulgularla ortaya çıkabileceğini hatırlatmak ve nadir tutulumlara dikkat çekmek amacıyla bildirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Bruselloz, prostatit, sternoklaviküler artrit, menenjit, vertigo

Introduction

Brucellosis, which is the most frequent zoonotic disease worldwide, is primarily a disease of animals such as sheep, goat, cattle and pig, and it is transmitted by contact with infected animals or their tissues, or by consumption of unpasteurized milk or dairy products (1). The risk of complications is less than 1% in early diagnosed and appropriately treated cases. Osteoarticular involvement, the most common complication, can develop in almost half of the patients. While sacroiliitis, spondylodiscitis, and peripheral arthritis are also common, sternoclavicular joint involvement is a rare entity (1-4). Genitourinary complications are reported at a rate of 5% to 10%, and epididymoorchitis is the most common genitourinary complication. Prostatitis is another very rare complication,

and a limited number of cases have been reported (1,5-7). Neurological involvement, which occurs in almost 10% of the patients, represents a serious complication. Neurological involvement is classified as acute meningitis or meningoencephalitis, chronic peripheral form (radiculoneuropathy), and chronic central nervous system infection (1). Herein, we present a case of brucellosis presenting with prostatitis, sternoclavicular arthritis, and meningitis, and we discuss the signs and symptoms and rare involvements in the light of the literature data.

Case

A 50-year-old male patient presented to our outpatient clinic with a swelling of the left side of his neck and left shoulder pain which increased by movement. His medical history did not reveal any chronic disorder and he worked

The manuscript was presented as a poster (PS0084) at 18th Klimik Congress in 2017.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Hatice Köse
Yozgat City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Yozgat, Turkey
E-mail: drhaticekose@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7806-7019

Received/Geliş Tarihi: 29 March 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 30 June 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

as a laboratory technician in microbiology laboratories and resided in the countryside. The patient was referred to the urology department with fever, widespread muscle-joint pain, and urinary burning that started four months ago. He had prostate pain during physical examination. Laboratory investigations indicated that urine was positive for leukocytes and blood levels of total prostate specific antigen (PSA) was 42.57 ng/mL (N: 0-3.87 ng/mL) and free PSA was 3.88 ng/mL (0-1 ng/mL). With a preliminary diagnosis of prostatitis, he was initiated on oral ciprofloxacin 500 mg bid for 14 days. Then, his fever and urinary system symptoms resolved, however, muscle-joint pain persisted. The patient started to have dizziness two weeks after completion of therapy, and he was referred to the department of ear, nose and throat department and neurology department. Hearing test and cranial computed tomography results were normal, and he was put on betahistine dihydrochloride therapy. However, he had persistent dizziness for the last three months despite therapy, and he had left shoulder pain for the last three days. His physical examination findings were as follows; body temperature: 36°C, arterial blood pressure: 120/80 mmHg, conscious, cooperative, oriented, neck stiffness, Kernig's and Brudzinski signs negative. He had hyperemia, stiffness and temperature increase on left sternoclavicular joint, and left shoulder movements were painful. Other system examinations were normal. Laboratory findings were as follows; leukocytes: $8.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($3.98-10.2 \times 10^3/\mu\text{L}$) (58% neutrophils, 32% lymphocytes, 8% monocytes), hemoglobin: 13.9 g/dL (12.2-16.2 g/dL), thrombocytes: $225 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($142-424 \times 10^3/\mu\text{L}$), C reactive protein: 6.33 mg/L (0-5 mg/L), erythrocyte sedimentation rate: 24 mm/hour. Since the patient had a history of fever and muscle-joint pain and he was a laboratory technician, brucella lam agglutination test was found to be positive; standard tube agglutination (STA) was 1/160, and Coombs agglutination was found to be positive in 1/1280 titer. Other biochemical investigations were normal. The patient was hospitalized in the infectious diseases clinic. Samples were obtained for blood culture. A lumbar puncture was performed with the preliminary diagnosis of neurobrucellosis. Non-stained microscopic examination of the cerebrospinal fluid (CSF) showed 120 lymphocytes/mm³. In addition, CSF-gram and methylene blue staining did not indicate microorganisms. Biochemical CSF results were as follows; glucose: 44 mg/dL (concurrent blood glucose: 90 mg/dL), and protein: 60 mg/dL (15-45 mg/dL). Lam agglutination test was negative, STA was 1/16, and Coombs agglutination was found to be positive in 1/32 titers. The patient was put on intravenous ceftriaxone 2 g bid, oral rifampicin 600 mg once daily, and oral doxycycline 100 mg bid. The surface ultrasound sonography test of the sternoclavicular joint region

showed a soft tissue edema (Figure 1). Vertigo started to regress as of the first week of therapy and completely disappeared by the second week. Lumbar puncture was repeated on the second week of therapy to evaluate the patient's response to treatment. The CSF biochemistry results were as follows; glucose: 50 mg/dL (concurrent blood glucose: 80 mg/dL), protein: 50 mg/dL (15-45 mg/dL). Microscopic examination of the CSF indicated 30 lymphocytes/mm³. Ceftriaxone therapy was stopped after being completed to four weeks. Oral trimetoprim/sulfamethoxazol (TMP-SXT) at a dose of 800/160 bid was added to doxycycline and rifampicin therapy. The clinical presentation of sternoclavicular arthritis completely disappeared by the second month of therapy. Lumbar puncture was repeated at the fourth month of therapy, and no cell was seen in the microscopic examination of CSF. Biochemical parameters of the CSF were found to be within the normal limits. Blood STA had decreased to 1/40 titers. Rifampicin, doxycycline, and TMP-SXT therapy was completed at six months. The patient is still being followed without any complaint.

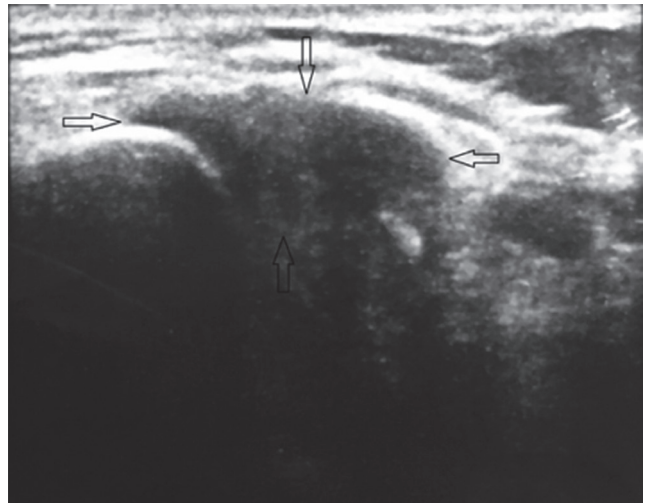


Figure 1. The surface ultrasound sonography test of the sternoclavicular joint region showed a soft tissue edema

Discussion

Brucellosis is the most frequent zoonotic disease worldwide (1) and endemic entity in Turkey, and its seroprevalence has been reported to be 1.8% in healthy population and 6% in the population under risk (8). During acute phase of the disease, patients frequently present with fever, fatigue, headache, back pain, loss of appetite, myalgia, and arthralgia (8). Our case had symptoms including fever, widespread muscle and joint pain, and dysuria at the disease onset. Ciprofloxacin was initiated with the diagnosis of prostatitis and his symptoms resolved

after two weeks of therapy. Genitourinary complications have been reported in 5% to 10% of brucellosis cases, and the most common one is epididymo-orchitis (1). On the other hand, prostatitis is very rare, and only a few case reports have been published to date, although the condition can be confused with a prostate carcinoma (5-7). We could not prove that prostatitis was due to brucellosis because of no blood culture positivity and isolation from the prostate tissue. Since at that stage brucellosis was not considered as a differential diagnosis, our case was not given appropriate therapy, and he stopped ciprofloxacin therapy after two weeks as the symptoms were suppressed. After two weeks without using antibiotics, the patient developed dizziness, headache, and neck pain and he was referred to physicians of different specialties over a period of three months. He was eventually referred to the department of infectious diseases, as he had pain and tenderness on the sternoclavicular region.

Osteoarticular involvement is the most common complication of brucellosis and can be observed in almost half of the cases. The most commonly seen forms are sacroiliitis, spondylodiscitis and peripheral arthritis (1). Sternoclavicular joint involvement, on the other hand, is very rare (0.7-2%) (2-4). Neurological involvement may also occur in almost 10% of patients. While more than half of the patients with neurological involvement experience headache and fever, only one third of these patients show findings of meningeal irritation. Therefore, it may take years to diagnose the disease and it was previously reported that almost half of these patients apply to hospital with severe neurological sequelae (1). In the patient described here, headache and vertigo alerted us to consider neurobrucellosis, and upon appropriate therapy, the patient recovered without any sequelae.

Nonspecific symptoms of brucellosis may result in difficulties and a delayed diagnosis. In the presence of rare involvements such as prostatitis and sternoclavicular arthritis, brucellosis should be always kept in mind and vertigo, another rare symptom, can be suggestive of neurobrucellosis.

Ethics

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patient for publishing the individual medical records.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.K., F.T. Concept: H.K., Design: H.K., F.T., S.T. Data Collection or Processing: H.K., F.T., S.T. Analysis or Interpretation: H.K., F.T. Literature Search: H.K., F.T., S.T. Writing: H.K., F.T.

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

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

References

- Gül HC, Erdem H. Brucellosis (*Brucella* species). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 8th ed. Churchill Livingstone: Philadelphia; 2015. p. 2584-89.
- Andriopoulos P, Tsironi M, Deftereos S, Aessopos A, Assimakopoulos G. Acute brucellosis: presentation, diagnosis and treatment of 144 cases. *Int J Infect Dis* 2007;11:52-7.
- Mousa AR, Muhtaseb SA, Almudallal DS, Khodeir SM, Marafie AA. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis* 1987;9:531-43.
- Colmenero JD, Reguera JM, Fernandez-Nebro A, Cabrero-Franquela F. Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:23-6.
- Hakko E, Oldsmar M, Turkoglu S, Calangu S. Acute prostatitis as an uncommon presentation of brucellosis. *BMJ Case Rep* 2009;2009.
- Rosales Leal JL, Tallada Buñuel M, Espejo Maldonado E, et al. Acute prostatitis as the 1st symptom of brucellosis. *Arch Esp Urol* 2003;56:527-9.
- Aksoy F, Aksoy HZ, Sözen EE, Yılmaz G, Köksal I. A case of *Brucella* prostatitis misdiagnosed as prostate carcinoma. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:493-7.
- Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *Int J Infect Dis* 2003;7:173-82.



Behçet Hastası Gebeye Uygulanan Spinal Anestezi Eşliğinde Anestezik Yaklaşımın Değerlendirilmesi: Olgu Sunumu

The Evaluation of Anesthesiological Approach Accompanying Spinal Anesthesia Applied in a Pregnant Woman with Behçet Disease: A Case Report

Sermin Karaarslan, Cem Ece, Hakan Aygün, Selin Aksoy Toklu*

Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

*Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış, tekrarlayan, çoklu organ tutulumu gösteren kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan ağız ve genital bölge ülserleri, deri bulguları ve üveit ile karakterizedir. BH, en sık Akdeniz bölgesinde ve Doğu Asya kökenli etnik gruplarda görülmekte olup yapılan çalışmalarda ülkemizdeki sıklığı 110-420/100,000 olarak bildirilmiştir. BH multisistemik bir hastalık olduğundan anestezik süreç bu tür hastalarda önemlidir. Çalışmamızda 26 yaşında Behçet hastası bir gebede spinal anestezi altında yapılan sezaryen seksiyonun eşliğinde BH'de uygulanan anestezi yöntemlerinin güncel literatür eşliğinde irdelenmesi amaçlandı.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, spinal anestezi, sezaryen seksiyon

Abstract

Behçet's disease (BD) is a chronic inflammatory disease with multisystem involvement, first described by Hulusi Behçet in 1937. Recurrent mouth and genital area ulcers, skin findings and uveitis are characteristic features. BD is most commonly seen in the Far East, the Middle East and Mediterranean countries in all ethnic groups, and the frequency in our country has been reported to be 110-420/100,000. Since BD is a multisystemic disease, anesthetic drug administration and management are challenging in patients with BD. We aimed to present a 26-year-old pregnant patient with BD undergoing cesarean section with spinal anesthesia and evaluate the anesthetic techniques in the light of the current literature.

Keywords: Behçet's disease, spinal anesthesia, cesarean section

Giriş

Behçet hastalığı (BH), Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanmış, tekrarlayan, çoklu organ tutulumu gösteren, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Kliniğinde dermatolojik lezyonlar, ağız ve genital bölge aftları ve üveit görülür. BH, en sık Akdeniz Bölgesi'nde ve Doğu Asya kökenli etnik gruplarda görülmekte olup, yapılan çalışmalarda ülkemizdeki sıklığı 110-420/100,000 olarak bildirilmiştir (1). BH multisistemik bir hastalık olduğundan anestezik süreç bu tür hastalarda önemlidir. Çalışmamızda 26 yaşında Behçet hastası bir gebede spinal anestezi altında yapılan sezaryen seksiyon (S/C) operasyonu eşliğinde BH'de uygulanan anestezi yöntemlerinin irdelenmesi amaçlandı.

Olgu

Yirmi altı yaşında 65 kg ağırlığında; 168 cm boyunda 38 hafta primigravida hasta ağırlı kontraksiyonları ve non-stres test sonucu sonrasında acil S/C amacıyla ameliyathane salonuna alındı. Anamnezinde hastaya üç yıl önce BH tanısı konulduğu, gebelik öncesi üç yıl kolşisin kullandığı ve gebelikle birlikte ilaç kullanımını bıraktığı saptandı. Yapılan anestezi muayenesinde rutin laboratuvar değerlendirmeleri ve kanama profili normal olan hastanın fiziki muayenesinde kardiyak ve solunum sistem muayenelerinin normal olduğu; sırtta daha belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın deri lezyonlarının olduğu görüldü. Fiziki incelemesinde herhangi bir nörolojik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sermin Karaarslan, Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: drsermin@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6962-3332

Geliş Tarihi/Received: 26 Nisan 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 9 Kasım 2017

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

patoloji saptanmayan hastanın anamnezinde de nörolojik şikayet bulunmamaktaydı. Yaklaşık iki saat önce katı gıda aldığı saptanan hastadan ayrıntılı onam belgesi alındı. Non-invaziv kan basıncı ölçümü, elektrokardiyogram, puls oksimetri ile monitorize edildi. Hastaya sağ el sırtı 16 Gouge branül ile damar yolu açılarak lomber 4-5 intervertebral aralıktan 10 mg hiperbarik bupivacain ile spinal anestezi uygulandı. Spinal anesteziden yaklaşık sekiz dakika sonra 2300 gram erkek bebek doğdu; birinci ve beşinci dakika apgar skorları sırasıyla sekiz ve on idi. Cerrahi işlem yaklaşık 55 dakika sürdü. Operasyon süresince vital bulguları stabil seyreden hastada herhangi bir komplikasyon görülmedi. Postoperatif izleminde sorun yaşanmayan hasta, servisine transfer edildi.

Tartışma

BH, dermatolojik belirtilerinin yanında göz ve eklem gibi çok sayıda organı tutabilen otoimmün multisistemik hastalıktır. Hastalık seyri, tedavide kullanılan ilaçlar, komplikasyonlar nedeniyle kullanılacak anestezi yönteminin seçimi önemlidir.

Hastalık aktif olarak 20-30 yaşları arasında görülür. BH'nin genel olarak kadınlarda erkeklere göre daha hafif seyrettiği belirtilse de gebelik dönemindeki fizyolojik ve hormonal değişimlerin hastalık seyrine etkisi net değildir (2-5).

2013 yılında yapılan bir çalışmada hastaların gebelik öncesinden sonuna kadar oluşan komplikasyonlar izlenmiştir. Çalışmada kolşisin tedavisini sürdüren hastalarda hastalığın stabil kaldığı ve komplikasyonların da normal gebelerden fazla olmadığı belirtilmiştir. Kolşisin tedavisi almayan hastalarda ise santral sinir sistemi ve oküler lezyonlarda artış görülürken venöz tromboz hikayesi olan hastalarda obstetrik komplikasyonlarda özellikle de düşük insidansında artış tespit edilmiştir (6). Hastamızın gebelik tanısından sonra kendi isteğiyle kolşisin tedavisini bıraktığı saptandı.

BH'nin gebelik üzerine etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada, progesteronun koruyucu etkisi olduğu savunulmakta ve hastalığın şiddetlendiği grubun ilk trimesterdeki gebeler olduğu gösterilmektedir (7). Olgumuzda BH tanısı gebelikten üç yıl önce konulmuş olup gebelik döneminde hastalığın belirtilerinde değişiklik olmadığı saptanmıştır.

Multisistemik tutulum ve kolşisin ve immünoşüpresif tedaviler uygulanan anestezi yönteminden bağımsız olarak Behçet hastalarında birtakım riskleri beraberinde getirmektedir. Bu nedenle anestezi öncesi muayenede karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve sistem muayeneleri son derece önemlidir. Ayrıca her boyuttaki damarların tutulabilmesi yanında tromboflebit riski damar yoluna yönelik girişimlerin travmaya neden olmayacak şekilde yapılmasını zorunlu tutar (6).

BH olan hastalarda genel ve reyonel anestezi yöntemlerinin kendine özgü riskleri mevcuttur. Oral aftlar ve buna bağlı skar dokusuna bağlı entübasyon güçlüğü genel anestezinin; nöro-Behçet gelişimi ve kafaiçi basınç artışını hızlandırabilmesi ise santral reyonel blokların en önemli riski olarak kabul edilebilir.

Behçet hastalarının hemen tamamında hastalık oral mukozada nükslerle seyreden aftöz ülserlerle başlar. Yanak mukozası, dil, diş eti ve yumuşak damak en sık görülen yerlerdir. Minör, majör ve herpetiform olarak üç tip oral aft gözlenir. Özellikle dudak, yumuşak damak ve farenkste yerleşimli ve çapları 10 mm'den büyük olan majör ülserler, derin ve ağrılıdır. Skatrisle iyileşirler (8).

BH'deki oral ülserler skar dokusuna neden olarak zor entübasyona neden olabilir (6). BH'nin tekrarlayan atakları sonucu orofarikste oluşan yoğun skar dokusunun önemli ölçüde entübasyon ve ventilasyon zorluğuna neden olduğunu gösteren olgu sunumları mevcuttur (9). Zor entübasyon sonrasında tekrarlayan denemelerin ve travmaların yeni aftöz lezyonlara sebep olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (10). Bu nedenle özellikle genel anestezi planlanan hastalarda mallampati skoru yanında tiromental mesafe, sternomental mesafe ile intersinsöz aralık ölçüleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Behçet hastalarında merkezi sinir sistemi tutulumu yaklaşık %5-10 oranında gözlenir. Nörolojik tutulum hastalığın ilk beş yılında görülür ve mortalite oranı %5-10 civarındadır. Beyin sapı ve spinal kord tutulumu santral reyonel blokların nöro-Behçet gelişimini ve kafaiçi basınç artışını hızlandırabilir (11).

Behçet hastası gebelerde santral sinir sistemi komplikasyonları nedeniyle reyonel anestezi riskli kabul edilse de özellikle zor entübasyon düşünülen hastalarda uygulanabilir. Bu hastaların %80'inde papül, püstül, vezikül ve follikülit şeklinde çeşitli deri lezyonlarının olabilmesi ve deri ya da mukozada travma, enflamasyon ve nodüler oluşumuna neden olması nedeniyle spinal-epidural anestezi uygulamalarında sterilite son derece önemlidir. Ayrıca lezyonun olmadığı bölgeler tercih edilmelidir. Olgumuzun yaklaşık iki saat öncesinde katı gıda ile beslenmiş olması nedeniyle spinal anestezi planlandı. Gerekli sterilizasyon önlemleri alınarak ve deri lezyonu olmayan bölgeden tek seferde yapılan spinal girişimle anestezi uygulandı. Hastamızın operasyon sonrası takiplerinde damar yolu ve spinal anestezi uygulanan bölgelerdeki lezyonlarında artış gözlenmedi. Nörolojik ve sistemik muayeneleri olağan seyretti.

Behçet hastalarında operasyon öncesi anamnez, fizik muayene ve ilgili konsültasyonlar hasta için en uygun anestezi yönteminin belirlenmesinin yanında peroperatif süreç ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Idil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9:325-31.
2. Sarica R, Azizlerli G, Akdağ Köse A, et al. In: Hamza M, editör. The course of disease activity among 1127 Turkish adult Behçet's patient. In *Behçet's disease*. 7th ed. Congress on Behçet's Disease Proceeding Tunis 10-11.1996. p. 157-9.
3. Hwang I, Lee CK, Yoo B, Lee I. Necrotizing villitis and decidual vasculitis in the placentas of mothers with Behçet disease. *Hum Pathol* 2009;40:135-8.
4. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18:359-79.
5. Nadji A, Shahram F, Davatchi F. Behçet's disease and pregnancy. *Behçet's disease. Proceeding of the Seventh International Conference on Behçet's Disease Held at Tunis*; 996. p. 143-5.
6. Noel N, Wechsler B, Nizard J, et al. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum* 2013;65:2450-6.
7. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behçet's Disease. *Yonsei Medical Journal* 2007;38:437-43.
8. Bhardwaj M, Singh K, Taxak S. Oral Scarring in Behçet's Disease - An Airway Concern. *J Anesthe Clinic Res* 2012;3:183.
9. Turner ME. Anaesthetic difficulties associated with Behçet's syndrome. Case report. *Br J Anaesth* 1972;44:100-2.
10. Salihoglu Z, Dikmen Y, Demiroglu S, Hamzaoglu I, Paksoy M. Oral aphthous ulcers after difficult intubation in a patient with Behçet's disease. *Anaesthesia* 2002;57:620-1.
11. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, et al. Seven year follow-up neurological involvement in Behçet syndrome. *Arch Neurol* 1996;53:691-4.



Opere Sprengel Deformitesinin (Doğuştan Yüksek Skapula) Rehabilitasyon Sonuçları: Olgu Sunumu

Rehabilitation Outcomes of Operated Sprengel Deformity (Congenital High Scapula): A Case Report

Senem Şaş, Zeynep Karakuzu Güngör*, Hatice Rana Erdem*, Figen Tuncay*

Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Kırşehir, Türkiye

*Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye

Öz

Konjenital yüksek skapula olarak da bilinen Sprengel deformitesi (SD) bir ya da her iki skapulada doğumsal olarak meydana gelen nadir; ancak omuzun en sık görülen konjenital deformitesidir. Bu durum, skapulanın intrauterin gelişim sırasında normal yerine inmesinde yetersizlik olmasından kaynaklanmaktadır. SD çoğu zaman rastlantısal olarak meydana gelmektedir; fakat ailesel olgularda da tanımlanmıştır. SD oluşturduğu estetik problemin yanında, omuz ve servikal omurga eklemlerini de etkileyerek hareket kısıtlılığına yol açmaktadır. Klippel-Feil sendromu, konjenital skolyoz, böbrek hastalıkları, diastematomiyeli gibi anomaliler de bu hastalığa sıklıkla eşlik eder. Bu yazıda SD (doğuştan yüksek skapula) nedeni ile opere edilen 11 yaşında bir kız olgunun rehabilitasyon sonuçlarını sunuyoruz.

Anahtar Sözcükler: Sprengel deformitesi, yüksek skapula, rehabilitasyon

Abstract

Sprengel deformity (SD), also known as congenital high scapula, is a rare congenital deformity of one or both scapulae that appears at birth. It is the most common congenital deformity of the shoulder. This condition occurs due to the failure of the scapula to descend during intrauterine development. SD often appears randomly, but familial cases have also been described. In addition to the aesthetic problem due to SD, the main problem is the limitation of the shoulder and cervical spine joints movement. Conditions such as Klippel-Feil syndrome, congenital scoliosis, kidney diseases, and diastematomyelia are frequently associated with this disease. In this report, we present the rehabilitation results of an 11-year-old girl who was operated for correction of SD.

Keywords: Sprengel deformity, high scapula, rehabilitation

Giriş

Sprengel deformitesi (SD), intrauterin gelişim sırasında skapulanın normal yerine inmesindeki yetersizlik sebebiyle yüksekte bulunmasıdır. Nadir görülen bu konjenital deformitenin nedeni tam olarak bilinmemektedir; ancak embriyogenez sırasında skapulanın kaudal migrasyon anomalisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (1,2). Travma sonrası da bildirilen Sprengel olguları da mevcuttur (3).

SD oluşturduğu estetik problemin yanında, omuz ve servikal omurga eklemlerini de etkileyerek hareket kısıtlılığına yol açmaktadır. Bu hastalığın tanısı, iki omuzu da içeren ön-arka akciğer grafisi ile konulmaktadır. Klippel-

Feil sendromu, konjenital skolyoz, böbrek hastalıkları, diastematomiyeli gibi anomaliler de bu hastalığa sıklıkla eşlik eder (1). Tedavide esas amaç, fonksiyon bozukluğunun giderilmesi ve estetik görünümün düzeltilmesidir. Operasyon esnasında anatomik yapıların ayırt edilmesi daha zor olmasına rağmen, SD cerrahisinin en başarılı sonuçlarının üç yaş altında olduğu raporlanmıştır (4,5).

SD'nin cerrahisi genellikle erken çocukluk döneminde uygulanmaktadır ve sıklıkla 8 yaş altında tercih edilmektedir (5). Literatürde cerrahisi geciken olgu sayısı oldukça azdır. Bu yazıda SD nedeni ile opere edilen, cerrahi yaşı gecikmiş, 11 yaşında bir kız olgunun rehabilitasyon sonuçlarını sunuyoruz.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Senem Şaş

Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Kırşehir, Türkiye

E-posta: senemsas@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5616-5723

Geliş Tarihi/Received: 13 Nisan 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 9 Kasım 2017

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Olgu

Doğuştan itibaren, ailesinin fark ettiği yüksek kanat skapulası olan, 11 yaşındaki kız hasta omuz hareketlerinde güçsüzlük şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Olgunun dört ay önce doğuştan yüksek skapula nedeni tanısıyla Woodward tekniği ile opere edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde inspeksiyonla, servikal 6 vertebra seviyesinden başlayıp, vertebra orta hattı boyunca devam eden 16 cm'lik insizyon skarı mevcuttu (Resim 1, 2). Sağ omuz eleve idi. Sağ skapulada inferior açılanmada artış vardı, sağ spina skapula superiora palpe ediliyordu. Sağ klavikula lateralinde 3,5 cm'lik insizyon skarı mevcuttu. Sağ klavikula medial yarımında superiora doğru kemik çıkıntı palpe ediliyordu. Bilateral omuz hareket açıklıkları tam ve ağrısız idi. Üst ekstremité kas kuvveti sol tarafta tamdı. Muayenede sağ romboid ve levator skapula kaslarında motor muayene Tıbbi Araştırma Konseyi'ne (Medical Research Council) göre 3/5, trapez kasında motor muayene 3/5 idi. Hastanın torakal bölgede sola bakan C şeklinde skolyozu tespit edildi. Cobb açısı 22 derece olarak ölçüldü. Radyolojik olarak sağ yüksek skapula mevcuttu (Resim 3). Hasta organ anomalisi yönünden araştırıldı ve bir patoloji tespit edilmedi. Hastamıza altı hafta süre ile haftada beş kez iki set on iki tekrar ile fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulandı. Skapula stabilize edilerek omuz eklem hareket açıklık egzersizleri (EHA), skapula stabilizasyon egzersizleri, periskapular kasları güçlendirme egzersizleri, omuz çevresi kasları güçlendirme egzersizleri ve solunum egzersizleri uygulandı. Deltoid, trapez, romboid kaslara elektrik stimülasyonu, submaksimal ve ağrı sınırında izometrik egzersizler; ayrıca dirsek, ön kol ve el bilek aktif EHA, servikal ve skapular EHA çalışıldı. Üç haftadan sonra güçlendirme egzersizleri, sarkaç egzersizleri ve submaksimal izometrik egzersizler başlandı. Submaksimal periskapular izometrik egzersizler, pasif ve aktif yardımcı EHA egzersizleri, sopa egzersizleri, arka kapsül germe ve postüral egzersizler yaptırıldı.



Resim 1. Olgunun posteroanterior akciğer grafisi: Sağ yüksek skapula



Resim 2, 3. Olgunun fotoğrafı: Sağ yüksek skapula

Tedavi sonrasında hastanın omuz çevresi ve periskapular bölge kaslarında belirgin güçlenme saptandı. Olguya ev programı olarak; periskapular ve omuz güçlendirme, sağ üst ekstremitéye yönelik EHA egzersizleri, sarkaç egzersizleri, sopa egzersizleri, postur egzersizler önerildi. Hastanın egzersizleri günde 3 set 12 tekrar ile yapması önerildi. Olgunun üç ay sonraki kontrolünde güçsüzlük şikayeti bulunmuyordu ve trapez, romboid ve levator skapula kas gücü Tıbbi Araştırma Konseyi'ne göre 4/5 idi. Hasta ve ebeveyn onayı alındı.

Tartışma

İlk olarak SD, 1863'te Eulenberg (6) tarafından 3 hastada tanımlanmıştır. 1891'de ise Sprengel (7), yüksek yerleşimli skapulayı dört olguda tarif ederek sendroma ismini vermiştir. SD nadir; ancak günümüzde omuzun en sık görülen konjenital anomalisi olarak kabul edilmektedir (8). SD'ye eşlik eden anomaliler sıklıkla bulunur. %10-30 oranında bilateral olarak görülebilir. Kadınlarda erkeklerden üç kat fazla görüldüğü yayınlanmıştır (9). SD çoğu zaman rastlantısal olarak görülmektedir; fakat ailesel olgular da tanımlanmıştır (8). Literatürde travma sonrası geliştiği bildirilen olgu sunumu da mevcuttur (3). %25-50 olguda, skapula ve servikal vertebra arasında fibröz ve/veya kartilaj yapı oluşumu tariflenmiştir. Bu durum en sık altıncı servikal vertebra düzeyinde gösterilmiştir (1). Burada, doğuştan, unilateral (sağ) yüksek skapula nedeni ile opere edilen bir kız hasta sunulmuştur.

Normalde skapula 2. ve 7.-8. torakal vertebra arasında posterior torasik duvarın ön yüzünde bulunur. Skapula yaklaşık olarak gestasyonun 5. haftasında inferior servikal vertebra düzeyinde yer alır. SD, fetal gelişimin

yaklaşık olarak 9.-10. haftalar arasında skapulanın normal torasik pozisyonuna olan migrasyonunun gerçekleşmemesi durumunda oluşur (1).

SD'ye eşlik eden anomaliler sıklıkla bulunur. SD tanısı klinik ve ön-arka akciğer grafisi ile konulsa da, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme bu hastalığa eşlik eden Klippel-Feil sendromu, konjenital skolyoz, böbrek hastalıkları, diastematomiyeli gibi anomalilerin tanısına ve tedavi planlanmasına yardımcı olur (10). SD'ye genellikle omovertebral kemik anormallikleri eşlik eder. En sık Klippel-Feil sendromu ile birliktelik gözlenmektedir (11). Olgumuzda da eşlik eden skolyoz deformitesi mevcuttu.

SD'ye eşlik eden organ anomalileri arasında üriner sistem anomalileri sık olarak yayınlanmıştır. Yiyit ve ark. (12), Poland sendromlu bir erkekte SD'ye eşlik eden jinekomastric bildirmişlerdir. Selçuk ve ark. (13), infantil görünümde uterus anomalisinin eşlik ettiği SD'li olgu sunumu yapmışlardır. Olgumuzda organ anomalisi bulunmuyordu.

SD sınıflamasında en sık Cavendish yöntemi kullanılır. Cavendish sınıflamasına göre SD, çok hafif, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere dört gruba ayrılır (5). Bizim olgumuz da Cavendish sınıflamasına göre orta dereceli deformite olarak kabul edilerek opere edilmiştir.

SD'de tedavinin esas amacı fonksiyon bozukluğunun giderilmesi ve estetik görünümün iyileştirilmesidir. Tedavi, skapula yüksekliği ve hastanın yaşına göre planlanır. Cerrahi olmayan tedavi Cavendish sınıflamasına göre çok hafif ve hafif SD'li çocuklarda önerilmektedir. Fizik tedavi uygulamaları, omuz EHA'yı artırmak ve tortikollisi önlemek için yapılmaktadır. Primer şikayet kozmetik kaynaklı olduğundan çocuğun psikolojik gelişimine çok dikkat edilmelidir. Farsetti ve ark. (14), konservatif olarak izlenen; Cavendish'e göre çok hafif, hafif ve orta SD'li olguları 10-55 yıl arasında takip etmiş, hafif ve çok hafif olguların ilerlemediğini raporlamışlardır.

Cerrahi tedavi, kozmetik görünüşü düzeltmek, omuz hareket açıklığını artırmak için yapılmaktadır. Cerrahi olarak Green, Woodward veya Klisic ve ark. (15) modifikasyonu kullanılmaktadır. Bu cerrahi uygulamalar dışında; omovertebral kemik eksizyonu ve omuz hareketlerini rahatlatarak fibröz yapışıklıkların serbestleştirilmesi, skapular osteotomi gibi yöntemler mevcuttur. Üç yaşından küçük hastalarda operasyon sırasında anatomik yapının tanımlanması zor olmasına rağmen cerrahi sonuçların daha başarılı olduğu yayınlanmıştır. Cerrahi komplikasyonlar arasında en önemlisinin brakial pleksus yaralanmasıdır. İki olguda ise postoperatif skapula kanatlanması bildirilmiştir. Bir diğer komplikasyon ise keloid oluşumu ve postoperatif skar gelişimidir (10,11). Burada sunulan olgu ise Woodward yöntemi ile opere edilmişti. Woodward yönteminde; trapez kasının lateral kenarı tespit edilerek latismus dorsi kasından ayrılır, omovertebral kemik varsa

rezeke edilir, trapez kasının vertebral spinöz proçese yapıştığı yerden ayrılarak omurga seviyesindeki romboid kaslara stabilizasyonu sağlanır (1,16).

Mears, skapular osteotomi yaparak skapulayı medial ve lateral komponentlerine ayırmaktadır (17). Masquijo ve ark. (16) tarafından yapılan bir çalışmada, nazik EHA egzersizleri postoperatif ikinci günde başlatılmış ve altı hafta devam ettirilen egzersizlerin omuz fleksiyon ve abduksiyonunda olduğu kadar kozmetik görünümde de düzelmeye neden olduğu yayınlanmıştır. Diğer yandan, parsiyel skapulektomi de önerilen cerrahi yöntemler arasındadır. Zhang ve ark. (18), 26 hastalık seride iki hafta süre ile omuzu mobilize etmeyerek EHA'ya izin vermemiş ve yaklaşık dört yıllık takip sonucunda omuz abduksiyonunda %59 oranında düzelmeye bildirmişlerdir.

Ahmad (19) ise cerrahi olarak tedavi edilen 11 SD'li hastayı ortalama 8,3 haftalık fizik tedavi ve rehabilitasyon programına almış ve erken postoperatif egzersizin EHA'yı artırmada etkin olduğunu vurgulamıştır (5). Olgumuza ise postoperatif erken mobilizasyon uygulanmış; ancak dört ay sonra etkin fizik tedavi programı uygulanmıştır.

Bununla birlikte; hafif ve çok hafif olgularda konservatif, orta ve ağır olgularda cerrahi tedavi önerilmektedir. Konservatif tedavide, EHA'yı artıracak yüzme gibi spor aktiviteleri ve fizik tedavi uygulamaları yapılmaktadır. Cerrahi sonrası fizik tedavi uygulamaları, erken mobilizasyon sağlanması açısından tavsiye edilmektedir (5,14).

Sonuç olarak; SD tedavisindeki primer amaç, fonksiyonel durumun kazanılması ve estetik görünümün düzeltilmesidir. SD'nin genellikle izole bir deformite olmaması nedeni ile eşlik eden anomaliler yönünden incelenmelidir. Burada sunulan olgu, cerrahi sonrası fizyoterapi programına alınmış ve istenen sonuçlara ulaşılmıştır. Postoperatif erken fizik tedavi uygulamaları istenen sonuçların zamanında alınması için gereklidir.

Etik

Hasta Onayı: Hasta ve ebeveyn onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.K.G., H.R.E., F.T., S.Ş. Konsept: S.Ş. Dizayn: S.Ş. Veri Toplama veya İşleme: Z.K.G. Analiz veya Yorumlama: S.Ş., H.R.E. Literatür Arama: S.Ş. Yazan: S.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Harvey EJ, Bernstein M, Desy NM, Saran N, Ouellet JA. Sprengel deformity: pathogenesis and management. J Am Acad Orthop Surg 2012;20:177-86.

2. Ozsahin M, Uslu M, Inanmaz E, Okur M. Bilateral congenital undescended scapula (Sprengel deformity). *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91:374.
3. Pellegrin K, Kolkman KA, Waldemar Kollig E. Sprengel Deformity Presenting as a Post-Traumatic Injury in an Afghan Boy: A Case Report. *Mil Med* 2013;178:1379-83.
4. Samartzis D, Herman J, Lubicky JP, Shen FH. Sprengel's Deformity in Klippel-Feil Syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:512-6.
5. Ahmad AA. Surgical correction of severe Sprengel deformity to allow greater postoperative range of shoulder abduction. *J Pediatr Orthop* 2010;30:575-81.
6. Eulenberg M. Beitrag zur dislocation der scapula. *Amlicht ber deutscher Naturforsch. Aerzte Karlsbad* 1863;37:291-4.
7. Sprengel OK. Die angeborene Verschiebung des Schulterblattes nach oben. *Arch Klin Chir* 1891;42:925.
8. Bindoudi A, Kariki EP, Vasiliadis K, Tsitouridis I, et al. The Rare Sprengel Deformity: Our Experience with Three Cases. *J Clin Imaging Sci* 2014;4:55.
9. Dilli A, Ayaz UY, Damar C, Ersan O, Hekimoglu B. Sprengel deformity: magnetic resonance imaging findings in two pediatric cases. *J Clin Imaging Sci* 2011;1:13.
10. Gonen E, Simsek U, Solak S, Bektaser B, Ates Y, Aydin E. Long-term results of modified Green method in Sprengel's Deformity. *J Child Orthop* 2010;4:309-14.
11. Ulmer JL, Elster AD, Ginsberg LE, Williams DW Klippel-Feil syndrome: CT and MR of acquired and congenital abnormalities of cervical spine and cord. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:215-24.
12. Yiyit N, Noyan N, Arıbal S. A unique case of Poland's syndrome associated with Sprengel's deformity and contralateral gynecomastia. *Turk Gogus Kalp Dama* 2015;23:593-4.
13. Selçuk MB, Belet Ü, Sağlam S, Yalın TC, Karaismailoğlu N. Sprengel Deformitesi: İki Kardeş Olgusu. *O.MÜ Tıp Dergisi* 2000;17:107-11.
14. Farsetti P, Weinstein SL, Caterini R, De Maio F, Ippolito E. Sprengel's deformity: long-term follow-up study of 22 cases. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2003;12:202-210.
15. Klisic P, Filipovic M, Uzelac O, Milinkovic Z. Relocation of congenitally elevated scapula. *J Pediatr Orthop* 1981;1:43-45
16. Masquijo JJ, Bassini O, Paganini F, Goyeneche R, Miscione H. Congenital Elevation of the Scapula Surgical Treatment With Mears Technique. *J Pediatr Orthop*. 2009;29:269-74.
17. Mears DC. Partial resection of the scapula and a release of the long head of triceps for the management of Sprengel's deformity. *J Pediatr Orthop* 2001;21:242-5.
18. Zhang ZM, Zhang J, Lu ML, Cao GL, Dai LY. Partial scapulectomy for congenital elevation of the scapula. *Clin Orthop Relat Res* 2007;457:171-5.
19. Ahmad AA. Surgical correction of severe Sprengel deformity to allow greater postoperative range of shoulder abduction. *J Pediatr Orthop*. 2010;30:575-81.

2017 Hakem Dizini / 2017 Referee Index

Ahmet Çetin
Ahmet Kocakuşak
Akif Erbin
Ali Akın Uğraş
Ali Aycicek
Ali Osman Akdemir
Alper Güzeltaş
Ayşe Özlem Çokar
Banu Dane
Barış Açıkmese
Birgöl Baştan Tüzün
Bülent Ketenci
Cem Dane
Cemal HACI
Cemal Kural
Cengiz Candan
Demirhan Dıraçoğlu
Derya Büyükkayhan
Derya İpekçioğlu
Dilek Güven
Ecder Özenç
Elif Suyanı
Ercan İnci
Esra Ataoğlu
Ethem Koray Taşçılar
Faruk Özgör
Fazilet Erözgen
Feyza Önder
Filiz Pehlivanoğlu
Gamze Çıtlak
Gökçen Orhan
Gökşen Yüksel
Gönül Şengöz
Gülperi Çelik
Halide Nur Ürer
Hayrettin Daşkaya
Husamettin Yaşar
İtir Şirinoğlu Demiriz
İpek Erbarut Seven
Kadir Eltutar
Kadir Kotil
Kahraman Öztürk
Kemal Özyurt
Kubilay Korkut
Mahmut Çivilibal

Mahmut Ercan Çetinus
Mazlum Şahin
Mehmet Hilmi Doğu
Mehmet Mustafa Can
Mehmet Ümit Ergenoğlu
Meral Mert
Merih Çetinkaya
Murat Eevli
Murat Uğurlucan
Murat Yayla
Mustafa Velet
Nazan Atalan
Nedret Ergüven
Nese Saltoglu
Nilgün Selçuk Duru
Nuri Çağatay Çimşit
Oğuz Poyanlı
Öner Şavk
Özgür İşgörücü
Özgür Kasapçopur
Özgür Söğüt
Özgür Tanrıverdi
Özlem Uysal Sönmez
Öznur Şen
Reşit Murat Açıkalın
Rüştü Türkay
Saliha Şenel
Sami Uzun
Savaş Öztürk
Seçil Arıca
Sernaz Uzunoğlu
Songül Özer
Süleyman Cüneyt Karakuş
Süleyman Kalman
Suzan Demir Pektaş
Şule Poturoğlu
Tayfur Toptas
Teoman Akçay
Tolgar Lütfi Kumral
Türkan Tansel
Yıldıray Savaş
Zafer Turkoglu
Zeynep Karaali

2017 Konu Dizini / 2017 Subject Index

Acil servis/Emergency department	175	Ekstrapulmoner tüberküloz/Extrapulmonary tuberculosis	239
Adrenal adenoma/Adrenal adenoma	61	Ekstremitte kurtarma/Limb salvage	125
Aftöz stomatit/Aphthous stomatitis	7	El terlemesi/Sweating of hands	82
Akım aracılı dilatasyon/Flow mediated dilatation	187	Elektrokardiyografi/Electrocardiography	67
Akut böbrek hasarı/Acute kidney injury	1	Embolektomi/Embolectomy	319
Akut karın/Acute abdomen	151, 315	Endolarengeal lazer	/Endolaryngeal laser 137
Alkolik olmayan karaciğer yağlanması /Nonalcoholic fatty liver disease	286	Endotel disfonksiyonu/Endothelial dysfunction	187
Antibiyotik direnci/Antibiotic resistance	221	Endotrakeal tüp /Tracheal intubation	37
Antibiyotik duyarlılıkları/Antibiotic susceptibility	292	Endovasküler/Endovascular	70
Antioksidan/Antioxidant	101	Enfeksiyon/Infections	292
Arter ponksiyonu/Arterial puncture	142	Epidemiyoloji/Epidemiology	248
Artrit/Arthritis	78	Epidural anestezi/Epidural anesthesia	205
Artroplasti/Arthroplasty	161	Erişkin/Adult	151
Asimetrik dimetilarginin/Asymmetric dimethylarginine ..	187	Fibrozis indeksi/Fibrosis index	212
Ayrımcılık/Stigma	248	Flep/Flap	47, 119
Balon anjiyoplasti/Balloon angioplasty	125	Gebelik/Pregnancy	15
Bazal hücreli karsinom/Basal cell carcinoma	269	Gece idrar kaçırma/Nocturnal enuresis	306
Behçet hastalığı/Behçet's disease	7, 325	Geçici kateter uygulamaları/Temporary catheter insertions	142
Benzodiyazepin/Benzodiazepines	175	Genel anestezi/General anaesthesia	37
Bethesda sistemi/Bethesda system	216	Gerilimsiz vajinal bant/Tension-free vaginal tape	181
Boğaz ağrısı/Throat ache	37	Gestasyonel diabetes mellitus/Gestational diabetes mellitus	15
Bruselloz/Bruceellosis	322	Halk sağlığı/Public health	42
Cerrahi/Surgery	154	Haloperidol/Haloperidol	175
Ciddi D vitamini eksikliği/Severe vitamin D deficiency	15	Hashimoto tiroiditi/Hashimoto's thyroiditis	261
Critical View of Safety/Critical View of Safety	235	Hemoraji/Bleeding	315
Cryptosporidiosis/Cryptosporidiosis	194	Hemotokrit kaybı/Hematocrit loss	311
Cushing hastalığı/Cushing's disease	61	Henoch-Schönlein purpura/Henoch-Schonlein purpura ..	157
Cushing sendromu/Cushing's syndrome	61	Hiperhidrozis/Hyperhidrosis	199
Çocuk/Child	67, 229	İdrar yolu enfeksiyonu/Urinary tract infection	221
Çocuklar/Children	280, 286	İdyopatik nefrotik sendrom/Idiopathic nephrotic syndrome	280
Çocukluk çağı/Childhood	221, 306	İnce iğne aspirasyonu/Fine-needle aspiration	216
Çoklu organ rezeksiyonu/Multiviseral resection	254	İnsan/Human	194
Çomak/Hook	119	İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü/Human Immunodeficiency Virus	248
Deformite/Deformity	119	İnsülin direnci/Insulin resistance	286
DeneySEL/Experimental	274	İnterkostal sinir/Intercostal nerve	154
Deri metastazi/Cutaneous metastasis	64	İrisin/Irisin	274
Deri ülseri/Scin ulcer	157	İşitme tarama/Hearing screening	111
Deride nodüler lezyon/Nodular lesions on the skin	78	İskemik kalp hastalığı/Ischemic heart disease	85
Diabetes mellitus/Diabetes mellitus	56	Kaf basıncı/ Cuff pressure	37
Diyabetik ayak enfeksiyonu/Diabetic foot infection	56	Kalp tümörü/Cardiac tumor	229
Diyabetik ayak/Diabetic foot	125	Kalp yetmezliği/Heart failure	165
Doppler ultrasonografi/Doppler ultrasonography	212	Kanser/Cancer	232
Down sendromu/Down syndrome	74	Karbon granülomu/Carbon granuloma	137
Dudak/Lip	47	Karbon monoksit zehirlenmesi/Carbon monoxide poisoning	42
Edinsel İmmün Yetmezlik sendromu/Acquired Immunodeficiency syndrome	248	Kardiorenal sendrom/Cardiorenal syndrome	165

2017 Konu Dizini / 2017 Subject Index

Kardiyovasküler risk/Cardiovascular risk	299	Pakidermaperiostozis/Pachydermoperiostosis	82
Katarakt cerrahisi/Cataract surgery	243	Pankreatik divisum/Pancreatic divisum	232
Kateter ablasyonu/Catheter ablation	67	Papiller karsinom/Papillary carcinoma	216
Kaza/Accident	42	Paratiroid hormon/Parathyroid hormone	131
Koil embolizasyon/Coil embolization	319	Parmak/Finger	119
Komplikasyon/Complication	161, 243	Patent duktus arteriyozus/Patent ductus arteriosus	32
Komplikasyonlar/Complications	142, 311	Pelvik cerrahi/Pelvic surgery	181
Konjenital şilotoraks/Congenital chylothorax	74	Periton diyalizi/Peritoneal dialysis	165, 187
Kordektomi/Cordectomy	137	Piknogenol/Pycnogenol	101
Kriterler/Criteria	32	Piyoderma gangrenozum/Pyoderma gangrenosum	157
Kritik darlık/Critical stenosis	21	Platelet lenfosit oranı/Platelet lymphocyte ratio	254
Kronik böbrek hastalığı/Chronic kidney disease	1	Polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi/Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism	194
Kronik hepatit/Chronic hepatitis	212	Portcath/Portcath	70
Krukenberg tümörü/Krukenberg tumour	78	Postiktal/Postictal	175
Laparoskopik appendektomi/Laparoscopic appendectomy	205	Prematürite/ Prematurity	32
Laparoskopik histerektomi/Laparoscopic hysterectomy	311	Primer hiperparatiroidi/Primary hyperparathyroidism	131
Laparoskopik inguinal herni tamiri/Laparoscopic inguinal hernia repair	205	Proflaks/Prophylaxis	221
Laparoskopik kolesistektomi/Laparoscopic cholecystectomy	205, 235	Prolapsus onarımı/Prolapse repair	181
Larenks kanseri/Laryngeal cancer	137	Prostat biyopsisi/Prostate biopsy	146
Lokal ileri mide kanseri/Locally advanced gastric cancer	254	Prostat kanseri/Prostate cancer	146
Malrotasyon/Malrotation	151	Prostat spesifik antijen eşik değeri/Prostate specific antigen threshold	146
Medikal tedavi/Medical therapy	85	Prostat/Prostate	27
Meme kanseri/Breast cancer	64	Prostatit/Prostatitis	322
Menenjit/Meningitis	322	Psödoanevrizma/Pseudoaneurysm	319
Metabolik sendrom/Metabolic syndrome	131	R0 rezeksiyon/R0 resection	254
Metallozis/Metallosis	161	Radikal prostatektomi/Radical prostatectomy	27
Metisilin dirençli stafilokok/Methicillin resistant staphylococci	52	Rehabilitasyon/Rehabilitation	328
Mide kanseri/Gastric cancer	78, 254	Relaps/Relapse	280
Miksoma/Myxoma	229	Reseptör aktivatör nükleer kappa-B ligandı/Receptor activator of nuclear factor ligand	261
Milas/Milas	269	Revaskülarizasyon/Revascularization	85
Miyokardiyal bridge/Myocardial bridge	21	Safra yolu yaralanması/Biliary duct injury	235
Mortalite/Mortality	1, 106, 187	Sağ ventrikül/Right ventricle	229
Mukoza/Mucosa	47	Sağkalım/Survival	106
Nitröz oksit/Nitrous oxide	37	Sağlık ve güvenlik/Health and safety	42
Non-melanom deri kanserleri/Non-melanoma skin cancer	269	Schwannoma/Schwannoma	154
Nöroendokrin tümör/Neuroendocrine tumor	232	Sekonder beyin hasarı/Secondary brain damage	101
Nötrofil lenfosit oranı/Neutrophil lymphocyte ratio	254	Sempatektomi/Sympathectomy	199
Obezite/Obese	286, 306	Ses kısıklığı/Tracheal morbidities	37
Oksibutinin/Oxybutynin	199	Sezaryen seksiyö/Cesarean section	325
Oktreotid/Octreotide	74	Sigara/Smoking	299
Onarım/Reconstruction	47, 119	Siroz/Cirrhosis	212
Optik nöropati/Optic neuropathy	243	Skuamöz hücreli karsinom/Squamous cell carcinoma	269
Oral ülser/Oral ulcer	7	Snare katater/Snare catheter	70
Ortalama trombosit hacmi/Mean platelet volume	299	Sol pulmoner arter/Left pulmonary artery	70
Otoakustik emisyon/Otoacoustic emission	111	Sonlanım/Outcome	1
Örnekleme yöntemler/Sampling methods	27		

2017 Konu Dizini / 2017 Subject Index

Spinal anestezi/Spinal anesthesia.....	205, 325	Trombosit/Platelet.....	299
Sprengel deformitesi/Springer deformity.....	328	Tüberküloz peritonitis/Tuberculous peritonitis	239
Sternoklaviküler artrit/Sternoclavicular arthritis	322	Tüberküloz/Tuberculosis	239
Steroid bağımlı/Steroid dependent	280	Türkiye/Turkey	194
Steroid direnci/Steroid resistance.....	280	Ultrafiltrasyon/Ultrafiltration	165
Streptococcus spp/Streptococcus spp	292	Vaskülit/Vasculitis	157
Stres üriner inkontinans/Stress urinary incontinence	181	Vermilion/Vermilion	47
Teknik/Procedure	119	Vertigo/Vertigo	322
Testis torsiyonu/Testicular torsion.....	274	Visfatin/Visfatin	274
Tigesiklin/Tigecycline.....	52	Vitamin D/Vitamin D	261
Tiroid/Thyroid	216	Wagner sınıflaması/Wagner's classification	56
Tırnak/Nail.....	119	Warfarin/Warfarin	315
Touraine Solente Gole sendromu/Touraine Solente Gole syndrome	82	Yabancı cisim reaksiyonu/Foreign body reaction.....	161
Tp-e interval/Tp-e interval	21	Yenidoğan/Newborn	74, 111
Transpozisyon/Transposition	47	Yoğun bakım ünitesi/Intensive care unit	52, 106
Trigliserid/yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı/Triglyceride-to- high-density lipoprotein cholesterol ratio.....	286	Yüksek scapula/High scapula	328
		Zosteriform deri metastazı/Zosteriform cutaneous metastasis.....	64

2017 Yazar Dizini / 2017 Author Index

Abdülbaki Kumbasar.....	239	Deniz Suna Erdiçler.....	261
Adem Yaşar.....	221	Derya Erdoğan.....	74
Adnan Sayar.....	154	Derya Sivri Aydın.....	311
Afşin Emre Kayıpmaz.....	101	Dilbade Yıldız Ekinci.....	243
Ağah Bahadır ztrk.....	212	Dilek Dilli.....	74
Ağahan Han.....	181	Doğan Atlıhan.....	161
Ahmet Çelebi.....	229	Ecder zen.....	106
Ahmet Gürdal.....	187	Ece Koyuncu.....	74
Ahmet şaşmazel.....	229	Eda Caferoğlu.....	101
Ahmet Yavuz.....	142	Egemen Cebeci.....	106, 142, 165, 187
Ala styol.....	286	Elif Aksoy.....	137
Alaaddin Yorulmaz.....	111	Emel Koçer Gr.....	37
Ali elik.....	199	Emine Ebru Deniz.....	101
Ali Durubey evlik.....	235	Emine Kılınç.....	229
Ali Kadir Değirmenci.....	235	Emine Kkateş.....	52
Alpay Arı.....	292	Emrah İpek.....	21
Alper Dventas.....	261	Emre Sinan Güngör.....	181
Alperen zdemir.....	101	Erden Erol nler.....	175
Anar Süleymanov.....	199	Ergün Parmaksız.....	142
Anıl Gökçe.....	199	Erkan Yıldırım.....	21
Arif Ulubil.....	137	Ertuğrul Taşan.....	61
Aslıhan Semiz Oysu.....	232	Esmaycetas.....	274
Ayça Eroğlu.....	187	Fatih Battal.....	67
Aykut Uyanık.....	319	Fatih Dal.....	315
Ayşe Akgüneş.....	311	Fatih Köksal Binnetoğlu.....	67
Ayşe Armağan Tuğrul.....	131	Fatih Temoçin.....	322
Ayşe Filiz Gökmen Karasu.....	15	Fatma Bal.....	292
Ayşe Karaman.....	74	Fatma Hilal Yılmaz.....	111
Ayşe Selcen Oğuz Erdoğan.....	27	Fatma Kulalı.....	232
Ayşegül Elbir şahin.....	32	Fatma Saraç.....	274
Ayşegül Zenciroğlu.....	74	Fatma Serra Kalyoncu.....	101
Ayşen Gargılı.....	194	Ferhan Aytuğ.....	142
Bağdagül Yavaş Aksu.....	306	Figen Tuncay.....	328
Bahar zdemir.....	239	Filiz Topaloğlu Demir.....	7, 64
Banu Dane.....	15	Filiz Pehlivaroğlu.....	248
Bengisu Keskin.....	85	Firuze Midi Kursat.....	239
Betül Erişmiş.....	239	Fırat Ekmez.....	311
Birsen Ersöz.....	56	Funda Kökali.....	286
Bozkurt Gülek.....	212	Gamze ıtlak.....	151
Bülent Durdu.....	56	Gamze Mısırlıoğlu.....	37
Burak Ertaş.....	137	Gamze Sarıkaya Uzan.....	306
Canan Yolcu.....	32	Gökçen Tuğba evik.....	131
Cansu Benli Işık.....	161, 216	Gökhan Söker.....	212
Celal Akdeniz.....	67	Gönül şengöz.....	248
Celal Buğra Sezen.....	199	Gündüz Durmuş.....	70, 85
Cem Dane.....	311	Gürkan Akyıldız.....	194
Cem Ece.....	325	Habip Gedik.....	56
Cem Yılmaz.....	101	Hakan Aygün.....	325
Cemil Kavalcı.....	101	Hakan Aylan.....	67
Cengiz Yılmaz.....	212	Hakan Koçoğlu.....	239
Chousen Amed.....	229	Hakan Kursat.....	239
Çiğdem Obuz.....	154	Hakan Poyrazoglu.....	280

2017 Yazar Dizini / 2017 Author Index

Hakan Yavuzer	261	Mehmet Zeki Günlüoğlu	216
Hale Sandıkçı Suiçmez	157	Melih Güven Güvenç	137
Halide Nur Ürer	161, 216	Melike İrem Petan	157
Hasan Deliktaş	146	Meltem Avcı	292
Hasan Ökmen	315	Meltem Gürsu	1, 187
Hasan Tanyeri	137	Meltem Küçük Yılmaz	315
Hasibe Sunul	106	Meral Mert	239
Haşim Olgun	32	Meral Meşe	142
Hatice Köse	322	Muhammed Mustafa Uzan	306
Hatice Rana Erdem	328	Muhsin Kalyoncuoğlu	70, 85
Hayrettin Şahin	146	Murat Alper	27
Hidayet Nedret Ergüven	106	Murat Darçın	42
Hikmet Hamur	21	Murat Ekmez	311
Hümevra Öztürk Emre	82	Murat Eevli	82, 157, 229, 286, 306
Hüseyin Çelik	131	Mürşit Dinçer	151
Hüseyin Kıyak	181	Musa Şahin	229
İbrahim Akkoç	106	Mustafa Bülent Ertuğrul	125
İbrahim Murat Bolayırılı	261	Mustafa Demir	7
İlke İşitemiz	106	Mustafa Fehmi Akyıldız	161
İlknur Bahar	319	Mustafa Kara	32
İlknur Kıvanç Altunay	64	Mustafa Öztürk	21
İrem Güler	101	Mustafa Sarı	70
İrem Yasin Çetin	61	Muzaffer Akıncı	151
İrfan Oğuz Şahin	32	Muzaffer İlhan	61
İsmail Cüneyt Kurul	199	Naci Ceviz	32
İsmail Dursun	280	Nadim Yılmazzer	194
İsmet Bahtiyar	239	Nadir Alpay	106
İsmet Emrah Emre	137	Nazan Kaymaz	67
Jamshid Hamdard	61	Nazan Neslihan Doğan	74
Kadriye Kart Yaşar	56	Nazlı Dizen Namdar	7
Kamil Şahin	82	Nazmi Gültekin	52
Kamile Altundal	216	Necati Çitak	154
Kamuran Kalkan	21	Necdet Süt	131
Kazım Karagöz	221	Necla Yüce	221
Kenan Yılmaz	280	Neslihan Soysal Atile	131
Kenyul Salaeva	64	Nesrin Gürçay	27
Kevser Tural	319	Nihat Sayın	243
Koray Atila	254	Nilgün Selçuk Duru	157, 286
Korkut Bozkurt	269	Nur Büyükpınarbaşıllı	61
Lale Bakır	311	Nur Demirbaş	299
Macit Koldaş	274	Nuray Güleç	56
Mahir Cengiz	21	Nurcan Keskin Osmanoğlu	82
Mahir Cengiz	261	Nurdan Aydın	37
Mahmut Çivilibal	229	Nurdan Fettah Dinlen	74
Mehmet Ali Akın	212	Nurullah Okumuş	74
Mehmet Burak Çildağ	125	Okan Dilek	212
Mehmet Çelik	131	Onur Özgenc	292
Mehmet Erdoğan	243	Ömer Faruk Kutsi Köseoğlu	125
Mehmet Hurşitoğlu	239	Ömer Faruk Ünal	137
Mehmet Karacı	221	Ömer Kaya	212
Mehmet Mustafa Can	70, 85	Önder Akkuş	315
Mehmet Toptaş	37, 106, 274	Özben Yalçın	64

2017 Yazar Dizini / 2017 Author Index

Özcan Karaman	61	Serhat Karadağ	187
Özden Demir	78	Serkan Sarı	315
Özger Akarsu	142	Sermin Karaarslan	325
Özgür Güven	101	Sevgi Büyükebeşe Sarsu	274
Özgür İşgörücü	154	Sevtap Şenoğlu	56
Özgür Karabıyık	212	Seymen Bora	254
Özgür Kasapçopur	157	Sibel Güldiken	131
Özgür Okumuş	221	Sibel Yel	280
Özlem Harmankaya	239	Sinan Uzman	205
Özlem Koşar	37	Sırrı Kar	194
Öznur Şen	37	Songül Büyükkale	154
Pınar Fırat	216	Süleyman Anıl Akboğa	199
Pınar Göksedef	311	Süleyman Taş	47, 119
Pınar Hanife Kara	175	Şule İnce	311
Remzi Erdem	101	Şule Yıldırım	67
Ruhan Düşünel	280	Tarık Umutoğlu	37
Ruhuşen Kutlu	299	Tarkan Kalkan	82
Rümeysa Kazancıoğlu	1	Tezcan Bozkurt	319
Şadiye Kaplan Küçük	194	Tuba Dilay Kökenek Ünal	27
Sadık Etkä Bayramoğlu	243	Tuba Elif Şenel	165, 187
Saimë Gül Barut	161	Turgay Erginel	315
Sami Uzun	1, 187	Turgut Dönmez	205
Savaş Öztürk	1, 106, 165, 187	Ufuk Türkmen	319
Seda Ateş	15	Umut Genç	111
Seher Aytan Coşkuner	292	Vakur Olgaç	274
Selcan Cesur	78	Vesile Şahin	56
Selin Aksoy Toklu	325	Yaşar Bükte	232
Selman Yeniocak	274	Yaşar Demirelli	32
Selver Işık	261	Yıldız Okuturlar	239
Semi Öztürk	70, 85	Yunus Aksoy	154
Semra Aytürk	131	Zafer Türkoğlu	7
Semra Küçüksümbül	111	Zerrin Bicik Bahçebaşı	142
Şemsi Nur Karabela	56	Zeynep Bilgi	319
Şenay Ağırgöl	269	Zeynep Karaali	78
Senem Şaş	328	Zeynep Karakuzu Güngör	328
Serap Temoçin	322	Zübeyde Gündüz	280
Serdar Aydın	15	Zühal Örnek	221
Serhan Derici	235, 254		