



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2018
Cilt/Volume 56
Sayı/Issue 1
Mart/March

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/Web Assistant
Büşra Başak Yılmaz

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Eda Kolukısa
Hatice Balta
Lütfiye Aryan İrtem
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: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.
Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent, İstanbul, Turkey
Phone: +90 (212) 280 00 09

Basım Tarihi/Printing Date: Mart 2018/March 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 Ecdar

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

Rümeza 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

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

Yıldray 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, Academic Keys, 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" dir. 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 sayılarına 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, Academic Keys, 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 vermelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayımlanması, 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 gönderebilmesi için web sayfasına (<http://hasekitip.dergisi.org>) kayıt olup şifre almalı gereklidir. 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 bilgilendirilmiş bir onay verilmediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bilgilendirilmiş onay, hastanın yayınlanacak belirli bir taslağı 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 sağlanmasdır.

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" (<https://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 yazarın adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişim öncelikle e-posta adresi ve mobil telefon kullanıldığından, 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 özet bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özet bölümü, 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metinlerdeki bağimsiz 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 Kısıtlılıklar 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 bulgularını ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıklar 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, Sanfillo 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 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 yapıyorsanız 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):24 screens]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Thesis: Kaplan SI. 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

Özgün Araştırmalar

- 1 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Açık Kalp Cerrahisi: İlk 500 Olgunun Değerlendirilmesi**
Mazlum Şahin, Cihan Yücel, Fatma Tuğba İlal Mert, Semi Öztürk; İstanbul, Türkiye
- 6 Kanser Hastalarında Acil Servis Başvurularının Temel Nedenleri**
Emine Bayrak, Yeter Kiliş; Ankara, Türkiye
- 14 Radyasyona Bağlı İntestinal Hasarda Quercetin'in Etkisi**
Özcan Pişkin, Bengü Gülhan Aydın, Yılmaz Baş, Kemal Karakaya, Murat Can, Özlem Elmas, Mustafa Çağatay Büyükuysal; Zonguldak, Çorum, Türkiye
- 22 ¹⁴C Üre Nefes Testi Sonuçları ile Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranları Arasındaki İlişki**
Ertan Şahin, Umut Elboğa; Gaziantep, Türkiye
- 28 Hemodiyaliz Amaçlı Oluşturulan Arteriyovenöz Fistüllerin Akıbetinin Retrospektif Değerlendirilmesi**
Mazlum Şahin, Burcu Bıçakhan, İbrahim Akkoç; İstanbul, Türkiye
- 32 Mean Platelet Volüm ve Trombosit Sayısı Abdominal Aort Anevrizması Olan Hastalarda Trombüs Varlığı ile İlişkili midir?**
Mehmet Toptaş, Gündüz Durmuş, İbrahim Akkoç, Semi Öztürk, Mazlum Şahin, Erdal Belen, Mehmet Mustafa Can; İstanbul, Türkiye
- 37 Postpartum Rahim İçi Araç Takılması: Vajinal ve Sezaryen Doğumlar Arasında Fark Var mıdır?**
Lebriz Hale Aktün, Nilay Karaca, Yaşam Kemal Akpak; İstanbul, Ankara, Türkiye
- 42 İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Genetik Bilim Dalı Ailevi Akdeniz Ateşi (2014-2016) Moleküler Tanı Deneyimi: MEFV Geninde Sık Görülen Mutasyonlar**
Ender Coşkunpınar, Ayla Özvarnalı, Kıvanç Çeçle, Ayşe Palanduz, Ahmet Gül, Derya Öztürk, Şükrü Öztürk, Şükrü Palanduz; İstanbul, Türkiye
- 50 Sigaranın Metabolik Sendrom ve Plazma Aterojenite İndeksi Üzerine Etkisi: Bir Olgu Kontrol Çalışması**
Ruhuşen Kutlu, Ahmet Öksüz; Konya, Sivas, Türkiye
- 58 Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguları, Hastalık Ağırılık Skorları ve Gen Mutasyonları Arasındaki İlişki**
Selda Yavuz, Nilgün Selçuk Duru, Murat Erevli; İstanbul, Türkiye
- 65 Perkütan ve Cerrahi Trakeostomilerin Avantaj ve Dezavantajlarının Araştırılması**
Cemal Hacı, Reşit Murat Açıkalın, İbrahim Akkoç, Mehmet Toptaş; İstanbul, Türkiye
- 68 İstanbul Sultangazi Bölgesi Yenidoğan Gelişimsel Kalça Displazisi Görülme Sıklığı**
Hasan Hüseyin Ceylan, Yahya Paksoy; İstanbul, Türkiye

Olgu Sunumları

- 74 Maligniteyi Taklit Eden Primer Pulmoner Aktinomikoz Olgusu**
Pınar Mutlu, Nihal Arzu Mirici, Merve İlçin Güven; Çanakkale, Türkiye
- 78 Üç Dallı Rekürren Laringeal Sinir: Bir Olgu Sunumu**
Mehmet Uluşahin, Arif Burak Çekiç, Muhammed Selim Bodur, Kadir Tomas, Mithat Kerim Arslan; Trabzon, Türkiye
- 81 Juvenil Ankilozan Spondilit, Ailesel Akdeniz Ateşi ve Takayasu Arteriti Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu**
Betül Sargın, Gülcan Gürer; Aydın, Türkiye
- 85 Memenin Lobüler Karsinomunun Sıradışı Metastazı**
Songül Peltek Özer, Saime Gül Barut; İstanbul, Türkiye
- 89 Çölyak Hastalığı ile Birliktelik Gösteren Duodenal Adenokarsinomun Görüntüleme Bulguları**
Fatma Kulalı, Aslıhan Semiz Oysu, Yaşar Bükte; İstanbul, Türkiye

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki



Contents

Original Articles

- 1 Open Heart Surgery in Haseki Training and Research Hospital: Evaluation of the First 500 Cases**
Mazlum Şahin, Cihan Yücel, Fatma Tuğba İlal Mert, Semi Öztürk; İstanbul, Turkey
- 6 The Main Reasons for Emergency Department Visits in Cancer Patients**
Emine Bayrak, Yeter Kiliş; Ankara, Turkey
- 14 Protective Effects of Quercetin on Intestinal Damage Caused by Ionizing Radiation**
Özcan Pişkin, Bengü Gülhan Aydın, Yılmaz Baş, Kemal Karakaya, Murat Can, Özlem Elmas, Mustafa Çağatay Büyükuysal; Zonguldak, Çorum, Turkey
- 22 The Relationship Between ¹⁴C Urea Breath Test Results and Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios**
Ertan Şahin, Umut Elboğa; Gaziantep, Turkey
- 28 A Retrospective Evaluation of Outcomes of Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis**
Mazlum Şahin, Burcu Bıçakhan, İbrahim Akkoç; İstanbul, Turkey
- 32 Are Mean Platelet Volume and Platelet Count Associated with Presence of Thrombus in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm?**
Mehmet Toptaş, Gündüz Durmuş, İbrahim Akkoç, Semi Öztürk, Mazlum Şahin, Erdal Belen, Mehmet Mustafa Can; İstanbul, Turkey
- 37 Postpartum Intrauterine Device Insertion: Is There Any Difference Between Vaginal and Cesarean Births?**
Lebriz Hale Aktün, Nilay Karaca, Yaşam Kemal Akpak; İstanbul, Ankara, Turkey
- 42 İstanbul Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Division of Medical Genetics: The Most Frequent Mutations in the MEFV Gene**
Ender Coşkunpınar, Ayla Özvarnalı, Kıvanç Çefle, Ayşe Palanduz, Ahmet Gül, Derya Öztürk, Şükrü Öztürk, Şükrü Palanduz; İstanbul, Turkey
- 50 The Effects of Smoking on Metabolic Syndrome and Atherogenic Index of Plasma: A Case-Control Study**
Ruhuşen Kutlu, Ahmet Öksüz; Konya, Sivas, Turkey
- 58 Relationship Among Clinical, Laboratory Findings, Disease Severity Scores and Genetic Mutations in Patient with Familial Mediterranean Fever**
Selda Yavuz, Nilgün Selçuk Duru, Murat Eleveli; İstanbul, Turkey
- 65 Investigation of Advantages and Disadvantages of Percutaneous and Surgical Tracheostomies**
Cemal Hacı, Reşit Murat Açıkalın, İbrahim Akkoç, Mehmet Toptaş; İstanbul, Turkey
- 68 İstanbul Sultangazi Regional Incidence of Newborn Developmental Dysplasia of Hip**
Hasan Hüseyin Ceylan, Yahya Paksoy; İstanbul, Turkey

Case Reports

- 74 Primary Pulmonary Actinomyces Mimicking Malignancy**
Pınar Mutlu, Nihal Arzu Mirici, Merve İlçin Güven; Çanakkale, Turkey
- 78 Trifurcation of Recurrent Laryngeal Nerve: A Case Report**
Mehmet Uluşahin, Arif Burak Çekiç, Muhammed Selim Bodur, Kadir Tomas, Mithat Kerim Arslan; Trabzon, Turkey
- 81 Co-existence of Juvenil Ankylosing Spondylitis with Familial Mediterranean Fever and Takayasu's Arteritis: A Case Report**
Betül Sargın, Gülcan Güreer; Aydın, Turkey
- 85 Unusual Metastasis of Lobular Carcinoma of the Breast**
Songül Peltek Özer, Saime Gül Barut; İstanbul, Turkey
- 89 The Imaging Findings of Duodenal Adenocarcinoma in Patient with Celiac Disease**
Fatma Kulalı, Aslıhan Semiz Oysu, Yaşar Bükte; İstanbul, Turkey



Open Heart Surgery in Haseki Training and Research Hospital: Evaluation of the First 500 Cases

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Açık Kalp Cerrahisi: İlk 500 Olgunun Değerlendirilmesi

● Mazlum Şahin, ● Cihan Yücel, ● Fatma Tuğba İlal Mert, ● Semi Öztürk*

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

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

Abstract

Aim: The purpose of this study was to evaluate outcomes of the first 500 open heart surgeries performed in the Department of Cardiovascular Surgery at Haseki Training and Research Hospital, which was founded in 2014.

Methods: Records of 500 open heart surgeries performed between December 2014 and February 2017 were evaluated retrospectively. A total of 374 patients underwent coronary artery bypass grafting, 11 Bentall operation, 41 aortic valve replacement, and thirty eight patients underwent mitral valve replacement (MVR). Tricuspid ring annuloplasty was performed in four patients who had previously undergone MVR and atrial septal defect closure in 12 patients, while five patients were operated due to cardiac myxoma and 20 patients due to type 1 aortic dissection.

Results: The mean age of the patients was 57.6±13.1 years (17-84 years). Hypertension (54.4%) was the most common comorbidity, followed by hyperlipidemia (43.1%), diabetes mellitus (34.36%), Chronic Obstructive Pulmonary disease (21.5%), and peripheral arterial disease (9.3%), respectively. In-hospital death occurred in 22 of 480 (4.58%) patients and 10 of 20 patients (50%) who were operated due to type 1 aortic dissection. The overall hospital mortality rate was 6.4% (26 of 500 patients).

Conclusion: Our experience showed that world class cardiac care is provided in our center.

Keywords: New center, open heart surgery, coronary artery bypass grafting, valve replacement

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, 2014 yılında faaliyete geçen Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde yapılan ilk 500 kalp ameliyatının sonuçlarını değerlendirmektir.

Yöntemler: Aralık 2014 - Şubat 2017 tarihleri arasında 500 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 374 olguda koroner arter bypass cerrahisi uygulandı. On bir hasta Bentall operasyonu, 41 hasta aort kapak replasmanı, 38 hasta mitral kapak replasmanı (MVR), MVR yapılan 4 hasta triküspit ring anuloplasti, 12 hasta atriyal septal defekt kapatılması, 5 hasta kardiyak miyoma, 20 hasta ise tip 1 aort diseksiyonu nedeni ile opere edilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 57,6±13,1 (17-84 yaş) idi. Hipertansiyon (%54,4) en sık eşlik eden hastalık olup bunu hiperlipidemi (%43,1), diabetes mellitus (%34,36), Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı (%21,5) ve periferik arter hastalığı (%9,3) takip ediyordu. Hastane mortalitesi 480 hastada 22 (%4,58), tip 1 aort diseksiyonu nedeni ile opere edilen 20 hastada ise 10 hasta (%50) olarak, totalde ise 500 hastada 26 (%6,4) olarak gerçekleşti.

Sonuç: Deneyimlerimiz, merkezimizde dünya çapında kalp bakımı sağlandığını gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Yeni merkez, açık kalp cerrahisi, koroner arter bypass greftleme, kapak replasmanı

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mazlum Şahin
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Cardiovascular Surgery, İstanbul, Turkey

Phone: +90 534 619 43 74 E-mail: mzlmsn@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9630-6634

Received/Geliş Tarihi: 11 May 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 19 June 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

From a historical point of view, for physicians, the heart has always been perceived as a feared organ that especially needs to be kept away from surgery. In the 17th century, nothing could be done to heart injuries. In the 17th century, the belief that “nothing can be done to heart injuries” started to change. Ludwig Reh was the first surgeon to save a patient by stitching myocardium in a heart injury. This operation, performed in 1896, is considered to be the beginning of the heart surgery (1). In the late 19th and early 20th centuries, advances in various branches of medicine -as a natural consequence of scientific and technological developments- played a major role in the rapid development of heart surgery.

The first steps of modern cardiac surgery were taken in Turkey with closed mitral commissurotomy.

In 1953 and 1954, Dr. Nihat Dorken and Dr. Fahri Arel in İstanbul and Dr. Orhan Mumin and Dr. Hilmi Akin in Ankara were the pioneers of this advancement (2). The first open heart surgery, using extracorporeal circulation, was performed by Dr. Mehmet Tekdoğan in Hacettepe University Hospital. The first series of open heart surgeries were performed by Dr. Aydın Aytaç in Hacettepe Children’s Hospital in 1962 (3).

Currently, there are 75.000 open heart surgeries per year in a total of 260 heart centers, including 42 ministry of health, 52 university and 164 private hospitals (4).

The purpose of this study was to present our experience and results of open heart surgery from the first year of our operation in the Department of Cardiovascular Surgery at Haseki Training and Research Hospital.

Methods

Records of 500 patients who underwent open heart surgery between December 2014 and February 2017 in Haseki Training and Research Hospital were retrospectively reviewed (Table 1). A total of 374 patients underwent coronary artery bypass grafting (CABG), and among them, six patients had carotid endarterectomy, one left ventricle aneurysm repair, five aortic valve replacement (AVR), three mitral valve replacement (MVR), four mitral ring annuloplasty, and one patient had mitral ring annuloplasty with neochord implantation simultaneously. Out of 374 CABG procedures, 24 cases were performed as off pump, and in three cases, minimal invasive direct CAB (MIDCAB) was preferred. Bentall operation was performed in 11 patients, AVR in 41 patients, MVR in four patients, tricuspid ring annuloplasty in four patients who had previously undergone MVR, and atrial septal defect (ASD) closure in 12 patients were performed, while five patients were operated due to cardiac myxoma and 20 due to type 1 aortic dissection.

In addition to routine preoperative examinations, patients with a history of Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD) or patients with pathological auscultation findings on examination were referred for pulmonology consultation and pulmonary function tests. In CABG preparation, patients with a previous history of cerebrovascular event and peripheral arterial disease and patients over 65 years were examined with bilateral carotid Doppler ultrasonography. Carotid artery angiography was performed in case of significant stenosis in Doppler ultrasonographic evaluation.

Blood sugar levels were closely followed up in diabetic patients and insulin therapy was initiated in patients with high levels after consultation. Patients scheduled for valve surgery were routinely examined by a dental consultant.

Median sternotomy was performed except three MIDCAB cases via left anterior thoracotomy. During cardiopulmonary bypass, mean arterial pressure was maintained at 50-70 mmHg.

Myocardial protection was achieved with continuous retrograde blood cardioplegia, whereas antegrade blood cardioplegia was performed at 20 minute intervals. During coronary bypass, proximal anastomoses were performed under side clamp. Antegrade cardioplegia was delivered in only cases with short estimated operation period. Proximal anastomoses were made under cross clamping in the ones with aortic calcifications. Temporary pace

Table 1. Case distribution

Operation	Number of cases	Percent (%)
CABG	374	74.8
CABG + Carotid endarterectomy	6	-
CABG + LV Aneurism repair	1	-
CABG + AVR	5	-
CABG + MVR	3	-
CABG + Mitral valve repair	5	-
Off-pump CABG	24	-
MIDCAB	3	-
AVR	41	8.2
MVR	38	7.6
MVR+ tricuspid ring annuloplasty	4	-
Type 1 aortic dissection	20	4
Ascending aortic aneurism	11	2.2
ASD closure	10	2
Cardiac myxoma	4	0.8
Infectious endocarditis	2	0.4

CABG: Coronary artery bypass grafting, AVR: Aortic valve replacement, MVR: Mitral valve replacement, LV: Left ventricle, MIDCAB: Minimal invasive direct coronary artery bypass, ASD: Atrial septal defect

maker was fitted in coronary bypass and valve patients suffering from arrhythmia. In patients who had uneventful intensive care unit stay, thoracic drains and Foley catheters were removed on the second postoperative day and the patients were taken to the follow-up clinic.

Statistical Analysis

No statistical tests were used. Data was expressed as mean ± standard deviation.

Results

Three hundred ten cases were male (62%) and 190 were female (38%) and the mean age was 57.6±13.1 (31-84) years. According to the preoperative data of the patients, hypertension (44.4%) was the most common comorbid disease, followed by hyperlipidemia (35.2%), diabetes mellitus (31%), and COPD (17.6%). Twenty patients had preoperative renal dysfunction and one patient required chronic dialysis. Thirty eight patients had accompanying peripheral artery disease while 14 patients had a cerebrovascular event (Table 2).

According to the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (euroSCORE) risk scoring system, 170 patients were in the low-risk group (0-2 points), 235 in the medium-risk group (3-5 points) and 95 in the high-risk group (six and above).

The mean aortic cross clamp time and cardiopulmonary bypass time (CPB) were calculated as 64.3±25.9 minutes and 103.2±45.6 minutes, respectively. The longest pump time was 380 minutes in Bentall procedure+hemiarc replacement for type 1 aortic dissection. The shortest pump duration was 20 minutes with an ASD operation. Average drainage amount was 458.2±303.2 mL. The mean duration of intensive care unit stay was 34.7±15.0 hours and the mean length of hospital stay was 7.3±4.8 days.

Preoperative ejection fraction (EF), calculated with echocardiography, was 53.12% (±25.8). The lowest EF was 25%. EF in 20 patients was below 35%. EF in 160 patients was between 30% and 50%. Five of the 26 deceased patients were over 70 years of age, and EF in six patients was less than 30%. The total perfusion and cross clamp times were longer than the mean total perfusion and cross clamp times in the lost patients.

Of the 500 patients who underwent open heart surgery, 32 died. The mortality rate was 6.4%. Ten deaths were due to emergent operation for type 1 aortic dissection; 14 had coronary bypass, one had AVR and one had MVR+CABG. Resuscitative sternotomy was performed in five cases of type 1 aortic dissection. Two of five cases died during procedure. Three of these five patients could not be weaned from CPB pump. The other two patients used extracorporeal membrane oxygenator. Three patients died due to cardiac failure whereas four patients died due to sepsis. Five of the 26 deaths were in patients over 70 years of age. According to euroSCORE II, 15 patients were belonged to high-risk; eight patients to moderate-risk, and three patients belonged to low-risk groups. Five patients failed to be weaned from the pump and died (three patients had aortic dissection and two patients had CABG). Intra-aortic balloon pump was inserted in three patients before operation, in eight patients during operation, and in seven patients during intensive care follow-up.

The number of revascularized vessels was 2.7±1.1 (1-5). Of 374 cases with CABG, full arterial revascularization was performed in four cases, and bilateral internal mammary artery (IMA) was used in 18 cases. In nine procedures, left IMA (LIMA) was not used due to dissection. Off-pump bypass was performed in 24 patients who had low EF and high risk factors for CPB, such as history of cancer. The mean number of bypasses in off-pump bypass patients was 1.1±1 (1-3).

Transesophageal echocardiography (TEE) was performed in patients who were scheduled for valve operations. Repair of mitral and tricuspid valve was performed in appropriate cases. Concomitant mitral ring annuloplasty was performed in four patients who underwent CABG, mitral ring annuloplasty and neocordal transfer in one patient, and tricuspid ring annuloplasty was performed in four patients who underwent MVR. All the patients who underwent valve repair were evaluated with preoperative TEE. None of the patients had more than mild levels of valve insufficiency in postoperative evaluation.

In 20 type 1 aortic dissection operations, one ascending aortic graft interposition, six Bentall operation and 13 Bentall+hemiarc replacement were performed. Femoral artery was cannulated in three cases which was performed

	Number of patients	Percent (%)
Sex		
Female	190	38
Male	310	62
Hypertension	222	44.4
Hyperlipidemia	176	35.2
DM	155	31
COPD	88	17.6
Peripheral Arterial disease	38	7.6
CKD	20	4
CVE	14	2.8

DM: Diabetes mellitus, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary disease, CKD: Chronic kidney disease, CVE: Cerebrovascular events

under open chest cardiopulmonary resuscitation while axillary artery was used in other cases. Total circulatory arrest (TCA) and antegrade cerebral perfusion was used routinely. The mean TCA duration was 13.5 (\pm 5.8) min.

Primary repair was performed in two patients and pericardial patch was used in eight patients who underwent ASD repair.

The most frequent complication in 112 patients (22.4%) was atrial fibrillation (AF). Direct current cardioversion was performed in patients in whom initial medical cardioversion failed to restore sinus rhythm. Chronic AF was present in three patients. Low cardiac output syndrome and wound infections were other common complications. Mediastinitis developed in two patients (0.4%) (Table 3).

Mortality		Number	Percent (%)
Total cases	500	32	6.4
	480	22	4.58
Aortic dissection	20	10	50
Morbidity	Atrial fibrillation	112	22.4
	Superficial wound infection	14	2.8
	Mediastinitis	2	0.4
	Low cardiac output syndrome	30	6
	Intra-aortic balloon pump	28	5.6
	Respiratory failure	11	2.2
	Hemiparesis	6	1.2
	Hemiplegia	2	0.4
	Revision due to bleeding	14	2.8
	Revision due to sternum dehiscence	4	0.8
	Myocardial infarction	5	1
	Chronic atrial fibrillation	3	0.6
MICUS (days)	-	34.7 \pm 15.0	-
MHS (days)	-	7.3 \pm 4.8	-

MICS: Mean intensive care unit stay, MHS: Mean hospital stay

Discussion

In a crowded metropolis like İstanbul, each day a new heart center is being established. However, the most important pitfall in a new heart center is the efficacy. Taking into consideration the fact that the efficacy rate is less than 20% in 1/3 of the heart surgery centers in our country (5), reaching an open heart count of 500 in the first two years of a new clinic confirmed effective planning beyond the success. Since public hospitals provide health care to all citizens without social security distinction, open

heart surgery makes these hospitals more advantageous for patients. It has been reported that mortality rate in combined surgeries and emergency surgeries are higher than in isolated and elective surgeries (6). In our clinic, the mortality rate in patients who underwent elective, emergency and combined surgeries significantly differed. It is known that mortality increases in patients with impaired left ventricular systolic function. Compared with younger patients, cardiac surgery in older patients is associated with higher mortality and morbidity (7,8). There was no correlation between age and mortality in our study, but low EF was significant. As stated in the literature, expected mortality rates in low-risk, middle-risk and high-risk patients are 1.11 \pm 0.07%, 5.18 \pm 2.08%, 8.78 \pm 3.54%, respectively (9). Our mortality rates were 0.5% in the low-risk group, 4.1% in the middle-risk group, 8.2% in the high-risk group and 5.2% in the total risk group. The incidence of postoperative new AF varies between 15% and 40% after cardiac surgery (10). AF occurred in 112 cases (22.4%) and three patients were discharged with AF. Although mediastinitis is a rare complication (1%-3%) of open heart surgery, it is one of the most lethal complications and the mortality rate is 10%-25% (11). Mediastinitis developed in two patients.

CABG is at the forefront in our clinic as it is in most centers. Today, there are many alternative surgical methods for CABG. Considering the long-term survival of the patient, we essentially selected LIMA for the graft of choice and preferred bilateral IMA when convenient. Appropriate patients were definitely operated under CPB whereas off-pump surgery was preferred for patients with high risk for CPB.

Our clinic has 10 inpatient beds, four intensive care beds and two operating rooms. With existing conditions, 500 open heart surgeries were performed with acceptable mortality and morbidity during this period since foundation. Our goal is not only to increase the number of operations, but also to increase the diversity of operations and to apply new surgical methods to appropriate patients in the light of new developments.

Study Limitations

This study has limitations. It is a retrospective study, with the typical limitations inherent in this study design. Besides, the number of patients was small. Although a small sample size was planned, as this was merely a pilot study, large randomized controlled trials should be performed in the future to confirm our results.

Conclusion

Our experience showed that world class cardiac care is provided in our center. High efficacy in cardiovascular

surgery can be maintained in a new clinic in an accurately organized hospital.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.Ş. Concept: M.Ş. Design: S.Ö. Data Collection or Processing: C.Y., M.Ş. Analysis or Interpretation: F.T.İ.M. Literature Search: M.Ş., S.Ö. Writing: M.Ş.

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. Aylin Ö, Öztekin O. Dünden Bugüne Kalp Cerrahisi. Turk Gogus Kalp Dama Cer Derg 1999;3:153-60.
2. Tokcan A, Yalınız H. Türkiye’de kalp cerrahisinin tarihçesi. In: Duran E, editör. Kalp Dama Cer Derg. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi;2004.s.13-20.
3. Aytaç A. Dünyada ve Türkiye’de kalp cerrahisi. Turk Gogus Kalp Dama Cer Derg 1991;1:8-12.
4. Ali G. "Türkiye Yapay Kalpte Dünya Üçüncüsü" 01.11.2014 <http://www3.istanbul.edu.tr/>
5. Kervan Ü, Koç O, Özatik MA, et al. Distribution and service quality of the cardiovascular surgery clinics in Turkey. Turk Gogus Kalp Dama Cer Derg 2011;19:483-9.
6. Parsonnet V, Lean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. Circulation 1989;79:3-12.
7. Orhan G, Aka SA, Aydoğan H, et al. Kombine Koroner Arter Baypas Greft ve Kapak Ameliyatlarında Risk Faktörleri. Turk Gogus Kalp Dama Cer Derg 1998;6:427-30.
8. Toker ME, Mataracı İ, Çalıskan A, et al. Open heart surgery and results in patient population aged 80 years and older Turk Gogus Kalp Dama Cer Derg 2009;17:151-6.
9. Fındık O, Aydın U, Ay Y, et al. Open Heart Surgery in Kocaeli Derince Training and Research Hospital: Evaluation of the First Five Hundred Cases Koşuyolu Heart Journal 2015;18:34-8.
10. Crosby LH, Pifalo WB, Woll KR, et al. Risk factors for atriyal fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1990;66:1520-2.
11. Sjögren J, Malmsjö M, Gustafsson R, et al. Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuumassisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:898-905.



The Main Reasons for Emergency Department Visits in Cancer Patients

Kanser Hastalarında Acil Servis Başvurularının Temel Nedenleri

Emine Bayrak, Yeter Kitiş*

University of Health Sciences, Gülhane Faculty of Nursing, Ankara, Turkey

*Gazi University, Faculty of Health Science, Department of Nursing, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: This descriptive study was conducted to investigate the main reasons for presenting to the emergency department (ED) in a university hospital among cancer patients.

Methods: This study was conducted on 243 patients between January 1, 2014 and May 15, 2014. A questionnaire form was used for data collection. Percentage values and mean scores were calculated and a chi-square test was used.

Results: The mean age of the patients was 61.33±15.33 years. The most common malignancy was gastrointestinal tract cancers. 64.6% of patients were admitted the emergency department more than once, 34.4% of those were readmitted within 0-1 days after discharge. Pain was the most common cause of admission 69.1% of patients, who were admitted to the emergency department, had recently received chemotherapy before admission. Almost all did not receive home care.

Conclusion: The most frequent emergency department admissions were among patients with progressive cancer. The reasons for emergency department visit among cancer patients, such as pain, nausea and vomiting, and high fever, indicate that post-treatment follow-up and palliative care requirements are not adequately met. We recommend that emergency care guidelines should be established to give better care to cancer patients presenting to emergency department. Furthermore, palliative care services, both at homes and in institutions, should be expanded.

Keywords: Emergency services, cancer, nursing

Öz

Amaç: Bu tanımlayıcı araştırma bir üniversite hastanesi acil servisine başvuran kanser hastalarının, başvuru nedenlerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler: Araştırma 243 hastayla, 1 Ocak 2014 ile 15 Mayıs 2014 tarihleri arasında yürütülmüştür. Veri toplama aracı olarak anket formu kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde; yüzde ve ortalama değerleri hesaplanmış ve verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 61,33±15,33'dür. En sık kanser türü gastrointestinal sistem kanserleridir. Hastaların %64,6'sı acil servise birden fazla başvurmuş, bunların %34,4'ü 0-1 gün içinde tekrar başvurmuştur. Ağrı başvuru nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Hastaların %69,1'i acile başvurmadan kısa süre önce kemoterapi almıştır. Neredeyse tamamı (%95,9) evde bakım almamıştır.

Sonuç: Kanser hastalarından acil servise en sık başvurular ilerlemiş kanseri olanlardır. Kanser hastalarının ağrı, bulantı kusma ve yüksek ateş gibi nedenlerle acil servise başvurmaları tedavi sonrası izlem ve palyatif bakım gereksinimlerinin yeterince karşılanmadığını göstermektedir. Acil servise başvuran kanser hastalarına daha iyi bakım vermek için acil bakım rehberi oluşturulmasını, ayrıca evde ve kurumda palyatif bakım hizmetlerinin yaygınlaştırılmasını öneriyoruz.

Anahtar Sözcükler: Acil servis, kanser, hemşire

Introduction

Cancer remains an important public health problem in Turkey as it has been all over the world (1). Cancer is still known as a disease causing chronic pain, lost years of life, and premature death in spite of all the developments in the field of diagnosis and treatment. Classical methods

used in its treatment are radiotherapy, chemotherapy, surgical treatment and immunotherapy. Double or triple treatment methods are used together for some cancer types. Treatment period is long and difficult. Patients with cancer experience symptoms caused by the treatment and due to the disease itself. The most significant symptoms

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Emine Bayrak
University of Health Sciences, Gülhane Faculty of Nursing, Ankara, Turkey
Phone: +90 539 506 81 21 E-mail: eminebayrak2012@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3167-5591

Received/Geliş Tarihi: 12 May 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 29 June 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

are pain, nausea, vomiting, shortness of breath, fever, weakness, and fatigue (1-3). Approximately 33%-50% of patients feel pain and it is not kept under control in more than 40% of patients (4-7). Due to the insufficiency of alternative service models for cancer patients, patients and their families are stuck between hospital and emergency department (ED) with the purpose of symptom control during the treatment period (2,3,8,9).

Individuals with chronic diseases visit ED during the exacerbation periods or due to other acute conditions independent of their chronic diseases (8). On the other hand, cancer patients visit ED for some reasons related with cancer, such as pain or other reasons, e.g. infection, undernutrition and insufficient care (8,10). In a systematic review including six prospective and 12 retrospective descriptive studies investigating ED visits for symptom assessment in adult oncology patients, it has been determined that the symptoms seen in these patients were undernutrition, constipation, diarrhea, bleeding, nausea-vomiting, fever, respiratory problems, anxiety, tiredness, pain, anuria/dysuria, infection, etc. (2). Most of the reasons directing cancer patients to ED are treatment side effects experienced after treatment (3). It has been shown that 32.5% of ED visits could be prevented (10).

Considering the symptoms that patients might experience during the course of treatment, close monitoring of patients will reduce the frequency of ED presentation (10-12).

EDs are providing care to larger number of patients and often overcrowded. Priority may be given to patients with accident injury, bleeding, cardiac and respiratory problems for medical intervention in the triage classification. Thus, the environment may not be very favorable for cancer patients with urgent care needs (13).

Cancer treatment is provided in the outpatient setting unless otherwise is required. Lack of home health care services for cancer patients results in ED presentations or primary care hospitals visits for cancer treatment-related problems.

Thus, this study aimed to identify the reasons for ED visits among cancer patients and to provide suggestions for the development of special services to be offered to cancer patients.

Methods

This is a descriptive study carried out with cancer patients who were admitted to the ED at a university hospital between January 1, 2014 and May 15, 2014.

The Emergency Severity Index (ESI) was used in all patients admitted to the ED where the study was carried out. The ESI is a five-level ED triage algorithm

providing clinically relevant stratification of patients on the basis of acuity and resource needs. Cancer patients are usually given the third code according to the ESI and are often taken to observation rooms or intervention unit. Intervention unit is the place where critical patients can be followed by close monitoring. At the other side, observation rooms (13 in total) are located where doctors and nurses desks are found, covered with transparent glasses, equipped with necessary instruments and separated by walls. Resuscitation/trauma, observation rooms and intervention unit are located in this section of ED. Eleven staff (three emergency medicine assistants, four nurses, one emergency medicine specialist and three attendants) usually provide emergency health services and they work in shifts. This shift plan was accepted as a standard protocol for the Emergency Department of the Medical Faculty of Gülhane.

The study included 243 participants (196 patients' relatives and 47 patients completed the questionnaire). Patients, who were not in the terminal period and who were able to communicate, were included in this study. Patients or patient's relatives who refused to participate in the study (26 patients) and those who died during the study period (14 patients) were excluded.

The data were collected by the researcher (EB) using a questionnaire (2,3,8,9,13-17). The questionnaire consisted of 21 questions (six questions on the demographic characteristics, nine about the treatment and disease, five questions about the reason and frequency of ED visits, and one question about home-care).

The data were collected by the researcher through face-to-face interviews at the ED between the hours 08:00 and 22:00. The completion of the questionnaire took about 10 minutes. The researcher met each patient after the completion of his/her emergency treatment. In the cases where the questions were not answered by the patient due to tiredness or unwillingness, the relative of the patient filled the questionnaire.

Statistical Analysis

SPSS 16.0 was used for data analysis. In addition to the descriptive statistics; a chi-square test was used for comparisons.

Results

The demographic characteristics of the participants were as follows: the average age was 61.33 ± 15.33 years and 58% of patients were older than 61 years. 56.4% were male, 51.8% were primary or secondary school graduates, and 79.8% were married. Housewives constituted the 33.3% and 43.6% were retired. 45.3% reported to have

insufficient family income. 54.3% of the patients had a comorbid disease. Hypertension was the most common complaint with the incidence of 65.9%. Gastrointestinal tract cancer was the most common cancer (34.2%); 45.7% of patients were diagnosed more than one year ago. 50.6% of patients had metastases. 84.0% received chemotherapy; 50.2% underwent surgery and 43.2% received radiotherapy. Majority of these patients (69.1%) received chemotherapy before their last visit to ED. 34.2% of patients were treated in the hospital in the past seven days before visiting ED. 59.3% of patients were not informed about the possible emergency situations that can occur after treatment. 60.6% of patients were informed only about probability of fever (Table 1). 35.4% of patients were admitted to the ED for the first time, and 28.4% visited ED five times or more. Most of the recurrent admissions were done in the past one week before data collection. The most frequently encountered reason for ED visit was pain (24.3%). 58% of patients did not consult

Table 1. Features relating to patients' health problems and characteristics of treatment		
	n	%
Comorbid diseases (n=243)		
Yes	132	54.3
No	111	45.7
Diseases (n=132)^a		
Hypertension	87	65.9
Diabetes mellitus	47	35.6
Coronary Artery disease	28	21.2
Heart failure	24	18.2
Chronic Obstructive Pulmonary disease	20	15.2
Other (chronic renal failure and cerebrovascular accident)	14	10.6
According to the cancer types (n=255)^b		
Gastrointestinal cancers	83	34.2
Respiratory system cancers	50	20.6
Urogenital system cancers	35	14.5
Endocrine system cancers	35	14.5
Hematopoietic system cancers	25	10.3
Musculoskeletal system cancers	13	5.3
Other (nervous system and skin cancers)	14	4.8
The passing time after the diagnosis of cancer (n=243)		
0-3 months	75	30.9
4-11 months	57	23.4
1 year or more	111	45.7
Metastasis status (n=243)		
Yes	123	50.6
No	120	49.4

any physician or health department before presenting to ED (Table 2).

Almost all the patients (95.9%) did not receive health care at home. 51.8% of patients, who had received chemotherapy, visited ED three times or more. There was no statistically significant difference in treatment methods between patients who visited ED ($p>0.05$). Patients with metastases who visited ED three times or more (60.2%) and 40% of patients who presented to the ED three times or more were diagnosed with cancer in the past three months. There was a statistically significant difference in time elapsed between patients with newly diagnosed and metastatic cancer ($p<0.05$) (Table 3).

Discussion

It is known that most of the ED visits are preventable. In a study carried out in Akdeniz University (14), it was

Table 1. Continue		
Type of treatment (n=444)^a		
Chemotherapy	204	84.0
Surgical treatment	122	50.2
Radiotherapy	105	43.2
Immunotherapy	13	5.3
The last received treatment (n=243)		
Chemotherapy	168	69.1
Other treatments except chemotherapy ^c	75	30.9
The most recent treatment time		
1 day ago	34	14
2-7 days ago	54	22.2
8 days to 1 month ago	75	30.9
2 months-1 year ago	43	17.7
Over 1 year	37	15.2
Informational status of patients about emergency states (n=243)		
Informed	99	40.7
Not informed	144	59.3
Informed situations (n=99)^a		
Fever	60	60.6
Nausea and vomiting	51	51.5
Pain	23	23.2
Fainting	8	8.1
Diarrhea	7	7.1
Shortness of breath	6	6.1
Loss of balance	5	5.1
Other situations ^d	10	10.1

^a: "n" is folded because patients have multiple chronic diseases, ^b: "n" is folded because patients have multiple cancer types, ^c: Other treatments except chemotherapy: Radiotherapy, surgical treatment, immunotherapy, ^d: Other situations: palpitation, inability to urinate, hemorrhage through the urine tract, constipation, hemorrhage through the mouth

claimed that 47% of the reasons for ED presentation were not due to serious causes. In their study, Yaylacı et al. (9) reported that 81% of ED visits were oncology-related. ED visit is upsetting for cancer patients and their relatives. Setoguchi et al. (18) defined benchmark measures of quality of cancer care at the end-of-life. One of them was the proportion of patients who had >1 ED visit. In a study

by Yıldırım and Tanrıverdi (19), it was reported that 60% of cancer patients visited ED at least once within one month before death.

Non-communicable diseases (cardiovascular diseases, cancers, chronic asthma, and diabetes) are the top cause of death in Turkey as in the world (20,21). In a study by Barbera et al. (15), it was found that the frequency of ED visit was higher in patients with comorbid diseases than in those without any comorbid disease (15).

It has been reported that the most common comorbid diseases in cancer patients were diabetes and hypertension, similar to that in the current study (Table 1) (10,22,23). Cancer patients with comorbid diseases have poorer survival compared to those without comorbidities (24).

Mayer et al. (13) reported 13 raw chief complaints for ED visits one of them being cancer. Cancer patients visit ED mostly for symptoms related with cancer treatment and this constitutes 5.6% of all ED visits (10).

In our study, it was determined that approximately half of the patients received the diagnosis one year ago or before and half of them had metastases. Presentation to ED may be an indication of far metastases clinically in patients with gastrointestinal and lung cancer (3).

Table 2. The frequency and causes of patient admission to emergency

	n	%
The number of emergency department visits in the past year (n=243)		
1	86	35.4
2	23	9.5
3	42	17.2
4	23	9.5
5 and more	69	28.4
The duration between the previous and last admission in the repeated admissions (n=157)		
0-1 days	54	34.4
2 days -1 week	36	22.9
1 week to more	67	42.7
Current reason for admission (n=243)		
Pain	59	24.3
Nausea and vomiting	40	16.5
Shortness of breath	38	15.6
Fever	29	11.9
Weakness	22	9.1
Other complaints ^a	55	22.6
Previous reason for admission (n=157)		
Pain	53	33.8
Nausea and vomiting	25	15.9
Shortness of breath	22	14.0
Fever	15	9.6
Weakness	14	8.9
Other complaints ^b	28	17.8
Previous applications to another institution or person before admission to emergency (n=243)		
No application	141	58
Admitted to the oncology doctor	39	16
Contacted the family doctor or clinic	38	15.7
Received telephone counseling	25	10.3

^a: Other complaints: loss of appetite, visual hallucinations, seizures, hemoptysis, palpitations, abdominal swelling, rectal hemorrhage, hypoglycemia, loss of balance, inability to urinate, constipation, body rash, convulsions, slurred speech, hematuria, diarrhea
^b: Other complaints: hematuria, diarrhea, loss of appetite, seizures, hemoptysis, palpitations, slurred speech, rectal bleeding, hypoglycemia. Cough, loss of balance, inability to urinate, constipation, body rash

Table 3. Distribution of metastasis status, the last received treatment and the passing time after the diagnosis of cancer according to numbers of admission to emergency (n=243)

	Number of admissions					
	One admission (n=86)		Two admission (n=23)		Three and more admission (n=134)	
	n	%	n	%	n	%
The last received treatment						
Chemotherapy	63	37.5	18	10.7	87	51.8
Other treatments except chemotherapy ^a	23	30.7	5	6.6	47	62.7
$\chi^2=2.695$; $p=0.260$						
Metastasis status						
Yes	42	34.1	7	5.7	74	60.2
No	44	36.7	16	13.3	60	50.0
$\chi^2=4.995$; $p=0.082$						
The passing time after the diagnosis of cancer						
0-3 months	32	42.7	13	17.3	30	40.0
4-11 months	20	35.1	4	7.0	33	57.9
1 year or more	34	30.6	6	5.4	71	64.0
$\chi^2=13.797$; $p=0.008$						

^a: Other treatments except chemotherapy: radiotherapy, surgical treatment, immunotherapy, chi-square likelihood ratio

Most of the patients presenting to ED have gastrointestinal or respiratory tract cancer and this result is compatible with the literature (3,19,25). The main complaints of cancer patients vary according to the type of cancer. While respiratory complaints in patients with lung cancer are more common, complaints in other patients include pain, respiratory and gastrointestinal problems (16). In a study by Kocak et al. (8) carried out with cancer patients who visited the ED in a university hospital within the first three months of the year 2007, it was found that most of the patients had lung cancer and respiratory problems. In a study by Baser et al. (26) including patients with lung cancer presenting to ED, it was determined that the presenting complaint was dyspnea in 62% of patients, cough in 29%, chest pain in 22%, palpitation in 18%, fever in 13%, and neurological findings in 11% of patients. In a systematic review including six prospective and 12 retrospective descriptive studies carried out by Vandyk et al. (2), it was determined that the most common cancer treatment- or disease-related symptoms were febrile neutropenia, infection, pain, fever, and nausea/vomiting. In our study, the main reason for ED visits was pain as in the studies by Yaylacı et al. (9) and Barbera et al. (15).

In the literature, pain is the chief reason for ED visits in cancer patients (3,9,10,27). It was stated by Vallerand et al. (4) that there was a positive correlation between metastasis and pain level. In our study, it was found that the most common reason for ED visit in cancer patients was pain (24.4%) similar to that in other studies. As these findings show that pain management in cancer patients should be more effective and the staff of ED should be equipped to manage pain. In addition, it would be wise to refer cancer patients presenting with pain to the related departments for the assessment of metastasis.

It has been reported that at least 10% of individuals who frequently visit ED were cancer patients (10,15-17). It was determined by Minami et al. (16) in a study conducted with lung cancer patients that 1/3 of patients presented to ED for the first time, others visited ED twice or more within one week in after hours on weekdays, weekends, or holidays. We evaluated the whole study group based on 24-hour period in our study, not as an after hours protocol like in the study by Minami et al. (16), we found that 1/3 of cancer patients (34.4%) repetitively visited ED within 0-1 days. This finding highlights the insufficiency of ED for cancer patients.

Pain is an important factor which decreases the quality of life (28). Pain management centers in Turkey mostly exist in university hospitals and metropolitan cities. Pain management centers are the places where the pain control

methods are applied to patients by a multidisciplinary team. Invasive methods are also used in these centers with pharmacological methods. Frequent presentation to EDs is due to the fact that the number of pain centers is limited and pain management in patients with cancer is not sufficient.

In the current study, other common reasons, such as nausea-vomiting, fever and tiredness, were found to be the problems that cancer patients face frequently (Table 2). In their study, Bozdemir et al. (3) reported that pain, shortness of breath, and nausea-vomiting were the most frequent complaints in patients visiting ED. Another symptom is weakness seen in late stage-cancer cases and after medical treatment cures (29).

The most common treatment method for cancer is chemotherapy (30). In our study, most of the patients received chemotherapy (84%). In a study by Ahn et al. (31) carried out in an ED unit for cancer with eighteen beds in Korea, it was found that 5.502 patients visited the unit in 2010 and, it was determined that 90.8% of patients were receiving chemotherapy. The most common side effects of chemotherapy are weakness, fatigue, nausea-vomiting, poor appetite, diarrhea, constipation, alopecia, weight loss, mouth sores, insomnia, and muscle pain (15,22,32,33). Patients visit ED due to chemotherapy-related complications (34). In a study by Livingston et al. (35), the most common ED discharge diagnoses were neutropenia, nausea-vomiting and dehydration, abdominal pain and fever, respectively. In a study by Courtney et al. (36) including patients who were admitted to ED due to febrile neutropenia, it was determined that 75% of patients were undergoing chemotherapy during the study (36). In a study by Gultekin and Boztas (34), it was determined that ED visits were more common in patients receiving chemotherapy. It has been determined that most of the ED visits were during the treatment and repetitive presentations occurred during chemotherapy (10,16). In a study by Tsai et al. (10), it was determined that two third of ED visits were among patients receiving chemotherapy. There was no difference between patients treated with chemotherapy and other treatments methods in the last year in terms of the number of ED admission ($p>0.05$). The findings of this study are similar to those in the literature as 69.1% of patients received chemotherapy before presenting to ED (10).

EDs are the health units for the management of acute problems. They are not sufficient for cancer treatment (13). Cancer patients often experience delays in time to being seen by a physician in EDs. Priority may be given to those with accident injury, bleeding and cardiac and

respiratory problems in the triage classification. Febrile neutropenia which is a life-threatening complication of chemotherapy may end up with sepsis, septic shock and death. Infections occurring due to neutropenia are a risk for patients who are delayed in ED (36).

On the other hand, there are some observations related to the attitudes of health professionals: reluctance to use strong opioids by physicians, administration of analgesics after lengthy delays, and not performing a formal pain assessment using a pain scale (37). In their study, Jain et al. (37) reported that 65% of 100 cancer patients presenting to ED due to pain reported severe pain and 35% moderate pain. They found that only five of 88 patients with severe pain were fully adherent to prescribed analgesics. In addition, only four patients were prescribed a strong opioid despite severe pain.

It is important to increase the quality of life of patients with chronic diseases as well as expanding life expectancy. Palliative nursing applications are useful in increasing quality of life (24). Palliative care institutions and home-care facilities are limited in Turkey (38,39), while home-care nursing facilities are common in many European countries. A study in Spain assessed the different nursing models and cancer patients' quality of life and it was determined that the physical and mental status of patients who received nursing care at their home were satisfactory (40).

Study Limitations

Since some cancer patients who were admitted to the ED could not answer the questions, the interviews were performed with the primary caregivers. This can be considered as a limitation of the study. The fact that the work was done in an ED was another limitation of the research.

Conclusion

The symptoms in cancer patients increase their frequency of ED visits and, negatively affect their quality of life (41). Nurses at EDs should rapidly identify the primary requirements, provide safety for the patients in ED and make them feel relaxed (3,42). They should assess the reasons for presentation and inform the patients and their relatives in order to prevent the repetitive applications (41). They should refer the patients to the related department in order to meet their nursing requirements. Timely and accurate triage and qualified nursing care may increase the quality of life and safety of patients in EDs. In addition, a guideline for emergency admission and nursing care of cancer patients is necessary.

Especially, oncology and palliative care teams should make an appropriate discharge plan in collaboration with

primary care services (home health care and family health care) in order to improve patients' coping with cancer and its symptoms and to prevent repetitive ED admissions.

In this respect, chemotherapy nurses should have the responsibility to guide the patients during the chemotherapy process. Patients and patients' relatives should be trained about the side effects and what they will do in case. Emergency care guidelines should be established to give better care to cancer patients admitted to ED. If home health care and hospice care services come common in Turkey, the frequency of ED visits may accordingly decrease. We also suggest that palliative care services should be expanded to include both home care and hospice care.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval (50687469-1491-2725) was received from Institutional Review Board of the University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital for this study.

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: E.B., Y.K. Design: E.B., Y.K. Data Collection or Processing: E.B. Analysis or Interpretation: E.B., Y.K. Literature Search: E.B., Y.K. Writing: E.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. Dedeli O, Fadiloglu C, Uslu R. A survey of functional living and social support in patients with cancer. *Turkish Journal of Oncology* 2008;23:132-9.
2. Vandyk AD, Harrison BM, Macartney G, et al. Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2012;20:1589-99.
3. Bozdemir N, Eray O, Eken C, et al. Demographics, clinical presentations and outcomes of cancer patients admitted to the emergency department. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2009;39:235-40.
4. Vallerand AH, Templin T, Hasenau SM, et al. Factors that affect functional status in patients with cancer-related pain. *Pain* 2007;132:82-90.
5. Wells N, Murphy B, Wujcik D, et al. Pain-related distress and interference with daily life of ambulatory patients with cancer with pain. *Oncology Nursing Forum* 2003;30:977-86.
6. Beck SL, Dudley WN, Barsevick A. Pain, sleep disturbance and fatigue in patients with cancer: using a mediation

- model to test a symptom cluster. *Oncology Nursing Forum* 2005;32:E48-55.
7. Koller A, Miaskowski C, Geest SD, et al. Supporting self-management of pain in cancer patients: methods and lessons learned from a randomized controlled pilot study. *Eur J Oncol Nurs* 2013;17:1-8.
 8. Kocak S, Ertekin B, Polat M, et al. Reasons For Oncology Patients In The Emergency Department Application. *Sakarya Medical Journal* 2012;2:16-20.
 9. Yaylacı S, Topuzoglu A, Karcioglu O. Clinical Characteristics and One-Year Survival of Cancer Patients Presenting to Emergency Department. *Int J Hematol* 2009;4:213-22.
 10. Tsai S, Liu L, Tang S, et al. Cancer pain as the presenting problem in emergency departments: incidence and related factors. *Support Care Cancer* 2010;18:57-65.
 11. Jocham HR, Dassen T, Widdershoven G, et al. Quality of life in palliative care cancer patients: a literature review. *J Clin Nurs* 2006;15:1188-95.
 12. Cancer Control Knowledge into Action WHO Guide for Effective Programmes Palliative Care. <http://www.who.int/cancer/modules/en/> accessed 22/07/2013.
 13. Mayer DK, Travers D, Wyss A, Leak A, Waller A. Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *J Clin Oncol* 2011;29:2683-8.
 14. Kilicaslan C, Bozan H, Oktay C, et al. Demographic properties of patient presenting to the emergency department in Turkey. *Turk J Emerg Med* 2005;5:5-13.
 15. Barbera L, Atzema C, Sutradhar R, et al. Do patient-reported symptoms predict emergency department visits in cancer patients? a population-based analysis. *Ann Emerg Med* 2013;61:427-37.
 16. Minami S, Yamamoto S, Ogata Y, et al. Emergency department visits after hours by lung cancer patients in japan. *Support Care Cancer* 2013;21:2443-51.
 17. Ernst E. Prevalence of use of complementary/alternative medicine: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2000;78:252-7.
 18. Setoguchi S, Earle CC, Glynn R, et al. Testing cancer quality measures for end-of-life care. *Effective Health Care Research Report* 2010;21:1-45.
 19. Yildirim B, Tanrıverdi O. Evaluation of Cancer Patients Admitted to the Emergency Department within One Month before Death in Turkey: What are the Problems Needing Attention? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:349-53.
 20. Ozdemir U, Tascı S. Psychosocial problems and care of chronic diseases. *Erciyes University Journal of Health Sciences* 2013;1:57-72.
 21. World Health Organization, Noncommunicable Diseases Country Profiles 2011, <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502283eng.pdf> accessed 14/07/2013.
 22. Usta Yesilbakan O, Durmaz Akyol A, Cetinkaya Y, et al. Studying the symptoms that are being experienced due to treatment by the patients who receive chemotherapy and their effects on the quality of life. *Journal of Ege University Nursing Faculty* 2005;21:13-31.
 23. Yigit M, Sogut O, Yigit E, et al. The Relationship Between Anemia and Recurrence of Ischemic Stroke in Patients with Trousseau's Syndrome: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Turk J Emerg Med* 2016;16:65-8.
 24. Sogaard M, Thomsen RW, Bossen KS, et al. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clinical Epidemiology* 2013;5:3-29.
 25. Tanrıverdi O, Beydilli H, Yildirim B, Karagoz U. Single Center Experience on Causes of Cancer Patients Visiting the Emergency Department in Southwest Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:687-90.
 26. Baser S, Erdur B, Turkcuer I, et al. Application to Emergency Department among Patients with Lung Cancer. *The Journal of Academic Emergency Medicine* 2008;7:21-4.
 27. Considine J, Livingston P, Bucknall T, et al. A review of the role of emergency nurses in management of chemotherapy-related complications. *J Clin Nurs* 2009;18:2649-55.
 28. Kuzeyli Yildirim Y, Uyar M, Fadilloğlu C. Cancer pain and its influence on quality of life. *Pain* 2005;17:17-21.
 29. Yavuzsen T, Komurcu Ş. Evaluation of the fatigue symptom in patients with cancer and associated clinical problem. *Gulhane Medical Journal* 2008;50:141-6.
 30. Gabriel J. Acute oncological emergencies. *Nursing Standard* 2012;27:35-42.
 31. Ahn S, Lee Y-S, Lim KS, et al. Emergency department cancer unit and management of oncologic emergencies: experience in Asan medical center. *Support Care Cancer* 2012;20:2205-10.
 32. Akcay D, Gozum S. Evaluation of the effect of education of chemotherapy side effects and home follow-up on the quality of life in patients with breast cancer given chemotherapy. *The Journal of Breast Health* 2012;8:191-9.
 33. Yamagishi A, Morita T, Miyashita M, et al. Symptom prevalence and longitudinal follow-up in cancer outpatients receiving chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:823-30.
 34. Gultekin M, Boztas G. Turkey cancer statistics. *Public Health Agency of Turkey* 2014;41-3.
 35. Livingston PM, Craike M, Considine J. Unplanned presentations to emergency departments due to chemotherapy induced complication: opportunities for improving service delivery. *Australas Emerg Nurs J* 2011;14:62-8.
 36. Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM, et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. *Oncologist* 2007;12:1019-26.
 37. Jain PN, Parab SY, Thota RS. A prospective, non-interventional study of assessment and treatment adequacy of pain in the emergency department of a tertiary care cancer hospital. *Indian J Palliat Care* 2013;19:152-7.

38. Subası N, Oztek Z. Unmet need in turkey: home care service. TAF Preventive Medicine Bulletin 2006;5:19-31.
39. Cataka B, Kılinc AS, Badilloğlu O, et al. Profile of Elderly Patients Who Use Health Services in their Homes and in-Home Care. J Public Health (Oxf) 2012;10:13-21.
40. Agra Varela Y, Sacristan Rodea A, Pelayo Alvarez M, et al. Relationship between quality of life and various models of home care in terminal oncology patients from a health area of madrid. Rev Esp Salud Publica 2003;77:567-79.
41. Unsar S, Yıldız Findık U, Kurt S, et al. Home Care in Patients with Cancer And Symptom Control. Journal of Firat Health Services 2007;2:89-106.
42. Aydın Bektas H. The Importance of Functional Status in Person with Cancer. Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences 2009;12:54-60.



Protective Effects of Quercetin on Intestinal Damage Caused by Ionizing Radiation

Radyasyona Bağlı İntestinal Hasarda Quercetin'in Koruyucu Etkisi

Özcan Pişkin, Bengü Gülhan Aydın, Yılmaz Baş*, Kemal Karakaya**, Murat Can***, Özlem Elmas****, Mustafa Çağatay Büyükuysal*****

Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Zonguldak, Turkey

*Hitit University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Çorum, Turkey

**Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Zonguldak, Turkey

***Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Zonguldak, Turkey

****Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Zonguldak, Turkey

*****Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Zonguldak, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the protective use of quercetin in a rat model of radiation-induced enteritis and colitis.

Methods: Twenty four adult rats were randomly divided into four groups. Group SHAM was given only physiological saline, group QUER was given quercetin 50 mg/kg for 15 days, group RAD was given only irradiation and group QUER+RAD was given quercetin 50 mg/kg, and then irradiated. Twenty four hours after the exposure to radiation, all rats were euthanized for the evaluation of the ileum and colon morphology and biochemical measurements.

Results: Compared with the SHAM group, the serum malondialdehyde (MDA) level was significantly higher in group RAD ($p=0.004$) and was significantly decreased in group QUER+RAD ($p=0.015$). The MDA levels in the ileum and colon tissues were significantly higher in group RAD ($p=0.004$ and $p=0.002$, respectively), while treatment with quercetin significantly reduced lipid peroxidation in both tissues in group QUER+RAD ($p=0.015$ and $p=0.009$, respectively). Compared with the control group, the serum total antioxidant status (TAS) level was significantly lower in Group RAD ($p=0.002$) and was significantly increased in group QUER+RAD ($p=0.009$). TAS in the ileum and colon tissues were significantly lower in group RAD ($p=0.002$ and $p=0.002$) and were significantly higher in both tissues in group QUER+RAD ($p=0.002$ and $p=0.002$, respectively).

Conclusion: This study confirmed that, in the model of radiation-induced ileitis and colitis in rats, quercetin effectively decreased oxidative stress and inflammatory damage to both ileum and colon tissues.

Keywords: Quercetin, intestine damage, oxidative stress, radiation, rat

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı rat modelinde radyasyona bağlı oluşan enterit ve kolit tedavisinde quercetin'in koruyucu rolünü değerlendirmektir.

Yöntemler: Yirmi dört yetişkin rat randomize olarak dört gruba ayrıldı. Group SHAM'a sadece salin, grup QUER'e 15 gün boyunca 50 mg/kg quercetin, grup RAD'a sadece radyasyon ve grup QUER+RAD'a 15 gün boyunca 50 mg/kg quercetin ardından radyasyon uygulandı. Radyasyon maruziyetinden 24 saat sonra ileum ve kolon morfolojisi ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi için ratlara ötenazi uygulandı.

Bulgular: SHAM grubuyla karşılaştırıldığında, serum malondialdehit (MDA) seviyesi grup RAD'da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,004$) ve grup QUER+RAD'da düşük bulundu ($p=0,015$). İleum ve kolon dokularındaki MDA seviyesi grup RAD'da anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla; $p=0,004$ ve $p=0,002$) idi. Grup QUER+RAD'da ise her iki dokuda azalmış olarak bulundu (sırasıyla; $p=0,015$ ve $p=0,009$). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman, serum total antioksidan kapasite (TAK) seviyesi grup RAD'da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p=0,002$) ve grup QUER+RAD'da ise yüksek bulundu ($p=0,009$). İleum ve kolon dokularındaki TAK seviyesi grup RAD'da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük iken (sırasıyla; $p=0,002$ ve $p=0,002$), grup QUER+RAD'da ise her iki dokuda da anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,002$ ve $p=0,002$).

Sonuç: Bu çalışma, ratlarda oluşturulan radyasyona bağlı ileit ve kolit modelinde quercetin'in, hem ileum hem de kolon dokularına oksidatif stres ve enflamatuvar hasarı etkili bir şekilde azalttığını doğrulamıştır.

Anahtar Sözcükler: Quercetin, intestinal hasar, oksidatif stres, radyasyon, rat

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Özcan Pişkin

Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Zonguldak, Turkey

Phone: +90 505 456 24 49 E-mail: drozcanp@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3538-0317

Received/Geliş Tarihi: 16 May 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 24 August 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Radiotherapy (RT) has an important place in the treatment of abdominopelvic cancers (1). The most important reason for limiting the RT dosage is that, during RT, normal tissues are exposed to radiation along with the cancerous tissues (2,3). After the bone marrow, the gastrointestinal system (GIS) is the region most sensitive to the effects of radiation because of its rapid mitotic activity and, following RT, radiation-induced enteritis and/or colitis generally occur (4,5). During radiation exposure, inflammatory cells are activated, causing mucosal damage. Several studies have shown that, in the pathology associated with RT, there is crypt cell destruction along the GIS tract, a decrease in the number and size of villous structures, and an increase in ulcerative and necrotic areas (6-8).

Although the mechanism behind the above phenomena is not yet fully understood, reactive oxygen species that emerge in the mitochondria during radiation are thought to be harmful to proteins, lipids, and nucleic acids (6,9). In previous studies, chemical agents and oral nutritional supplements were used to reduce these complications associated with RT (1,3,7,10,11).

In vitro studies have shown flavonoids to have anti-inflammatory and anti-oxidant properties in a wide range of biological and pharmacological systems (12,13). Animal experimental studies have shown that the anti-inflammatory effects of flavonoids are mediated through the inhibition of reactive oxygen or nitrogen compounds (14). Flavonoids may also show anti-inflammatory effects by inhibiting pro-inflammatory activities of enzymes such as cyclooxygenase, lipoxygenase, and inducible nitric oxide synthase (14).

Quercetin is a potent anti-oxidant and anti-inflammatory flavonoid, which is found abundantly in onions, broccoli, apples, grapes, wine, tea, and leafy green vegetables (15). It shows anti-ulcerative, anti-hypertensive, anti-depressant, and anti-inflammatory properties with effects on various cellular pathways (16). In addition to platelet aggregation inhibition, it also shows protective effects against oxidative damage and cytotoxicity (17). The aim of this study was to evaluate the protective use of quercetin in a rat model of radiation-induced enteritis and colitis.

Methods

Chemicals

Quercetin was purchased from Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, USA).

Animals and Experimental Protocol

Approval for this study was granted by the Animal Experiments Local Ethics Committee of Zonguldak (Turkey)

Bülent Ecevit University Faculty of Medicine (2016-41-06/10). All procedures conformed with international guidelines on the care and use of experimental animals.

In total, 24 adult male Wistar albino rats, each weighing 300–350 g, were divided randomly into four groups. The rats were obtained from the Bülent Ecevit University Experimental Animals Research Unit. All were fed with standard rat pellets and housed in temperature- and humidity-controlled ($23\pm 1^\circ\text{C}$ and 55% relative humidity) rooms that were lit on a 12/12-h light/dark basis until the day of the experiment.

Group SHAM was given only physiological saline (PS) (no RT; $n=6$), group QUER was given quercetin at 50 mg/kg body weight (BW) daily in distilled water and 0.25 mL of PS for 15 days (no RT; $n=6$), group RAD was given only radiation (RT; $n=6$), and group QUER+RAD was given quercetin at 50 mg/kg BW daily in distilled water and 0.25 mL of PS for 15 days and then irradiated (RT+QUER; $n=6$). At the end of 15 days, the animals in groups RAD and QUER+RAD were exposed to a dose of 10 Gy to the abdominopelvic region. All rats were decapitated 24 h after exposure to radiation.

Irradiation

The experimental model of anaesthetised rats for irradiation was used, as described by Gultekin et al. (18). The animals in groups RAD and QUER+RAD were anaesthetised with an intraperitoneal injection of 100 mg/kg ketamine, then four rats in the prone position were administered a single non-lethal dose of 10 Gy using a 6-MV linear accelerator at a dose rate of ~ 1 Gy/min with the source axis distance (SAD) technique and a 1.0-cm bolus material on the surface. A computed tomography simulation of a rat was performed with 1-mm slices, and a dose calculation was performed with the Eclipse treatment planning system (version 8.9; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). The animals were returned to their home cages following irradiation. Control animals were anaesthetised but not exposed to radiation. All irradiations were performed between 08:00 and 09:30 A.M.

Chemical Analysis

Tissue samples were cut into small pieces and then homogenised in phosphate-buffered saline (pH 7.4) using a glass-Teflon homogeniser (Ultra Turrax IKA T18 Basic) for 2 min at 5.000 rpm. The homogenate was then centrifuged (5.000 g, 15 min). The supernatant was used for the analysis. Serum and tissue levels of total antioxidant status (TAS) and malondialdehyde (MDA) were measured using a colorimetric method with a TAS and MDA kit (Oxford Biomedical Research, Oxford, USA) in accordance with the manufacturer's protocol.

Histopathology

Histological examinations of the samples collected from the colon and ileum were conducted using a modified version of the method described by Odabasi et al. (5) and Howarth et al. (19). Microscopic assessment of each specimen was performed to determine the mucosal, submucosal, and muscularis externa thickness in the ileum and colon. Using a $\times 100$ eyepiece micrometer, measurements were taken of the mucosal, submucosal, and muscularis externa thicknesses at 20 representative sites.

Histopathology of the Ileum

For the examination of the ileum in the four groups, thicknesses of the submucosa, muscularis externa, and mucosa were measured. Then, the ileum and colon histopathology was graded with a modified version of the technique described by Howarth et al. (19) and the severity of the damage was determined using the damage severity score (DSS). The four groups were examined in terms of 12 parameters, defined as villus tip erosion, severity of neutrophil leukocyte reaction in the lamina propria, severity of eosinophil reaction in the lamina propria, severity of nuclear changes, severity of fibrinoid changes in the vascular wall, severity of changes in fibroblasts in the mucosa, severity of brush border damage, severity of lymphocyte reaction, villus tip fusion, mitosis, crypt abscess, blood vessel or lymphatic dilation, and ulcer form. Each criterion was scored from 0 to 3 (0=normal, 1=mild damage, 2=moderate damage, 3=severe damage) in each area for a maximum of 36 points.

Histopathology of the Colon

As in the ileum, the submucosa, muscularis externa, and mucosal thicknesses were measured for the colon. Colon histopathology was graded using the same method and the severity of damage was determined using the DSS (19). The four groups were examined in terms of 11 parameters, defined as colon surface epithelial erosion, severity of neutrophil leukocyte reaction in the lamina propria, severity of eosinophil reaction in the lamina

propria, severity of nuclear changes, severity of fibrinoid changes in the vascular wall, severity of changes in fibroblasts in the mucosa, severity of lymphocyte reaction, mitosis, crypt abscess, blood vessel or lymphatic dilation, and ulcer form. Each area was scored with a maximum of 33 points.

Statistical Analysis

All analyses were performed with the "R" software (version 3.3.2). Descriptive statistics were stated as mean \pm standard deviation, median, minimum, and maximum values for continuous variables. Conformity to a normal distribution was assessed with the Shapiro-Wilk test. Differences between the four groups were evaluated with ANOVA and the Kruskal-Wallis test. Tukey and Bonferroni-corrected Mann-Whitney U tests were used as post hoc tests for ANOVA and the Kruskal-Wallis test, respectively. For all statistical comparisons, a value of p less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results

The results of the biochemical assessments of peroxidation and anti-oxidant capacity parameters are shown in Tables 1 and 2.

Biochemical Parameters

MDA is associated with lipid peroxidation. Compared with the SHAM group, the serum MDA level was significantly higher in group RAD ($p=0.004$) and was significantly decreased in group QUER+RAD ($p=0.015$) (Table 1). The MDA levels in the ileum and colon tissues were significantly higher in group RAD ($p=0.004$ and $p=0.002$, respectively) (Table 1) (Figure 1), while treatment with quercetin significantly reduced lipid peroxidation in both tissues in group QUER+RAD ($p=0.015$ and $p=0.009$, respectively) (Table 1) (Figure 1).

TAS activity indicates anti-oxidant capacity. Compared with the control group, the serum TAS level was significantly lower in group RAD ($p=0.002$) and was significantly increased in group QUER+RAD ($p=0.009$) (Table 2). TAS levels in the ileum and colon tissues were

Table 1. Malondialdehyde levels of experimental groups

	Ileum (nmol/g wet tissue)	Colon (nmol/g wet tissue)	Plasma (μ mol/L)
Group SHAM	77.15 (27.60-85.70) ^a	40.85 (14.30-56.50) ^a	3.51 (3.10-5.32) ^{a,b}
Group QUER	96.10 (32.20-125.0) ^d	56.05 (43.10-85.70) ^c	4.36 (3.10-6.10) ^c
Group RAD	145.3 (85.0-90.0) ^{a,e}	104.75 (70.1-140.0) ^{a,c,e}	6.83 (4.23-8.37) ^{a,c,e}
Group QUER+RAD	65.05 (42.1-134.0) ^{d,e}	63.5 (26.2-166.8) ^e	5.19 (3.50-5.41) ^{b,e}
p value	0.022	0.005	0.011

QUER: Quercetin, RAD: Radiation
 Values are reported as median (minimum and maximum value), (n=6)
^{a,b,c,d,e}: Statistically significant with Bonferroni corrected Mann-Whitney U test

significantly lower in group RAD ($p=0.002$ and $p=0.002$, respectively) (Table 2) (Figure 1) and were significantly higher in both tissues in group QUER+RAD ($p=0.002$ and $p=0.002$, respectively) (Table 2) (Figure 1).

Histopathological Analysis

The ileum and colon tissues were normal in group SHAM and damaged, to varying degrees, in the other groups. No ulcers or crypt abscesses were observed in any group. There was no capillary or lymphatic dilatation and no mitotic figure was determined in any animal in any of the groups.

Thus, ileum damage was scored from a maximum of 24 points on eight criteria and colon damage from a maximum of 21 on seven criteria. The ileum damage scores were calculated as 3.25 ± 2.21 in the SHAM group, 19.20 ± 2.26 in the RAD group, 6.90 ± 1.68 in the QUER group, and 11.05 ± 3.01 in the QUER+RAD group. A statistically significant difference was found between the SHAM group and the RAD group ($p<0.001$) and between

the RAD group and the QUER+RAD group ($p<0.001$), (Table 3).

The colon damage scores were calculated as 1.70 ± 1.17 in the SHAM group, 11.75 ± 2.14 in the RAD group, 5.05 ± 1.39 in the QUER group, and 7.02 ± 4.34 in the QUER+RAD group. A statistically significant difference was found between the SHAM group and the RAD group ($p<0.001$) and between the RAD group and the QUER+RAD group ($p=0.003$) (Table 3).

Histopathological Analysis of the Ileum

Histological changes in the ileum are shown in Figure 2. Statistically significant differences were observed among the four groups with respect to mucosal, submucosal, and muscularis externa thickness values ($p<0.001$). Between the SHAM group and the RAD group, a statistically significant difference was found in submucosal thickness and the muscularis externa thickness ($p<0.05$), but there was no statistically significant difference in mucosal thickness ($p>0.05$). Between the RAD group and the QUER+RAD group, a statistically significant difference was found in submucosal thickness ($p<0.05$), but there was no statistically significant difference in muscularis externa thickness or the mucosal thickness ($p>0.05$).

A statistically significant difference was observed in regard to the brush border, villus tip erosion, villus fusion, nuclear changes, fibrinoid changes in the vascular wall, and proliferation in the fibroblasts between the groups ($p<0.001$), between the SHAM and RAD groups ($p<0.001$), and between the RAD and QUER+RAD groups ($p<0.001$).

A statistically significant difference was observed with respect to lymphocytes in the lamina propria in the ileum, polymorphonuclear leukocytes, and eosinophil reaction between the groups ($p<0.001$), between the SHAM and RAD groups ($p<0.001$), and between the RAD and QUER+RAD groups ($p<0.001$).

Histopathological Analysis of the Colon

Histological changes in the colon are shown in Figure 3. A statistically significant difference was found between the four groups in terms of mucosal, submucosal, and

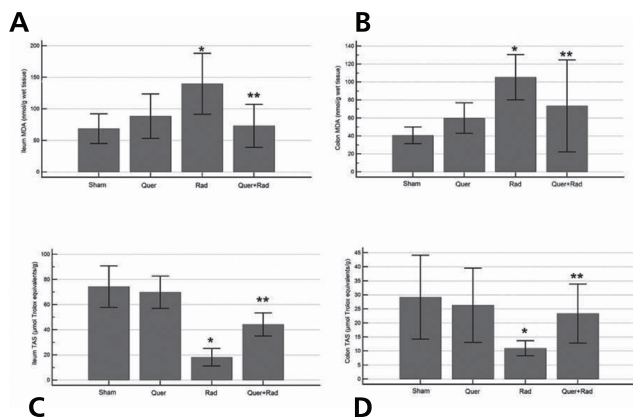


Figure 1. Levels of ileum tissue malondialdehyde (A), colon tissue malondialdehyde (B), ileum tissue total antioxidant status (C) and colon tissue total antioxidant status (D) in group's (n=6). Statistically significant with Bonferonni corrected Mann-Whitney U test

* $p<0.05$ as compared to group SHAM, ** $p<0.05$ as compared to group RAD

MDA: Malondialdehyde, TAS: Total antioxidant status

Table 2. Total antioxidant status levels of experimental groups

	Ileum ($\mu\text{mol trolox equivalents/g}$)	Colon ($\mu\text{mol trolox equivalents/g}$)	Plasma ($\text{mmol/L trolox equivalent}$)
Group SHAM	73.45 (51.90-98.20) ^{a,b}	26.15 (14.3-56.5) ^a	0.384 (0.370-0.402) ^{a,b}
Group QUER	71.80 (49.0-85.0) ^{c,d}	21.75 (16.80-50.70) ^c	0.377 (0.354-0.402) ^c
Group RAD	17.80 (10.10-27.70) ^{a,c,e}	11.30 (6.80-14.10) ^{a,c,e}	0.332 (0.318-0.350) ^{a,c,e}
Group QUER+RAD	45.4 (30.20-56.30) ^{b,d,e}	19.45 (17.60-43.60) ^e	0.355 (0.341-0.384) ^{b,e}
p value	<0.001	0.003	0.001

QUER: Quercetin, RAD: Radiation

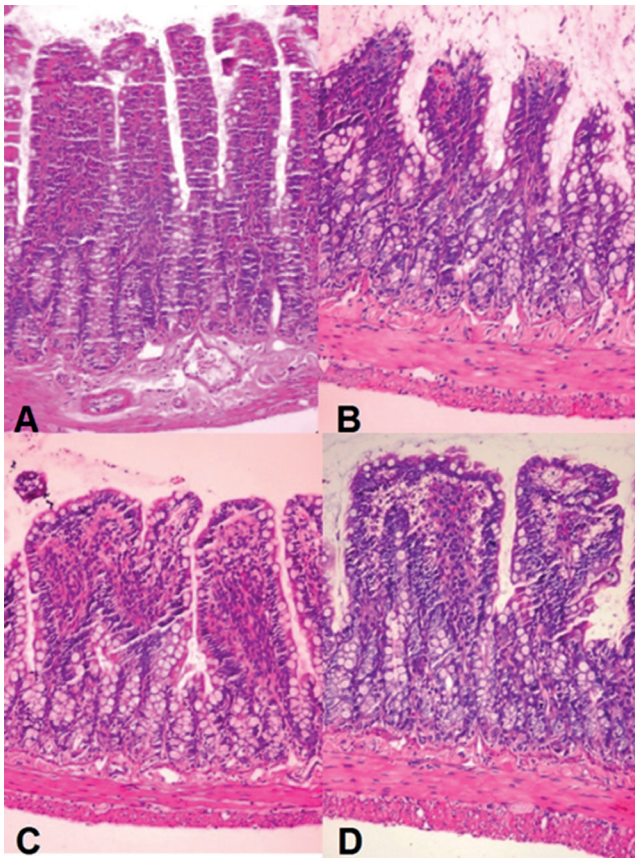
Values are reported as median (minimum and maximum value), (n=6)

^{a,b,c,d,e}: Statistically significant with Bonferonni corrected Mann-Whitney U test

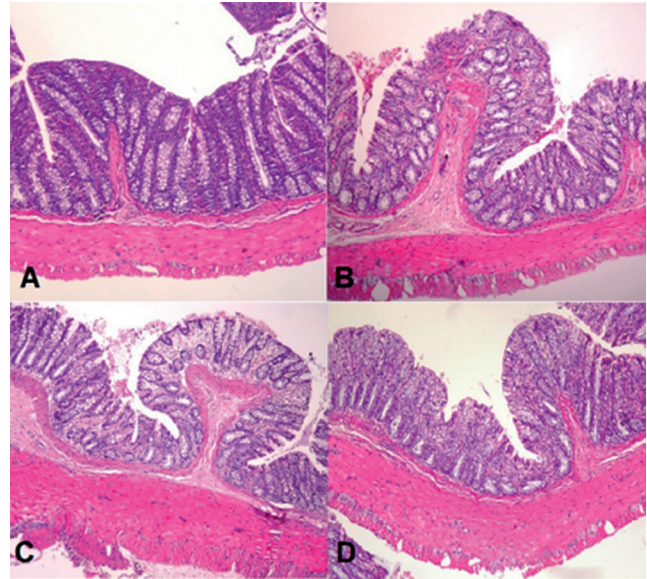
Table 3. Damage severity scores of both ileum and colon tissues

	Ileum	Colon
Group SHAM	3.25±2.22 ^{a,b,c}	1.70±1.17 ^{a,b,c}
Group QUER	6.90±1.68 ^{a,d,e}	5.05±1.39 ^{a,d,e}
Group RAD	19.20±2.26 ^{b,d,f}	11.75±2.14 ^{b,d,f}
Group QUER+RAD	11.05±3.01 ^{c,e,f}	9.60±2.47 ^{c,e,f}
p value	<0.001	<0.001

QUER: Quercetin, RAD: Radiation
 Values are reported as mean ± standard deviation, (n=20)
^{a,b,c,d,e,f}: Statistically significant with Bonferonni corrected Mann-Whitney U test

**Figure 2.** Histopathological examinations of hematoxylin and stain-stained rat tissue: Ileum (x200). A) group SHAM, B) group RAD, C) group QUER and D) group QUER+RAD

muscularis externa thickness values ($p < 0.001$). Between the SHAM group and the RAD group, a statistically significant difference was found in submucosal thickness, muscularis propria thickness, and mucosal thickness ($p < 0.05$). Between the RAD group and the QUER+RAD group, a statistically significant difference was found in submucosal thickness ($p < 0.05$), but there was no statistically significant difference in muscularis propria thickness or mucosal thickness ($p > 0.05$).

**Figure 3.** Histopathological examinations of hematoxylin and stain-stained rat tissue: Colon (x200). A) group SHAM, B) group RAD, C) group QUER and D) group QUER+RAD

A statistically significant difference was observed in terms of surface epithelial erosion, nuclear changes, fibrinoid changes in the vascular wall, and proliferation in the fibroblasts between the groups ($p < 0.001$), between the SHAM and RAD groups ($p < 0.001$), and between the RAD and QUER+RAD groups ($p < 0.001$).

A statistically significant difference was observed with regard to lymphocytes in the lamina propria in the colon, polymorphonuclear leukocytes, and eosinophil reactions between the groups ($p < 0.001$), between the SHAM and RAD groups ($p < 0.001$), and between the RAD and QUER+RAD groups ($p < 0.001$).

Discussion

In this study, significant changes were observed in serum MDA and TAS levels in RT-induced ileum and colon tissues of irradiated rats. The normalisation of elevated tissue and serum MDA levels and the decreased TAS levels following RT may indicate that quercetin improved RT-induced damage in the colon and ileum tissues in rats by reversing the RT-induced lipid peroxidation and antioxidant capacity.

In the treatment of malignancies, RT, chemotherapy, and surgery together have been the most commonly applied methods and have been used with success for 120 years (20). In GIS, urological, and gynaecological malignancies, RT is usually applied to the abdominal and pelvic regions. Upon exposure to radiation in these areas, inflammatory cells are activated and, as a result, there is mucosal damage, destruction of crypt cells, a decrease in the number and size of villous structures, and an increase

in ulcerative and necrotic areas (6-8). The most important mechanism in the emergence of this damage is an increase in free radicals associated with RT. Oxygen-free radicals cause lipid peroxidation in plasma and organelle membranes, causing an increase in MDA.

By measuring levels of MDA, which is an end-product of lipid peroxidation, an indirect estimation of lipid peroxidation can be made. This measurement is valuable because lipid peroxidation reflects cell death directly (21). During oxidative stress, which is created in association with RT, the anti-oxidant capacity is affected (22). In the current study, MDA and TAS measurements were performed in the ileum and colon tissues and in serum to estimate oxidative stress associated with RT in the ileum and colon tissues.

Several methods have been established, ranging from surgical tests to medical treatments, to reduce or prevent the formation of GIS pathologies caused by RT (23). One of these methods is the use of anti-oxidants. The hypothesis of the present study was that quercetin, as a flavonoid with anti-oxidant effects, could improve the adverse effects of irradiation. In the current study, when the ileum and colon tissue MDA and TAS values and the serum MDA and TAS values were examined, a statistically significant difference was observed between the SHAM group and the groups subjected to RT; this was evaluated as an effect on RT-induced oxidative stress. Furthermore, a statistically significant difference was observed in both the ileum and the colon tissue MDA and TAS values and the serum MDA and TAS values after RT in the rats administered quercetin pre-treatment.

These results were evaluated as an increasing anti-oxidant effect of quercetin and inhibiting the effects of lipid peroxidation. In several experimental animal models, it has been shown that quercetin has protective effects against tissue damage (24-28). Ozyurt et al. (26) reported that quercetin could provide protection for the kidneys and bladder in radiation-induced toxicity in an animal model. Similarly, in an experimental colitis model, Joo et al. (27) reported that quercetin could ameliorate inflammatory responses by reducing oxidative stress and neutrophil activation.

There is a negative effect on the lives of ~50% of patients receiving pelvic RT because of GIS symptoms (23). This negative effect on quality of life is of a moderate to severe level in 20%-40% of patients, depending on the type of tumour (23,29). In the current study, the DSS was used to assess the severity of the damage created in the ileum and the colon. The DSS described by Howarth et al. (19) in the jejunum and ileum was modified for this purpose. For the DSS calculation, 12 parameters were evaluated for the ileum and 11 parameters for the colon. However, at the end of the study, no ulcers, crypt

abscesses, capillary or lymphatic dilation, or mitotic figures were seen in any of the ileum or colon samples in any of the four groups, thus, the DSS calculation included eight histopathological parameters for the ileum and seven for the colon. When the calculated DSSs were examined, there was greater damage in both the ileum and the colon in the rats subjected to RT compared with the SHAM group. In the rats administered quercetin pre-treatment, the RT-induced damage in both ileum and colon tissue was reduced. These findings support the study hypothesis and demonstrate that quercetin reduced and/or could delay morphological tissue damage.

When tissue histopathology was examined in the rats subjected to radiation, no statistically significant change was observed in ileum mucosal thickness or in colon submucosal, muscularis propria, or mucosal thickness, compared with those in the SHAM group. This was thought to be due to the early-stage pathological changes resulting after exposure of the ileum and colon tissue to a single dose of radiation. It was thought that the reason for these changes could have been hyperplasia in the ileum villi and fibroplasia forming in the wall layers with oedema in the colon lamina propria.

In the ileum and colon samples of all four groups, no ulcers, structural changes in crypts, or crypt abscesses were observed. There was no capillary or lymphatic dilatation and no mitotic figure was seen in any group. These results were considered to be due to the radiation regime that was used. A single dose of 10 Gy of radiation was applied to the rats using a 6-MV linear accelerator at a dose rate of ~1 Gy/min with the SAD technique and a 1.0-cm bolus material on the surface. The total radiation dose applied to the related area of patients receiving RT is the most important factor in the emergence of early- and late-stage findings of GIS damage (30). Other factors in GIS damage include fraction size and the frequency of radiation application (20).

Study Limitations

In a study by Shukla et al. (31), patients receiving RT between 8:00 and 10:00 A.M. were compared with those receiving RT between 6:00 and 8:00 P.M. It was reported that, in the morning patient group, there were a greater number of cases and more severe diarrhoea. In the current study, the rats were subjected to RT between 8:00 and 9:30 A.M. and because of the weight control of the rats included in the study, diarrhoea was not determined. This was a significant limitation of the study. However, because the RT applied in the study was a single dose and the study was terminated 24 h after the application of RT, it is not considered to have changed the results.

Conclusion

The results of this study confirmed that, in the model of radiation-induced ileitis and colitis in rats, quercetin effectively decreased oxidative stress and inflammatory damage to both ileum and colon tissues.

Ethics

Ethics Committee Approval: Approval for this study was granted by the Animal Experiments Local Ethics Committee of Zonguldak (Turkey) Bülent Ecevit University Faculty of Medicine (2016-41-06/10).

Informed Consent: Informed Consent was not obtained since the study includes animals only.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ö.P., B.G.A. K.K. Concept: Ö.P., K.K. Design: Ö.P., B.G.A. K.K. Data Collection or Processing: Y.B., M.C., Ö.E. Analysis or Interpretation: Ö.P., M.Ç.B. Literature Search: Ö.P., B.G.A. Writing: Ö.P., B.G.A.

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

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

References

- Guney Y, Hicsonmez A, Uluoglu C, et al. Melatonin prevents inflammation and oxidative stress caused by abdominopelvic and total body irradiation of rat small intestine. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:1305-14.
- Seal M, Naito Y, Barreto R, Lorenzetti A, Safran P, Marotta F. Experimental radiotherapy-induced enteritis: a probiotic interventional study. *J Dig Dis* 2007;8:143-7.
- Ki Y, Kim W. The effect of probiotics for preventing radiation-induced morphological changes in intestinal mucosa of rats. *J Korean Med Sci* 2014;29:1372-8.
- Bismar MM, Sinicrope FA. Radiation enteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:361-5.
- Odabasi M, Gokdemir S, Muftuoglu T, Aktekin A, Saglam A, Aker F. Prophylactic and therapeutic effects of oral budesonide for acute radiation-induced enteritis and colitis in rats. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:940-6.
- Cagin YF, Parlakpınar H, Polat A, et al. The protective effects of apocynin on ionizing radiation-induced intestinal damage in rats. *Drug Dev Ind Pharm* 2016;42:317-24.
- Erbil Y, Dibekoglu C, Turkoglu U, et al. Nitric oxide and radiation enteritis. *Eur J Surg* 1998;164:863-8.
- Becciolini A, Balzi M, Fabbria D, Potten CS. The effects of irradiation at different times of the day on rat intestinal goblet cells. *Cell Prolif* 1997;30:161-70.
- Akpolat M, Gulle K, Topcu-Tarladacalisir Y, et al. Protection by L-carnitine against radiation-induced ileal mucosal injury in the rat: pattern of oxidative stress, apoptosis and cytokines. *Int J Radiat Biol* 2013;89:732-40.
- Carroll MP, Zera RT, Roberts JC, et al. Efficacy of radioprotective agents in preventing small and large bowel radiation injury. *Dis Colon Rectum* 1995;38:716-22.
- Srinivasan V, Weiss JF, Kumar S. Radioprotection by misoprostol (PGE1 methyl analog) in combination with vitamin E, selenomethionine and WR-3689794. *Adv Exp Med Biol* 1997;400B:791-7.
- Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest* 2001;107:135-42.
- Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, et al. Flavonoids: prospective drug candidates. *Mini Rev Med Chem* 2008;8:1429-40.
- Gomes A, Couto D, Alves A, et al. Trihydroxyflavones with antioxidant and anti-inflammatory efficacy. *Biofactors* 2012;38:378-86.
- Pan MH, Lai CS, Ho CT. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food Funct* 2010;1:15-31.
- Dodda D, Chhajed R, Mishra J. Protective effect of quercetin against acetic acid induced inflammatory bowel disease (IBD) like symptoms in rats: possible morphological and biochemical alterations. *Pharmacol Rep* 2014;66:169-73.
- Ishige K, Schubert D, Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radic Biol Med* 2001;30:433-46.
- Gultekin FA, Bakkal BH, Guven B, et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on radiation-induced organ damage in rats. *J Radiat Res* 2013;54:36-44.
- Howarth GS, Fraser R, Frisby CL, Schirmer MB, Yeoh EK. Effects of insulin-like growth factor-I administration on radiation enteritis in rats. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1118-24.
- Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:70-83.
- Vrncic OB, Radivojevic SD, Jovanovic MD, Djukic SM, Teodorovic LC, Simonovic ST. Oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer: early effects of radioiodine therapy. *Indian J Biochem Biophys* 2014;51:223-9.
- Khalil Arjmandi M, Moslemi D, Sadati Zarrini A, et al. Pre and post radiotherapy serum oxidant/antioxidant status in breast cancer patients: Impact of age, BMI and clinical stage of the disease. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016;21:141-8.
- Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2014;5:15-29.
- Liu C-M, Zheng Y-L, Lu J, Zhang Z-F, et al. Quercetin protects rat liver against lead-induced oxidative stress and apoptosis. *Environ Toxicol Pharmacol* 2010;29:158-66.
- Abdel-Raheem IT, Abdel-Ghany AA, Mohamed GA. Protective effect of quercetin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Biol Pharm Bull* 2009;32:61-7.

26. Ozyurt H, Cevik O, Ozgen Z, et al. Quercetin protects radiation-induced DNA damage and apoptosis in kidney and bladder tissues of rats. *Free Radic Res* 2014;48:1247-55.
27. Joo M, Kim HS, Kwon TH, et al. Anti-inflammatory Effects of Flavonoids on TNBS-induced Colitis of Rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 2015;19:43-50.
28. Guazelli CFS, Fattori V, Colombo BB, et al. Quercetin-loaded microcapsules ameliorate experimental colitis in mice by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms. *J Nat Prod* 2013;76:200-8.
29. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007;8:1007-17.
30. Letschert JG, Lebesque JV, de Boer RW, Hart AA, Bartelink H. Dose-volume correlation in radiation-related late small-bowel complications: a clinical study. *Radiother Oncol* 1990;18:307-20.
31. Shukla P, Gupta D, Bisht SS, et al. Circadian variation in radiation-induced intestinal mucositis in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2010;116:2031-5.



The Relationship Between ¹⁴C Urea Breath Test Results and Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios

¹⁴C Üre Nefes Testi Sonuçları ile Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranları Arasındaki İlişki

© Ertan Şahin, © Umut Elboğa

Gaziantep University Hospital, Clinic of Nuclear Medicine, Gaziantep, Turkey

Abstract

Aim: Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) are used as inflammatory markers in several diseases. However, there are little data regarding the diagnostic ability of NLR and PLR in *Helicobacter pylori*. We aimed to assess the association between the ¹⁴C urea breath test (¹⁴C-UBT) results and NLR and PLR in *H. pylori* diagnosis.

Methods: Results of 89 patients were retrospectively analysed in this study. According to the ¹⁴C-UBT results, patients were divided into two groups: *H. pylori* (+) and *H. pylori* (-) (control group). Haematological parameters, including hemoglobine, white blood cell (WBC) count, neutrophil count, lymphocyte count, NLR, platelet count, and PLR were compared between the two groups.

Results: The mean total WBC count, neutrophil count, NLR and PLR in *H. pylori* (+) patients were significantly higher than in the control group (p<0.001 for all these parameters). In the receiver operating characteristic curve analysis, the cut-off value for NLR and PLR for the presence of *H. pylori* was calculated as ≥ 2.39 [sensitivity: 67.3%, specificity: 79.4%, area under the curve (AUC): 0.747 (0.637-0.856), p<0.0001] and ≥ 133.3 [sensitivity: 61.8%, specificity: 55.9%, AUC: 0.572 (0.447-0.697), p<0.05], respectively.

Conclusion: The present study shows that NLR and PLR are associated with *H. pylori* positivity based on ¹⁴C-UBT, and they can be used as an additional biomarker for supporting the ¹⁴C-UBT results.

Keywords: ¹⁴C urea breath test, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio

Öz

Amaç: Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR), çeşitli hastalıklarda enflamatuvar bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Buna karşın, *Helicobacter pylori* tanısında NLR ve PLR'nin kullanılabilirliği ile ilgili çok az veri vardır. Bu çalışmada *H. pylori* tanısında ¹⁴C üre nefes testi (¹⁴C-UBT) sonuçları ile NLR ve PLR arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Retrospektif olarak toplam 89 hastanın sonuçları incelendi. ¹⁴C-UBT sonuçlarına göre, hastalar *H. pylori* (+) ve *H. pylori* (-) olarak iki gruba ayrıldı. İki grup; hemoglobin, beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, NLR, trombosit sayısı ve PLR'yi içeren hematolojik parametreler yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: *H. pylori* (+) hastalarda; toplam WBC sayısı, nötrofil sayısı, NLR ve PLR, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (tüm bu parametreler için; p<0,001). Alıcı işletim karakteristiği eğrisi analizinde, *H. pylori* varlığı için NLR ve PLR eşik değerleri sırasıyla, $\geq 2,39$ [duyarlılık: %67,3; özgüllük: %79,4; eğri altında kalan alan (AUC): 0,747 (0,637-0,856) p<0,0001] ve $\geq 133,3$ [duyarlılık: %61,8; özgüllük: %55,9; AUC: 0,572 (0,447-0,697); p<0,05] olarak hesaplandı.

Sonuç: Bu çalışma, *H. pylori* pozitifliği ile NLR ve PLR'nin ilişkili olduğunu ve ¹⁴C-UBT sonuçlarını desteklemek için bunların ek bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: ¹⁴C üre nefes testi, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ertan Şahin
Gaziantep University Hospital, Clinic of Nuclear Medicine, Gaziantep, Turkey
Phone: +90 506 564 24 95 E-mail: er_ahin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3053-9133
Received/Geliş Tarihi: 22 June 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 13 October 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Helicobacter pylori is a bacterium which is common throughout the world. It plays a role in the pathogenesis of some upper gastrointestinal diseases, such as gastritis, peptic ulcer disease (PUD), gastric cancer (GC) and MALT lymphoma. *H. pylori* is more frequent and acquired at an earlier age in developing countries compared with developed countries (1).

Accurate detection of *H. pylori* is very important for the treatment of *H. pylori* infection. If it is not treated, infection persists and can result in chronic inflammation in the gastric mucosa, which may lead to the development of pathological conditions including PUD and GC (2,3).

Nowadays, several noninvasive-invasive diagnostic methods are used for the detection of *H. pylori*. ¹⁴C urea breath test (¹⁴C-UBT) has been used as a noninvasive method for the diagnosis of *H. pylori*. In this test, gastric urease activity is detected by measuring isotopic CO₂ excretion in breath after oral administration of ¹⁴C-urea.

There are various recommendations for the best diagnostic testing for *H. pylori* by related institutions and study groups, but the choice of these diagnostic methods usually depends on clinical circumstances (4,5). On the other hand, these diagnostic methods have advantages and limitations over each other.

Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), obtained by dividing neutrophil count by lymphocyte count, is a novel laboratory marker to determine systemic inflammation and it is being measured routinely in peripheral blood (6).

In recent years, numerous clinical studies have revealed that there was an association between NLR and several chronic diseases such as diabetes, hypertension, atherogenesis, and other inflammatory disorders. Many studies suggest that NLR may be diagnostically useful for various systemic diseases (7,8). Also, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) is suggested to be a recent hematological parameter indicating the inflammatory and prothrombotic state.

However, there are only a few studies about the relationship between *H. pylori* and NLR in the literature. To our knowledge, there is not any study about the relationship between *H. pylori* and PLR. Therefore, we aimed to investigate the association between ¹⁴C-UBT results and NLR, PLR and the other haematological parameters in *H. pylori* diagnosis.

Methods

Study Population and Design

In our study, we retrospectively evaluated records of 89 patients (55 females, 34 males) with dyspepsia who were admitted to the gastroenterology outpatient clinic

and then referred to the nuclear medicine department at a university hospital for ¹⁴C-UBT.

Exclusion criteria were pregnancy, age <18 years, gastrointestinal disease, surgery to the gastrointestinal tract, comorbidities such as diabetes mellitus, hepatic, renal and cardiovascular diseases (CVDs), abnormal thyroid function tests, previous history of local or systemic infection, acute-chronic inflammatory or autoimmune disease, use of any medication such as corticosteroids for inflammatory condition and hematologic malignancy, use of proton pump inhibitors (PPIs), histamine H2 receptor antagonists, antibiotics or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the past three months.

According to the ¹⁴C-UBT results, the patients were divided into two groups: *H. pylori*-positive [*H. pylori* (+)], *H. pylori*-negative [*H. pylori* (-)]. Patients with *H. pylori* (-) results were considered as control group. We compared the haematological parameters, including hemoglobine (Hb), total white blood cell (WBC), neutrophil, lymphocyte, platelet counts, NLR and PLR values, between the groups.

Evaluation of *Helicobacter pylori* infection

H. pylori infection was diagnosed using the ¹⁴C-UBT (Heliprobe® System, Kibion, Uppsala, Sweden) in all patients. ¹⁴C-UBT was performed after an overnight fast and at least two months without antibiotics, PPIs, histamine H2 receptor or NSAIDs therapy. Capsules containing 37 kBq (1 µCi) ¹⁴C with urea/citric acid (Helicap) were swallowed by the patients with 25 mL of water. Breath samples of patients were collected with a special dry cartridge system (Heliprobe BreathCard) at 10 min. The Heliprobe BreathCard was inserted into a Geiger-Muller counter (Heliprobe analyzer) and activity counted for 250 s. Test results were specified both as counts per minute (cpm) and as grade (0: not infected, cpm <25; 1: equivocal, cpm 25–50; 2: infected, cpm >50).

Peripheral Blood Sampling and Analysis

Five millilitres of peripheral venous blood were collected from each patient in ethylenediaminetetraacetic acid-containing and gel Vacutainer tubes. Complete blood count (CBC) was examined by an automated hematology analyzer system (ABX Pentra DF 120, Horiba Medical, United Kingdom) in our center.

The total WBC count, neutrophil count, lymphocyte count, platelet count and Hb values were recorded. The NLR was calculated by dividing the absolute neutrophil count by the absolute lymphocyte count. Similarly, PLR was calculated by dividing the absolute platelet count by the absolute lymphocyte count.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS statistical software package, version 18.0 (SPSS Inc.,

Chicago, IL, USA). Continuous data were expressed as mean ± standard deviation, and categorical data were reported as percentages. The Student's t-test was used to compare continuous parametric variables. The chi-square test was used to compare distributions of categorical variables. The cut-off values for NLR and PLR for the prediction of *H. pylori* (+) and their respective sensitivity and specificity values were estimated using receiving operating characteristic (ROC) curve analysis. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 89 patients with a mean age of 47.1±12.4 years (range: 19-69,) were included in the study. Fifty five (61.8%) patients were female and 34 (38.2%) were male.

The number of *H. pylori* (+) and control group patients was 52 (58.4%) and 37 (41.6%), respectively. The mean age of the patients in the *H. pylori* (+) and control groups was 46.4±13.1 years and 47.8±11.8 years, respectively. The *H. pylori* (+) group consisted of 30 female and 22 male patients while there were 25 female and 12 male patients in the control group. There was no statistically significant difference in age and gender between the two groups (p>0.05).

We compared haematological parameters i.e. Hb, WBC count, neutrophil count, lymphocyte count, NLR, platelet count and PLR between the groups. The mean total WBC count, neutrophil count, NLR and PLR in *H. pylori* (+) patients were significantly higher than in the control group (p<0.001, p<0.001, p<0.001 and p=0.032, respectively). No significant difference was noted in lymphocyte counts between the groups (p>0.05).

In addition, there was no significant difference in other haematological parameters (Hb and platelet count) between the groups (p>0.05 for all compared parameters).

Baseline clinical and laboratory parameters and demographic characteristics of patients are summarized in Table 1.

Additionally, ROC curve analysis was used to determine the optimum cut-off levels of the NLR and PLR in association with *H. pylori* positivity.

In the ROC curve analysis, an NLR level cutoff point of more than 2.39 predicted the presence of *H. pylori* with a sensitivity of 67.3% and specificity of 79.4% [ROC area under curve: 0.747, 95% confidence interval (CI): 0.637-0.856, p<0.0001; Figure 1].

In the ROC curve analysis, a PLR level cutoff point of more than 133.3 predicted the presence of *H. pylori* with a sensitivity of 61.8% and specificity of 55.9% (ROC area under curve: 0.572, 95% CI: 0.447-0.697, p<0.05; Figure 1).

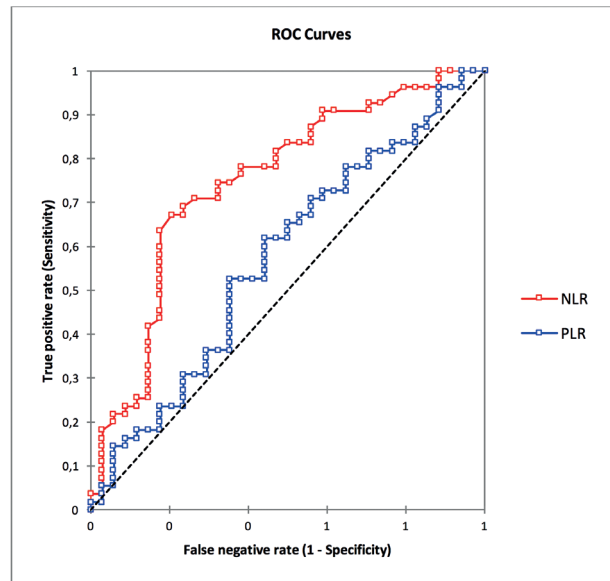


Figure 1. The receiver-operating characteristic curve analysis of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio for predicting *Helicobacter pylori* positivity
ROC: Receiver-operating characteristic, NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio, PLR: Platelet/lymphocyte ratio

Table 1. Baseline clinical and laboratory parameters and demographic characteristics of patients				
	<i>Helicobacter pylori</i> (+) (n=52)	<i>Helicobacter pylori</i> (-) (n=37)	p value	All (n=89)
Age (mean-SD), years	46.4±13.1	47.8±11.8	p>0.05	47.1±12.4
Gender (male/female)	22/30	12/25	p>0.05	34/55
Hb (g/dL) (mean-SD)	13.82±1.05	14.13±0.93	p>0.05	14.08±0.98
WBC (/mm ³) (mean-SD)	6757±1120	6039±839	p<0.05	6483±1075
Neutrophil (/mm ³) (mean-SD)	4269±883	3407±576	p<0.05	3905±884
Lymphocyte (/mm ³) (mean-SD)	1591±306	1671±285	p>0.05	1622±299
NLR (mean-SD)	2.72±0.48	2.05±0.23	p<0.05	2.47±0.52
Platelet (/mm ³) (mean-SD)	228063±43409	213867±38881	p>0.05	222640±42087
PLR (mean-SD)	148.3±39.9	132.4±37.2	p<0.05	142.3±39.5

Hb: Hemoglobin, WBC: White blood cell, NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio, PLR: Platelet/lymphocyte ratio, SD: Standart deviation

Discussion

We know that the components of complete CBC, such as WBC count, neutrophil, lymphocyte, NLR, platelet and PLR, can be used as a predictor in many diseases related with inflammatory reactions. Especially NLR and PLR are novel prognostic and inflammatory markers in patients with cancer as well as in those with inflammatory diseases and CVDs. These markers are inexpensive, simple and relatively effective tools for the diagnosis and for predicting the prognosis of several diseases.

Lymphocytopenia is a common finding of chronic inflammation. The reasons for this situation are increased lymphocyte apoptosis and a shift towards increasing neutrophils and decreasing lymphocytes in the leukocyte production of bone marrow. Lymphocytes represent a more convenient immune response, while neutrophils cause a destructive inflammatory reaction (7). Recently, numerous epidemiological and clinical studies have shown an association between leukocyte counts and several diseases, and they suggest that peripheral leukocyte counts and NLR may be diagnostically useful (8).

As far as is known, *H. pylori* leads to accumulation of neutrophils and lymphocytes in the gastric mucosa, and causes local chronic inflammation if not eradicated. This local inflammation may initiate a systematic response in the host. *H. pylori* is suggested to be associated with low-grade inflammation (9). Proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor, interleukin (IL)-1 and IL-6, stimulate the generation of leukocytes from bone marrow stem cells (10). In their study, Romero-Adrian et al. (11) reported an increase in the production of these cytokines in *H. pylori*-infected persons.

In our study, NLR was calculated and evaluated in both groups, and a higher WBC count, neutrophil count and NLR were observed in the *H. pylori* (+) group compared to that in the control group.

These results are consistent with the literature and indicate that there is an increase in neutrophil count, there is no significant change in lymphocyte count. As mentioned in the literature, the reason for this situation may be the increase in the expression of IL-17A that has been shown to increase neutrophil counts via induction of granulocyte colony stimulating factor, in *H. pylori*-infected persons (12-14).

Several studies have demonstrated the relationship between *H. pylori* and systemic diseases. The relevant researches have shown that *H. pylori* induces systemic inflammation and adversely affects absorption of nutrients, so that increasing the risk of several diseases such as CVD, stroke, anemia, glaucoma, Alzheimer's disease, rosacea, eczema, chronic hives, diabetes, thyroid disease, and idiopathic thrombocytopenic purpura (15-

20). As mentioned before, the variation of WBC subtypes may be seen frequently in these diseases. For this reason, the records of the patients included in our study were examined carefully and those identified as having these diseases were excluded. On the other hand, Proctor et al. (21) stated that absolute counts of neutrophil and lymphocyte might change with various physiological, pathological and physical conditions, but NLR is not affected by these factors. In agreement with this study, we also think that NLR values were more valuable for the prediction of *H. pylori* infection; although the mean total WBC count, neutrophil count and NLR were found to be significantly higher in the *H. pylori* (+) patients. However, there are few studies on the subject in the literature; the relationship between NLR and *H. pylori* still need to be investigated with further studies.

Similarly, PLR is a recent hematological parameter indicating the inflammatory and prothrombotic state. Recently in numerous studies (22-26), PLR is suggested to be a novel prothrombotic and inflammatory marker in some heart diseases and cancers, however, the relationship between PLR and *H. pylori* has not been investigated. To the best of our knowledge, this is the first study investigating PLR in *H. pylori* disease. In the present study, PLR was calculated and assessed in both groups, and it was found that PLR was significantly higher in the *H. pylori* (+) group than in the control group. These results show that PLR values may also lead the way to *H. pylori* diagnosis as NLR, but further studies are needed.

Besides the diagnostic value of NLR and PLR, numerous recent studies (22-26) have demonstrated that they were markers of prognosis in several diseases.

In the light of our results and related prior studies, we assume that it is more convenient to use PLR and NLR values together for *H. pylori*, instead of using them separately.

Currently, there is not a known cut-off value for NLR and PLR for predicting clinical diagnosis or outcomes in a variety of diseases. Some studies show that a high threshold of NLR is found in cancer patients. We found that the cut-off value for NLR for predicting *H. pylori* was lower than in cancer-related studies. The reason for this situation can be considered that the cancer-related systemic inflammatory response is associated with alternation in circulating WBCs, specifically with the presence of neutrophilia with a relative lymphocytopenia (27).

As a result, it can be suggested that NLR and PLR can not be used as a single marker for the diagnosis of *H. pylori*; but they might be used to predict the *H. pylori* positivity, since they are cheap, simple and routinely used tests in daily clinical practice.

Study Limitations

Our study has some limitations. These can be listed as follows: i) the study was a retrospective analysis which was the main limitation, ii) the number of patients in the study and control groups was small, iii) single blood sampling values were used rather than follow-up values, iv) the patient follow-up data were absent after the eradication therapy, v) we did not check responses to the therapy and variation of this haematological parameters over time vi) and, we did not compare the findings with other inflammatory markers.

Conclusion

NLR and PLR are inexpensive, simple and, a novel prognostic and inflammatory markers for the diagnosis and prognosis of several diseases. Therefore, we evaluated NLR and PLR values for *H. pylori* in this study. We found that NLR and PLR were significantly increased in *H. pylori* (+) patients based on ¹⁴C-UBT. We suggest that NLR and PLR can be used as an additional biomarker for supporting the ¹⁴C-UBT results.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.Ş. Concept: E.Ş. Design: E.Ş. Data Collection or Processing: E.Ş., U.E. Analysis or Interpretation: E.Ş. Literature Search: E.Ş., U.E. Writing: E.Ş.

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

- Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:33-9.
- Portal-Celhay C, Perez-Perez GI. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:305-14.
- Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134:306-23.
- Basset C, Holton J, Ricci C, et al. Review article: diagnosis and treatment of *Helicobacter*: a 2002 updated review. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:89-97.
- Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003;8:13-20.
- Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;26:5:2.
- Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;86:449-51.
- Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008;395:27-31.
- Jackson L, Britton J, Lewis SA, et al. A population-based epidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection and its association with systemic inflammation. *Helicobacter* 2009;14:108-13.
- Hawley TS, Burns BF, Hawley RG. Leukocytosis in mice following long-term reconstitution with genetically-modified bone marrow cells constitutively expressing interleukin 1 alpha or interleukin 6. *Leuk Res* 1991;15:659-73.
- Romero-Adrian TB, Leal-Montiel J, Monsalve-Castillo F, et al. *Helicobacter pylori*: bacterial factors and the role of cytokines in the immune response. *Curr Microbiol* 2010;60:143-55.
- von Vietinghoff S, Ley K. IL-17A controls IL-17F production and maintains blood neutrophil counts in mice. *J Immunol* 2009;183:865-73.
- Jafarzadeh A, Mirzaee V, Ahmad-Beygi H, Nemati M, Rezayati MT. Association of the CagA status of *Helicobacter pylori* and serum levels of interleukin (IL)-17 and IL-23 in duodenal ulcer patients. *J Dig Dis* 2009;10:107-12.
- Kimang'a A, Revathi G, Kariuki S, et al. IL-17A and IL-17F gene expression is strongly induced in the mucosa of *H. pylori*-infected subjects from Kenya and Germany. *Scand J Immunol* 2010;72:522-8.
- Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:328-33.
- Ersoy O, Ersoy R, Yayar O, Demirci H, Tatlican S. *H. pylori* infection in patients with Behcet's disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:2983-5.
- Ben Mahmoud L, Ghazzi H, Hakim A, et al. *Helicobacter pylori* associated with chronic urticaria. *J Infect Dev Ctries* 2011;5:596-8.
- Neri S, Ierna D, D'Amico RA, Giarratano G, Leotta C. *Helicobacter pylori* and prurigo nodularis. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2269-72.
- Onsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. Impact of *Helicobacter pylori* infection on severity of psoriasis and response to treatment. *Eur J Dermatol* 2012;22:117-20.
- El-Khalawany M, Mahmoud A, Mosbeh AS, A B D Alsalam F, Ghonaim N, Abou-Bakr A. Role of *Helicobacter pylori* in common rosacea subtypes: a genotypic comparative study of Egyptian patients. *J Dermatol* 2012;39:989-95.
- Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012;107:695-9.

22. Hudzik B, Szkodzinski J, Gorol J, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a marker of poor prognosis in patients with diabetes mellitus and ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med* 2015;9:199-207.
23. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglues M, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2014;114:972-8.
24. Jiang R, Zou X, Hu W, et al. The elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma patients. *Tumour Biol* 2015;36:7775-87.
25. Xia W, Ke Q, Wang Y, et al. Predictive value of pre-transplant platelet to lymphocyte ratio for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *World J Surg Oncol* 2015;13:60.
26. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2014;110:2524-30.
27. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammationbased neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:218-30.



A Retrospective Evaluation of Outcomes of Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis

Hemodiyaliz Amaçlı Oluşturulan Arteriyovenöz Fistüllerin Akıbetinin Retrospektif Değerlendirilmesi

✉ Mazlum Şahin, ✉ Burcu Bıçakhan, ✉ İbrahim Akkoç*

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

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

Abstract

Aim: Chronic renal failure patients require arteriovenous fistulas (AVFs) for hemodialysis purposes. The AVF should be open for a long time and should be easy to access. The aim of our study was to present our experience in AVF patients, to evaluate the complications and success rate.

Methods: Medical records of 145 consecutive patients, in whom 160 AVF operations were performed between September 2014 and January 2017 for hemodialysis, were reviewed retrospectively. The non-dominant arm was preferred for surgery. AVF surgeries were assessed according to location, complication, and availability.

Results: The mean age of the patients (90 males and 55 females) was 61.8±6.7 years. In six-month follow-up, the patency rate was 90% and the complication rate was 14.4%. Fistula thrombosis was the most common complication.

Conclusion: The main purpose of AVFs is to be open for a long time and to provide sufficient flow. We believe that successful localization and preoperative evaluation will yield successful results.

Keywords: Arteriovenous fistula, hemodialysis, complication

Öz

Amaç: Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalar hemodiyaliz amaçlı arteriyovenöz fistüllere (AVF) gereksinim duyarlar. AVF uzun süreli açık kalabilmeli ve erişimi kolay olmalıdır. Çalışmamızın amacı AVF oluşturulan hastalarımızdaki deneyimlerimizi sunmak, komplikasyonları ve başarı oranını değerlendirmektir.

Yöntemler: Eylül 2014 ile Ocak 2017 tarihleri arasında hemodiyaliz amaçlı 160 AVF ameliyatı yapılan ardışık 145 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Dominant olmayan koldan AVF yapıldı. AVF'ler lokalizasyon, komplikasyon, kullanılabilirliğine göre değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların (90 erkek ve 55 kadın) ortalama yaşı 61,8±6,7 yıldı. Altı aylık takiplerde açıklık oranı %90, komplikasyon oranı %14,4 olarak saptandı. Fistül trombozu en sık rastlanılan komplikasyon olarak görüldü.

Sonuç: AVF'lerde temel amaç uzun süre açık kalabilmesi ve yeterli akımı sağlamasıdır. Doğru lokalizasyon ve preoperatif değerlendirme ile başarılı sonuçlar elde edileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Arteriyovenöz fistül, hemodiyaliz, komplikasyon

Introduction

Transplantation in renal failure is the permanent solution. However, many of these patients undergo hemodialysis because of the limited number of donors and due to the fact that peritoneal dialysis is restricted because of poor patient hygiene. Hence, creation of arteriovenous fistula (AVF), which can be used for a longer time, for the purpose of hemodialysis is required (1). Functioning

of AVFs with less problem increases the duration of hemodialysis treatment in patients. Although AVFs, which were first recommended in 1966 by Brescia et al. (2), has been modified by various technical developments until today, the target has always been the same; i.e., providing a vascular access with high flow, being easy to cannulate and having low complication rate, by arterializing the superficial vein.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mazlum Şahin
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Cardiovascular Surgery, İstanbul, Turkey

Phone: +90 534 619 43 74 E-mail: mzlmsn@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9630-6634

Received/Geliş Tarihi: 19 June 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 23 August 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Brescia and Cimino recommended creating an AVF between the radial artery and cephalic vein at the level of the wrist. Today, this classical method is still being performed frequently under the name of “Brescia-Cimino method” (3). The purpose of our study was to evaluate the results and complications of AVF operations performed in our clinic.

Methods

Medical records of 145 consecutive patients, in whom 160 AVFs were created between September 2014 and January 2017 in the Cardiovascular Surgery Clinic at Haseki Training and Research Hospital, were retrospectively evaluated. Ethical committee approval was not obtained because our study was retrospective. Synthetic graft was not used and fistula was not created in the lower extremities in these patients. A strict attention was paid to preserve the extremity that would undergo AVF surgery and not to use this extremity for any intervention or injection during 10 days prior to the operation. Primarily, the non-dominant arm and distal part of the extremity were preferred. The snuffbox region was not used in these patients.

The procedure was performed after routine measurement of the venous and arterial diameters of the extremities by arterial and venous Doppler ultrasonography. While identifying the regions in order to create a fistula, the regions, for which a central catheter was previously placed or multiple venous interventions were performed previously, were avoided.

AVF was performed with 7/0 polypropylene suture and under local anesthesia. Systemic anticoagulation was performed with heparin at a dose of 100 U/kg before clamping the artery and the vein. The length of arteriotomy and venotomy was 5 mm in the wrist and 3 mm in the antecubital area. In patients with a small venous diameter, the veins were mechanically dilated prior to anastomosis with physiological saline solution infused through 18 G branule by clamping the vein. Thrill felt over the vein after the procedure was considered an adequate procedure (Figure 1).

Antiplatelet or anticoagulant agent was not given to the patients after the procedure. Follow-up was performed at scheduled control visits one week, month, and six month after the procedure.

Surgical Technique

Patients with suitable anatomical sites and vessels were operated under local anesthesia in the operating room following surgical site preparation and covering. For the forearm, generally longitudinal, and for the antecubital region, a longitudinal incision was applied. The veins were identified; vein angulation and swelling

were prevented and the anastomosis was approximated as planned. A venous longitudinal venotomy of 1-2 mm length was performed for the planned anastomosis; 100 U/kg heparin was administered slowly first, then pressurized with 10 mL saline using plastic cannula. After confirming venous compliance, the appropriate artery was removed and a longitudinal arteriotomy was performed. Anastomosis was performed side by side with continuous technique with a 7/05 prolene suture. The diameter of the anastomosis was determined not to exceed about 2 times the vein diameter but to be at least 6 mm. The distal part of the vein was ligated and the hooks were released. The surgery was terminated when full filling, pulsation and vibration were detected.

Statistical Analysis

Data analyses were performed using the GraphPad InStat version 3.1a, (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and categorical variables were expressed as frequency and percentage.

Results

Of the 145 patients, who underwent AVF surgery between September 2014 and January 2017, 90 (62.07%)



Figure 1. A radiocephalic arteriovenous fistula

were male and 55 (37.93%) were female. The mean age of the patients was 61.8±6.7 years (range, 19-93 years). Fifteen patients underwent surgery for the second time. All AVF surgeries (n=160) were performed in the upper extremities. The mean follow-up period was six months.

Of the 160 AVF surgeries, 98 AVFs involved the cephalic vein and radial artery, 49 AVFs cephalic vein and brachial artery, and 13 AVFs involved the basilic vein and brachial artery (Table 1).

Several complications occurred in 21 (13.12%) cases. These complications were thrombosis in 15 (9.37%) cases, bleeding in 3 (1.81%), hematoma in 1 (0.62%), and hand ischemia due to steal syndrome in 2 (1.25%) cases (Table 2).

No infection or aneurysm occurred. The patency rate of AVFs was 95% at the end of the 1st week and 90.62% at the end of the 6th month.

Fifteen patients were re-operated due to thrombosis. Thrombectomy was performed first, however, a new AVF was created in the patients in whom success could not be achieved.

Localization	n (%)
Radiocephalic	98 (61.25)
Brachiocephalic	49 (30.62)
Brachiobasilic	13 (8.12)
Total	160 (100)

Complications	n (%)
Thrombosis	15 (9.37)
Bleeding	3 (1.81)
Hand ischemia	2 (1.25)
Hematoma	1 (0.62)
Total	21 (13.12)

Discussion

An AVF is preferred as the first choice to achieve hemodialysis treatment which improves the quality of life in patients with chronic renal failure (4). Age of the patient, accompanying diseases, and vascular status should be assessed to determine the type of the AVF. An increase in the number of diabetics among patients requiring hemodialysis poses a challenge for nephrologists and vascular surgeons (3). Atherosclerosis together with increased oxidative stress is more widespread and serious in patients with diabetes mellitus (DM) (4-6). Of the

patients included in the present study, 43 (46.7%) patients had concomitant DM.

To determine the type of AVF in patients with chronic renal failure, primarily the non-dominant arm and the most distal part is preferred. The proximal area of the arm should be preserved as much as possible to perform a new AVF in the future (6). The choice of anastomosis technique depends on the status, location, structure, and lumen thickness of the vessels and on the surgeon's technique. Anastomosis technique can be side-to-side, end-to-side, or end-to-end in AVF-native patients. Using a synthetic graft may be another option in AVF surgery. The aim of all these several surgical techniques is to provide a functioning, efficient, and a long-lasting AVF. In the present study, we preferred mostly side-to-side or end-to-side anastomosis technique in AVF involving the wrist (radiocephalic or Brescia-Cimino) and antecubital fossa (brachial artery to cephalic vein).

The factors leading to high patency rate in the present study were as follows: attentive performance during surgical procedure and precise dissection as well as removal of the tissues around the vascular structures that might cause obstruction (5), performing regular and full-thickness suturing by paying attention to the intima not to be cleaved, and routine preoperative evaluation of the venous structures by Doppler ultrasonography. Doppler ultrasonography was performed to evaluate the venous and arterial diameters (should be at least 2.5 mm and 2.0 mm, respectively) and the absence of intraluminal thrombus.

Some previous studies have determined that the rate of early obstruction is higher in fistulas created at the snuffbox region than in those created at the wrist or a bit proximally to the wrist level (7). In the present study, none of the AVFs was created at the snuffbox region. However, successful AVFs can be created at the anatomical snuffbox (radial fossa) in case distal aspects of the cephalic vein and radial artery are convenient.

High venous pressure unfavorably influences the patency of AVF. The primary cause of this high pressure in the veins is stenosis secondary to previous venous interventions. The rate of subclavian vein stenosis due to central venous catheterization has been reported to be 20%-40% (8). For this reason, in the present study, the regions that were previously exposed to central venous catheterization or venous interventions were not primarily preferred.

Early complications after AVF surgeries include thrombosis, hematoma, hemorrhage, and infection, whereas local complications, such as thrombosis, extremity edema, and extremity ischemia due to arterial steal syndrome, graft infection, aneurysm and pseudoaneurysm

or systemic complications, such as heart failure due to high fistula flow, can be observed as late complications (9).

AVF thrombosis is the most frequent complication of AVFs both in the early and late phases (9.4%-38%) (5). The main causes of early thrombosis include technical failure in anastomosis, using small-diameter vascular structures exposed to pathological alterations due to surgical intervention and renal insufficiency, hypotension, hemoconcentration, increased thrombocyte activation, and compression due to hematoma caused by previous intervention. In the present study, thrombosis developed in 15 (9.37%) cases.

Many studies have demonstrated superior patency of the autogenous fistulas over polytetrafluoroethylene (PTFE) or biological grafts. Huber et al. (10) compared autogenous fistulas with those created using PTFE graft and found a significantly higher patency rate in autogenous fistulas. On the other hand, the risk of developing infection ranges from 0% to 6% in autogenous fistulas (11). In the present study, none of the patients developed infection; PTFE graft or biological graft was not used in any patient in this study.

Ischemic changes progressing to necrosis may occur in the extremities after AVF surgeries. In the present study, two (1.25%) patients, in whom AVF was created between the brachial artery and the cephalic vein, developed hand ischemia due to steal syndrome. In these two patients, AVF was closed and then re-created in the other extremity.

Study Limitations

There are some limitations in our work. First of all, our study was retrospective and the sample included relatively few patients. Finally, the present study has analyzed only short-term outcomes.

Conclusion

Although there are various methods used to facilitate hemodialysis procedure, AVF surgery remains to be the most commonly used one. We assume that functioning of AVFs for a long-time depends on the patient's vascular structure being convenient, choosing the appropriate anastomosis technique, and eliminating unfavorable iatrogenic effects while using the AVF.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

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

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. Albers FJ. Causes of hemodialysis access failure. *Adv Ren Replace Ther* 1994;1:107-18.
2. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966;275:1089-92.
3. Chiti E, Ercolini L, Mancini G, et al. Arteriovenous fistulas for hemodialysis: transposition of the cephalic veins, a personal experience. *Minerva Urol Nefrol* 1999;51:211-5.
4. Jenkins AM, Buist TA, Glover SD. Medium-term follow-up of forty autogenous vein and forty polytetrafluoroethylene (Gore-Tex) grafts for vascular access. *Surgery* 1980;88:667-72.
5. Akbaş H, Kanko M, Tekinalp H, Bülbül S, Alp M. Hemodializ amaçlı arteriyovenöz fistüllerin retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2000;8:638-40.
6. Simoni G, Bonalumi U, Civalleri D, Decian F, Bartoli FG. End-to-end arteriovenous fistula for chronic haemodialysis: 11 years' experience. *Cardiovasc Surg* 1994;2:63-6.
7. Demirkılıç U, Kuralay E, Yılmaz AT. Snuffbox bölgesinde farklı anastomoz teknikleri ile yapılan arteriyovenöz fistüllerin karşılaştırılması. *Damar Cer Derg* 1997;6:24-30.
8. Taşdemir K, Kahraman C, Ünlü İ. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda oluşturulan arteriyovenöz fistüller için uygulanan cerrahi teknikler ve sonuçları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2009;18:10-4.
9. Konner K, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, Port FK. Tailoring the initial vascular access for dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:329-38.
10. Huber TS, Carter JW, Carter RL, Seeger JM. Patency of autogenous and polytetrafluoroethylene upper extremity arteriovenous hemodialysis accesses: a systematic review. *J Vasc Surg* 2003;38:1005-11.
11. Gökşin İ, Baltalarlı A, Önem G, et al. T: Arteriyovenöz fistül operasyonları. Erken ve geç dönemde revizyon gerektiren komplikasyonlar. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;12:180-3.



Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Sayısı Abdominal Aort Anevrizması Olan Hastalarda Trombüs Varlığı ile İlişkili midir?

Are Mean Platelet Volume and Platelet Count Associated with Presence of Thrombus in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm?

© Mehmet Toptaş, © Gündüz Durmuş*, © İbrahim Akkoç, © Semi Öztürk*, © Mazlum Şahin**, © Erdal Belen*, © Mehmet Mustafa Can*

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

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

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

Öz

Amaç: Ortalama trombosit hacmi (OTH) platelet fonksiyonlarının bir göstergesi olup enflamasyon ve trombüs kaskadı ile ilişkilidir. Çalışmamızda infrarenal abdominal aort anevrizması (İAAA) olan hastalarda, anevrizma içinde trombüs olanlar ve olmayanlar arasında trombosit sayısı ve OTH değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çapraz kesitsel dizayna sahip çalışmamızın popülasyonu prospektif ardışık olarak İAAA saptanan 76 hastadan oluşmaktadır. Hastalar anevrizmanın içinde trombüs olup olmamasına göre iki gruba ayrıştırılarak klinik ve laboratuvar değerler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: İAAA olan hastaların 27'sinde (%35,5) anevrizma içinde trombüs mevcutken 49'unda (%64,5) trombüs saptanmadı. İki grup arasında demografik özellikler, semptomlar, ek hastalıklar ve laboratuvar bulguları açısından fark saptanmadı. Anevrizma içinde trombüs olan ve olmayan İAAA hastalarında OTH değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (9,30±1,0 vs. 9,84±1,4; p=0,09).

Sonuç: Anevrizma içinde trombüs olan ve olmayan İAAA hasta grupları arasında trombosit sayısı ve OTH değerleri arasında fark saptanmadı. Trombotik ve nontrombotik İAAA hastalarında protrombotik durumu anlamak için daha fazla sayıda belirtecin birlikte değerlendirilmesi daha uygun olabilir.

Anahtar Sözcükler: Anevrizma, ortalama trombosit hacmi, trombosit, trombüs

Abstract

Aim: Mean platelet volume (MPV) is an indicator of platelet activation and is associated with inflammation and thrombus cascade. In this study, we aimed to compare platelet count and MPV levels in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm (IAAA) with and without thrombosis in the aneurysm.

Methods: In this cross sectional study, we included 76 consecutive patients who were diagnosed with IAAA. The patients were divided into two groups according to the presence or absence of thrombus in the aneurysm and, clinical and laboratory values were compared.

Results: Twenty-seven (35.5%) patients with IAAA had thrombus and 49 (64.5%) did not have thrombus. There was no statistically significant difference in demographic characteristics, symptoms, additional diseases and laboratory findings between the groups. There was also no significant difference in MPV values between patients with and without thrombus in aneurysm (9.30±1.0 vs. 9.84±1.4; p=0.09).

Conclusion: There was no difference in platelet count and MPV values between patients with and without thrombus in aneurysm. It may be more appropriate to evaluate a larger number of markers together to identify the prothrombotic state in thrombotic and nonthrombotic IAAA patients.

Keywords: Aneurysm, mean platelet volume, thrombocyte, thrombus

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Erdal Belen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 591 50 24 E-posta: belenerdal@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1634-1750

Geliş Tarihi/Received: 06 Mayıs 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30 Mayıs 2017

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

İnfrarenal abdominal aort anevrizması (İAAA), aortun renal arter seviyesi altı herhangi bir segmentinin kişinin yaşı ve vücut yüzeyine göre olması gereken transvers çapının en az iki katına çıkması ile kendini gösteren irreversibl, progresif ve dejeneratif bir hastalıktır (1). Günümüzde diğer kardiyovasküler hastalıklara benzer şekilde sıklığı giderek artan ve yaşam kalitesini etkileyen ve zamanında tıbbi müdahalede bulunulmadığında mortal seyreden bir hastalıktır. İAAA'nın içinde trombüs oluşumu birçok faktöre bağlı olup, mevcut trombüs hem hastalığın prognozunu hem de tedavi seçimini ve cerrahi sonuçlarını etkilemektedir (2-4). Anevrizma içindeki trombüs, hem altındaki aort duvarında proteolitik degredasyonu artırarak hem de duvarın aorttaki kandan aldığı oksijen desteğini azaltmak suretiyle aort anevrizmasının en ölümcül komplikasyonu olan rüptür gelişimini hızlandırır (5,6). Bu nedenle trombüs oluşumunu öngörmek önemlidir.

Doku veya vasküler endoteliumda hasar sonrası meydana gelen kanamayı durdurmak trombositlerin primer görevidir (7). Endotel defektlerini kapatmak fizyolojik görevi olsa da, plak disrupsiyonuna cevaben artan platelet aktivasyonunun anevrizmal segmentlerde trombus oluşturması akut miyokard enfarktüsüne benzer bir paradigmadır. Plak progresyon ve dağılımı süreci enflamatuvar ve immün değişikliklerle tetiklenir. Bu değişiklikler yüzey endotelini E-selektin ve P-selektin hücre adezyon molekülleriyle pro-aterotrombotik yüzeye çevirir (8). Plak hasarını takiben, depo granülleri ve adeziv bağlayıcılarının salınımı ile platelet aktivasyonu olur ve takiben platelet agregasyonu olur (9). Aterosklerotik plak dağılımı olurken artmış olan platelet agregasyonu kemik iliğinden daha büyük ve reaktif plateletler salınımını potansiyelize eder (10). Bu yeni salınan plateletlerin artmış aktivasyonu mikrogranüller içindeki tromboksan A2, platelet faktör 4, P-selektin gibi aktif maddelerin artmış konsantrasyonuna ve glikoprotein 2b/3a gibi adeziv reseptörlerin artmış ekspresyonuna bağlıdır (11,12). Ortalama trombosit hacmi (OTH) platelet aktivitesi ve boyutunun bir göstergesi olup platelet aktivasyonunun rolü anevrizmal segmentlerde trombüs oluşumunda önemlidir (13).

Çalışmamızda platelet aktivasyonunun önemli bir belirteci olan platelet sayısı ve yüksek OTH değerlerinin İAAA'lı hastalarda trombüs oluşumunu öngörerek takip ve tedavide uyarıcı bir belirteç olabileceği hipotezi ile İAAA'lı hastalarda anevrizmal segment içinde trombüs olan ve olmayan hastalarda platelet ve OTH değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alınarak (karar

no: 371) ve hastalardan yazılı onam alınarak çalışmaya başlanmıştır. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü'ne başvuran ve İAAA saptanan hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Çapraz kesitsel dizayna sahip çalışmamızda İAAA saptanan hastalar anevrizma kesesi içinde trombüs olan ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Acil servise karın ağrısı, yan ağrısı, açıklanmayan hipotansiyon ile başvuran ve yapılan tetkikler sonrası İAAA tespit edilen 50 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda İAAA varlığını saptamak ya da tanısı net aydınlatılmayan hastalarda İAAA tanısını dışlayabilmek açısından kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapıldı. Hastaların yaşı, başvuru klinikleri, vital bulguları, sigara içme öyküsü, ek hastalıklar, ailede AAA varlığı, bilinen AAA öyküsü, geçirilmiş cerrahiler kaydedildi.

Dışlanma kriterleri ise; hematolojik hastalıklar, anemi, aktif enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklar, romatolojik hastalıklar, kortikosteroid tedavisi alıyor olmak, nonsteroid antiinflamatuvar kullanıyor olmak, sitotoksik ilaç kullanmak, trombolitik tedavi veya glikoprotein 2b/3a inhibitörü uygulanması, tiroid hastalığı, sigara kullanımı, kronik böbrek yetersizliği [estimated glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <60 mL/min/1,73 m²] ve anormal karaciğer fonksiyonları (transaminaz seviyelerinin üst limitin üç katını aşmış olması) ve malignite varlığı olarak belirlendi.

Biyokimyasal Analiz

Tam kan sayımı analizleri merkez laboratuvarında saatlik düzenli aralıklarla kontrolü yapılan ve aylık olarak genel bakımı yapılan aynı cihaz ile yapıldı (LH-780, Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Kan örnekleri sabit miktarda etil diamin tetra asidik asidi içeren standart tüplere alındı. Kan alımını takiben bir saat içinde tam kan sayımı ölçümü yapıldı.

İAAA tespiti için kontrastlı bilgisayarlı tomografi kullanıldı ve ölçümler önerildiği gibi iç duvardan iç duvara şeklinde yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan olarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t-test, sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranların karşılaştırması ki-kare analizi ile yapıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 18.0 versiyon (Statistical Package for the Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam İAAA hasta sayısı 76 olup, bunların 27'sinde (%25,9) anevrizma içinde trombüs varken 49'unda (%64,5) trombüs saptanmadı. İAAA'da trombüs saptanan

hastaların yaş ortalaması 44,6±11 (yaş) olup yedisi (%25,9) kadındı. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve diğer komorbiditelerin varlığı açısından fark saptanmadı (Tablo 1).

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde glukoz, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin değerleri bakımından iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 2). Hematolojik parametreler analiz edildiğinde platelet sayısı [257629,63±93861,2 ($\times 10^6/L$); vs. 222591,84±83901,4 ($\times 10^6/L$), $p=0,099$] ve OTH (9,30±1,0 fL vs 9,84±1,4 fL; $p=0,090$) değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 1. Trombüs olan ve olmayan grupların demografik özellikler, semptomlar ve ek hastalıklar açısından karşılaştırılması

		Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=49)	p
		Ort ± SD	Ort ± SD	
Anevrizma boyutu (mm)		44,6±11,9	51,5±16,0	0,071
Yaş (yıl)		72,4±9,7	74,4±10,2	0,405
		n (%)	n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	20 (74,1)	44 (89,8)	0,101
	Kadın	7 (25,9)	5 (10,2)	-
Semptom	Hassasiyet	1 (4,8)	11 (22,4)	0,272
	Defans	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	Rebound hassasiyet	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	Karın ağrısı	3 (11,1)	16 (32,6)	0,352
	Hiperaktif barsak sesleri	0 (0,0)	2 (4,0)	0,471
	Bulantı	3 (11,1)	14 (28,5)	0,736
	Konstipasyon	0 (0,0)	3 (6,1)	0,364
	Diyare	1 (4,8)	2 (4,0)	0,530
	Hematokezya	0	1 (2,0)	0,619
	Melena	0	2 (4,0)	0,471
Ek hastalık	Hipertansiyon	4 (14,8)	14 (28,5)	0,905
	Diyabet	1 (4,8)	4 (8,1)	0,896
	KOAH	2 (7,4)	9 (18,3)	0,611
	Serebrovasküler olay	0 (0,0)	4 (8,1)	0,535
	Atriyal fibrilasyon	0 (0,0)	8 (16,3)	0,115
	KAH	4 (14,8)	15 (30,6)	0,637

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, KAH: Koroner Arter hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı

Tablo 2. Trombüs olan ve olmayan grupların biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=49)	p
	Ort ± SD	Ort ± SD	
AST (U/L)	42,82±82,4	40,47±77,9	0,776
ALT (U/L)	40,37±101,4	23,37±40,1	0,425
LDH (U/L)	226,19±78,2	311,53±249,4	0,523
HDL (mg/dL)	36,30±11,0	40,85±11,4	0,265
LDL (mg/dL)	108,00±48,7	112,25±53,0	0,818
TG (mg/dL)	132,08±58,2	152,42±92,7	0,699
VLDL (mg/dL)	18,75±1,7	30,26±14,1	0,283
T. Kolesterol (mg/dL)	170,92±61,0	182,33±62,5	0,606
Globülin (g/dL)	3,16±0,5	3,25±0,5	0,676
Albumin (g/dL)	3,44±0,6	3,43±0,7	0,939
Glukoz (mg/dL)	108,57±22,7	128,13±76,0	0,990
PT (saniye)	13,08±2,7	14,97±6,8	0,302
INR	1,09±0,2	1,27±0,6	0,336
aPTT (saniye)	29,67±4,4	30,19±7,2	0,797

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, aPTT: Aktive parsiyel trombin zamanı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, LDH: Laktat dehidrogenaz, TG: Trigliserit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PT: Protrombin zamanı, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

Tablo 3. Trombüs olan ve olmayan grupların hematolojik parametreler açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=49)	p
	Ort ± SD	Ort ± SD	
WBC (mm^{-3})	11368,15±7334,9	9882,24±4714,0	0,591
Nötrofil (mm^{-3})	8759,26±7608,0	7115,31±4507,4	0,602
Lenfosit (mm^{-3})	1704,44±834,0	1864,69±1054,5	0,753
Hemoglobin (g/dL)	12,16±2,4	11,83±2,8	0,620
Hematokrit (%)	37,44±6,8	36,75±8,4	0,714
RBC ($\times 10^6/L$)	4,30±0,6	4,18±0,9	0,539
MCV (fL)	86,87±9,0	89,23±7,3	0,351
Trombosit ($\times 10^6/L$)	257629,63±93861,2	222591,84±83901,4	0,099
MPV (fL)	9,30±1,0	9,84±1,4	0,090
RDW (%)	14,89±1,4	14,90±1,9	0,918
NLR	8,59±13,0	4,96±5,1	0,708
PLR	204,14±163,0	143,67±76,5	0,275

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, RBC: Kırmızı kan hücresi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, OTH: Ortalama trombosit hacmi, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, PLR: Trombosit lenfosit oranı, RDW: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, WBC: Beyaz kan hücresi, fL: Femtolitre

Tartışma

Çalışmamızda İAAA içinde trombüs olan ve olmayan kişiler arasında platelet sayısı ve OTH değerleri açısından fark saptanmadı.

Aterotrombotik durumlarla artmış OTH ilişkisi daha önceki çalışmalarda gözlenmiş olmasına rağmen, bu nedenin mekanizması henüz net olarak açıklanamamıştır (14-16). Olası bir mekanizma olarak akut trombotik durumlarda artmış platelet tüketimine sekonder artmış serum trombopoietin seviyesinin megakaryosit proliferasyonuna yol açması ve kemik iliğinden hemostatik olarak immatür aktif daha büyük plateletlerin salınmasının artmasını sağlaması olarak yorumlanmıştır (17-20). Bu vurguyla ilişkili olarak Senaran ve ark. (21) akut miyokard enfarktüsü hastalarda serum trombopoietin seviyesi ve OTH arasında korelasyon bulmuştur. Akut miyokard enfarktüsü hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış OTH ve serum trombopoietin seviyeleri tespit etmişlerdir. Trombopoezin platelet hacminde önemli bir mekanizma olması yanında, platelet tüketiminde OTH'yi etkilediği ve arttırdığı gösterilmiştir (22). Aterotrombotik hastalıkların bir spektrumunda çalışma yapan Chu ve ark. (23) acil servise akut göğüs ağrısı ile başvuran 282 hastada artmış OTH değerinin Akut Koroner sendromun erken ve bağımsız bir belirteci olacağını bulmuşlardır.

Benzer bir şekilde Yılmaz ve ark. (24) da ST yükselmez miyokard enfarktüsü, unstabil angina ve stabil anginal hastalarda OTH değerleri arasında kademeli bir düşüş gözlemlemişlerdir. Daha da önemlisi Klovaite ve ark. (25) bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış OTH değeri olanlarda miyokard enfarktüsü riskinin %38 daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir. Arteriyel katılık artış indeksi ile ölçülmesi sonucunda damar duvarı sertliği ile OTH arasında ilişki tespit edilmiştir (26). Aterosekleroz ve arteriyel duvarın etkilenmesi ile ilgili birçok çalışmaya rağmen özellikle koroner arter dışındaki vasküler segmentlerde trombüs gelişimi ile OTH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar ilginç sonuçlar vermiştir. Farah ve Samra (27) tarafından yakın zamanda yayınlanan çalışmada trombüse bağlı stroke gelişimi ile MPV arasında yakın ilişki tespit edilmiştir. Buna karşın endoteli yakından ilgilendiren Behçet hastalığında trombüs gelişimi ile OTH arasında ilişki olmadığını Ricart ve ark. (28) saptamışlardır. İtalya'da yürütülen ve 11084 hastanın dahil edildiği popülasyon bazlı çalışmada yüksek OTC değerlerinin trombotik olaylarla ilişkisiz olduğu saptanmıştır (29). Biz çalışmamızda şu ana dek ilk defa olmak üzere İAAA içinde trombüs varlığı ile OTH arasındaki ilişkiyi inceledik ve önceki OTH trombüs ilişkisini inceleyen çalışmalarla benzer şekilde trombüs olan ve olmayan gruplar arasında fark saptamadık. Bunun nedeni oksidatif stres, enflamasyon, immünolojik

süreç ve protrombotik mekanizmalar başta olmak üzere trombüs oluşumunda multifaktöryel patolojik süreçlerin rol alması olabilir. Özellikle ekstrakardiyak vasküler alanlar olmak üzere trombüs oluşum sürecinin izlenmesinde OTH ön plana çıkan bir belirteç olarak göze çarpmamaktadır. Şu ana kadar yapılan ve çoğu Akut Koroner sendrom ile ilişkili çalışmaların neredeyse hepsi trombusa bağlı hastalığın akut fazında yapılmıştır. Buna bağlı olarak akut enflamatuvar ve trombotik fazda trombosit yapımı hızlanarak genç trombositlerin dolaşıma çıkması OTH'nin yüksek olmasının nedeni olabilir. Yani OTH, akut hastalık fazında neden değil sonuç olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Tek merkezli yürütülen rölatif olarak küçük örneklem büyüklüğüne sahip olmasının yanında hasta gruplarının uzun dönem takip sonuçlarının rapor edilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Platelet sayısı ve OTH değerleri bakımından trombüs olan ve olmayan İAAA'lı hastalar arasında farklı saptanmamıştır. Ateroseklerotik anevrizma gelişimi ile trombüs formasyonu benzer patofizyolojik süreçlere sahip olmasına rağmen elde ettiğimiz bu sonuç ilginç olmakla birlikte daha fazla sayıda hasta ve ileri enflamatuvar belirteçler kullanılarak çalışmanın tekrar edilmesi yararlı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 371).

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.T., G.D., İ.A., S.Ö., M.Ş., E.B., M.M.C. Konsept: M.T., E.B., M.M.C. Dizayn: G.D., İ.A., S.Ö., M.Ş. Veri Toplama veya İşleme: G.D., İ.A., S.Ö., M.Ş. Analiz veya Yorumlama: M.T., E.B., M.M.C. Literatür Arama: G.D., İ.A., S.Ö., M.Ş., M.T., E.B., M.M.C. Yazan: M.T., E.B., M.M.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Singh M, Koyfman A, Martinez JP. Abdominal Vascular Catastrophes. Emerg Med Clin North Am 2016;34:327-39.
2. Setacci F, Galzerano G, De Donato G, et al. Abdominal aortic aneurysm. J Cardiovasc Surg (Torino) 2016;57:72-85.

3. Toczek J, Meadows JL, Sadeghi MM. Novel Molecular Imaging Approaches to Abdominal Aortic Aneurysm Risk Stratification. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e003023.
4. Vanhainen A, Mani K, Golledge J. Surrogate Markers of Abdominal Aortic Aneurysm Progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:236-44.
5. Kazi M, Thyberg J, Religa P, et al. Influence of intraluminal thrombus on structural and cellular composition of abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 2003;38:1283-92.
6. Vorp DA, Lee PC, Wang DH, et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg* 2001;34:291-9.
7. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
8. Borissoff JJ, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:1746-60.
9. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002;8:1227-34.
10. Ranjith MP, Divya R, Mehta VK, Krishnan MG, KamalRaj R, Kavishwar A. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *J Clin Pathol* 2009;62:830-3.
11. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148-56.
12. DeFilippis AP, Oloyede OS, Andrikopoulou E, et al. Thromboxane A(2) generation, in the absence of platelet COX-1 activity, in patients with and without atherothrombotic myocardial infarction. *Circ J* 2013;77:2786-92.
13. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-6.
14. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;5:63-9.
15. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284-90.
16. Yang A, Pizzulli L, Luderitz B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thromb Res* 2006;117:371-7.
17. Erhart S, Beer JH, Reinhart WH. Influence of aspirin on platelet count and volume in humans. *Acta Haematol* 1999;101:140-4.
18. Eto K, Kunishima S. Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. *Blood* 2016;127:1234-41.
19. Kaushansky K, Drachman JG. The molecular and cellular biology of thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Oncogene* 2002;21:3359-67.
20. van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:109-23.
21. Senaran H, Ileri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-8.
22. Corash L. The relationship between megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood Cells* 1989;15:81-107.
23. Chu H, Chen WL, Huang CC, et al. Diagnostic performance of mean platelet volume for patients with acute coronary syndrome visiting an emergency department with acute chest pain: the Chinese scenario. *Emerg Med J* 2011;28:569-74.
24. Yılmaz MB, Cihan G, Guray Y, et al. Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26:49-54.
25. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. *J Thromb Haemost* 2011;9:49-56.
26. Panova-Noeva M, Arnold N, Hermanns MI, et al. Mean Platelet Volume and Arterial Stiffness - Clinical Relationship and Common Genetic Variability. *Sci Rep* 2017;7:40229.
27. Farah R, Samra N. Mean platelets volume and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of stroke. *J Clin Lab Anal* 2017.
28. Ricart JM, España F, Navarro S, et al. Mean platelet volume does not seem to relate to thrombosis or posterior uveitis in Behçet's disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;54:51-7.
29. Biino G, Portas L, Murgia F, et al. A population-based study of an Italian genetic isolate reveals that mean platelet volume is not a risk factor for thrombosis. *Thromb Res* 2012;129:8-13.



Postpartum Rahim İçi Araç Takılması: Vajinal ve Sezaryen Doğumlar Arasında Fark Var mıdır?

Postpartum Intrauterine Device Insertion: Is There Any Difference Between Vaginal and Cesarean Births?

Lebriz Hale Aktün, Nilay Karaca*, Yaşam Kemal Akpak**

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

*Medicalpark Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Vajinal ve sezaryen doğum yapan kadınlarda postplasental rahim içi araç (RİA) takılmasının, farkları ve atılmaya etki eden risk faktörlerini saptamak

Yöntemler: Çalışmaya miyadında doğum yapan (38-42 hafta) 142 kadın alındı. Grup 1 planlı elektif sezaryen doğum (n=79), grup 2 vajinal doğum yapanlar (n=63) olarak belirlendi. Plasenta doğumunu takiben 10 dakika içinde RİA uterus fundusuna yerleştirildi. Postpartum 1. hafta, 6. hafta, 6. ay ve 12. ayda muayene edildi. Gruplar arasında klinik karakteristikler değerlendirildi.

Bulgular: Parite ve maternal yaş her iki grupta da benzer olarak bulundu. En az bir vajinal doğum yapan hastaların sayısı grup 2'de grup 1'den fazla idi (p<0,01). RİA atılma oranları her iki grupta da benzer sıklıkta bulundu [grup 1 %9,1 (p>0,05) ve grup 2 %12,3 (p>0,05)]. Her iki grupta da atılmanın yarısından fazlası ilk altı hafta içinde oluştu. Olguların tamamında kümülatif RİA çıkarılma oranı %7,2 olarak bulundu. Çıkarılma oranları her iki grupta da benzerdi (p>0,05). Multiparlarda kümülatif atılma riski takılmadan bir yıl sonra 2,1 kat artmış bulundu (%95 güven aralığı; 1,03-4,37).

Sonuç: Doğum sonrası RİA takılması güvenli ve etkili bir aile planlaması yöntemi olma konusunda ümit verici olabilir. Atılma oranları daha önceki çalışmaların aksine, muhtemelen uygulayıcıların tecrübelerinin artması sonucu daha da azalmıştır. RİA atılmasında doğum şekline göre çok parite en önemli risk faktörünü oluşturur.

Anahtar Sözcükler: Rahim içi araç, postpartum yerleştirme, atılma oranı

Abstract

Aim: To determine the difference between the postplacental insertion of intrauterine device (IUD) in women with vaginal and cesarean delivery.

Methods: This study included 142 women who gave birth between 38 to 42 weeks of pregnancy. Group 1 had elective cesarean delivery (n=79) and, group 2 had vaginal delivery (n=63). IUD was placed in the uterine fundus within 10 minutes of placental delivery. The subjects were examined at the 1st week, 6th week, 6th month, 12th month postpartum. Age, gravida, parity, type of delivery, number of previous vaginal deliveries, and previous IUD use were evaluated.

Results: Parity and maternal age were similar between the groups. The number of patients giving at least one vaginal delivery in group 1 was higher than in group 2 (p<0.01). The rate of IUD expulsion was similar between the groups. IUD expulsion occurred within the first six weeks in more than 50% of patients in both groups. Cumulative IUD removal rate was found to be 7.2%. Removal rates were similar between the groups (p>0.05). There was a 2.1-fold increase (95% confidence interval; 1.03-4.37) in the risk of cumulative withdrawal one year after insertion in multiparous women.

Conclusion: Postpartum IUD insertion may be promising as a safe and effective method of family planning. In spite of the fact that the expulsion rates were higher than in previous studies, the experience of the practitioners probably increased further. Parity is the most important risk factor for IUD expulsion, rather than the way of birth.

Keywords: Intrauterine device, postpartum insertion, expulsion rate

Giriş

Bu çalışmanın amacı vajinal ve sezaryen doğum yapan kadınlarda acil postplasental rahim içi araç (RİA) takılmasını

takiben RİA'nın bir yıllık kümülatif atılma hızları arasındaki farkları ve atılmaya etki eden risk faktörlerini saptamaktır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilay Karaca
Medicalpark Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 772 53 07 E-posta: karacanilay@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5710-4519

Geliş Tarihi/Received: 11 Mayıs 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09 Haziran 2017

Çalışma 25. Avrupa Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi - 15. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

RİA dünyada yaygın olarak kullanılan postpartum uzun etkili reversible ve efektif bir kontrasepsiyon metodudur (1-3). Acil postpartum RİA takılması ise RİA'nın doğumdan sonraki 10 dakika içerisinde yerleştirilmesi olarak tanımlanır. Bu dönemdeki takılma daha az ağrıya neden olduğu için kadınlar tarafından daha iyi tolere edilir (4). Bu nedenle postpartum RİA takılması 1960'lardan beri birçok çalışmada oldukça etkili ve emniyetli görülmüştür (5-7).

Antenatal dönemde aile planlaması eğitimleri diğer dönemlerden daha etkili olmaktadır (8,9). Çünkü kadınlar bu dönemde kontrasepsiyon konularını daha çok gündemlerine alırlar. Laktasyon döneminin koruyuculuk etkisinin bilinmesine rağmen kadınlar özellikle de anne sütünü etkilemeyen yöntemleri tercih etmektedir. Tubal sterilizasyon kadar etkili olan RİA tam da bu tercihe cevap vermektedir. Üstelik RİA'nın en çok bilinen komplikasyonları olan ağrı ve aşırı vajinal kanamanın da yapılan çalışmalarda giderek azaldığı görülmüştür (1,2,7,10). Buna karşın postpartum atılma oranları daha az bilinmektedir (11).

Postplasental RİA uygulamasının kümülatif atılma oranı 12 ay sonra vajinal doğumlarda %13-19, sezaryen doğumlarda %9-14 gibi daha düşük oranlardadır (12,13). Bazı çalışmalarda RİA atılmasındaki risk faktörlerinin vajinal doğum ve parite olduğu gösterilmiştir (14). Postplasental RİA uygulaması uygun bir kontrasepsiyon seçeneği olmasına rağmen atılma ile ilgili risk faktörleri ile ilgili az çalışma bulunmaktadır (13,14). Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde kontrasepsiyon için postplasental RİA tercih eden gebelere vajinal ve sezaryen doğum sonrasında RİA takılmasını takiben RİA'nın bir yıllık kümülatif atılma hızları arasındaki farkları ve atılmaya etki eden risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

Yöntemler

Bu prospektif çalışma 2012-2015 yılları arasında planlandı. İstanbul Medipol Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı (onay no: 10840098-604.01.01-E.6665). Antenatal takibe gelen, tekil gebeliği olan, ektopik gebelik öyküsü olmayan ve doğum sonu RİA taktirmek isteyen 34 hafta gebeliğini tamamlamış toplam 550 gebeye kontraseptif yöntem, uygulama şekli ve çalışma hakkında danışmanlık verildi. Kabul eden 440 gebeye vajinal ve sezaryen doğum sonrasında plasenta alındıktan sonra RİA takılması planlandı. Plasenta previa, intrapartum ateş, 24 saatten fazla süren aktif su gelişi, aktif genital yol enfeksiyonu olan kadınlar ile plasentası elle çıkarılan ve doğum sonu veya antenatal takip sırasında takibe gelmeyen ve başka hastanede doğum gibi nedenlerden dolayı 298 kadın çalışma dışı bırakıldı. Miadında doğum yapan (38-42 hafta) doğum sonu kontraseptif yöntem olarak RİA tercih eden ve bir yıl takibe gelen 142 kadın çalışmaya dahil

edildi. Çalışmaya alınan doğum yapan kadınlar iki gruba ayrıldı. Grup 1 planlı elektif sezaryen olan grup (n=79), grup 2 vajinal doğum yapan hastaların olduğu grup (n=63) olarak belirlendi. Plasenta doğumunu takiben 10 dakika içinde RİA (Pregna Copper T 380A; Pregna International, Chakan, India) uterus fundusuna elle veya ring forseps yardımıyla yerleştirildi. Sezaryen doğumda ipleri serviksden vajene uzatıldı ve sütür kullanılmadı. Profilaktik 1 gr i.v. cefazolin verildi. Postpartum 12. saatte abdominal ultrasonografi ile RİA kontrol edildi. Daha sonra postpartum 1. hafta, 6. hafta, 6. ay ve 12. ayda pelvik muayene ve transvajinal ultrasonografi eşliğinde muayene edildi. Bu süre içinde kadınlar aşırı kanama, şiddetli pelvik ağrı ve ateş olduğunda acil gelmeleri konusunda bilgilendirildi. Komplet RİA atılması klinik ve transvajinal ultrasonografi ile verifiye edildi. Postpartum 6. haftada RİA ile fundus mesafesinin 10 mm'den fazla olması parsiyel atılma olarak değerlendirildi. Parsiyel atılma, kanama, ağrı olması ya da çıkarmak isteyen kadınların RİA'sı çıkarıldı. Klinik karakteristikler yaş, gravida, parite, doğum şekli, önceki vajinal doğum sayısı ve daha önce RİA kullanımı olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS soft ware, versiyon 17 (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Pearson's ki-kare testi ve Fisher's exact test gruplar arasındaki nominal veya ordinal değişkenlerde uygulandı. Gruplar arasındaki RİA atılmasının kümülatif risk parametreleri için Multivariate Stepwise Lojistik Regresyon testi kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi. Lojistik regresyon modelinde yaş ve parite devamlı değişkenler olarak dahil edilirken daha önceki vajinal doğum varlığı ve RİA kullanımı kategorik değişkenler olarak dahil edildi.

Bulgular

Postplasental RİA toplam 142 kadına uygulandı. Parite ve maternal yaş her iki grupta da benzer olarak bulundu. En az bir vajinal doğum yapan hastaların sayısı grup 2'de grup 1'den fazla idi (p<0,01). Daha önce RİA kullanımı her iki grup arasında benzerdi. Postplasental RİA takılan hastaların klinik karakteristikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. RİA atılma oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. RİA atılma oranları her iki grupta da benzer sıklıktadır [grup 1 %9,1 (p>0,05) ve grup 2 %12,3 (p>0,05)]. Her iki grupta da atılmanın yarısından fazlası ilk altı hafta içinde oluştu. RİA takılan her iki grupta da herhangi bir gebelik, takılmaya bağlı perforasyon veya enfeksiyon gibi önemli komplikasyon görülmedi. Tablo 3'te kümülatif olarak RİA çıkarılma ya da atılma nedenleri gösterilmiştir. Olguların tamamında kümülatif RİA çıkarılma oranı %7,2 olarak bulundu. Çıkarılma oranları her iki grupta da benzerdi (p>0,05). RİA atılmasına neden olan risk faktörleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Multiparlarda

kümülatif atılma riski takılmadan bir yıl sonra 2,1 kat artmış bulundu [%95 güven aralığı (GA): 1,03–4,37]. Daha önceki vajinal doğum veya önceki RİA kullanımının atılma oranını etkilemediği görüldü. Spontan atılma riskleri sezaryen ve vajinal doğumda benzer bulundu.

	Grup 1	Grup 2	p
	(n=79)	(n=63)	
Yaş	26,7+/-4,4	25,4+/-4,9	0,06
Parite			
0	%19,4	%21,7	0,78
1-3	%80,6	%78,3	0,90
Daha önce vajinal doğum sayısı			
0	%47,1	%13,2	<0,01
1-3	%52,9	%86,8	<0,03
Daha önce RİA kullananlar	%45,6	%51,3	0,56

Mean +/- standart deviasyon medyan (minimum-maksimum) ve sayı (%), RİA: Rahim içi araç

	Grup 1	Grup 2	p
İlk yedi gün	%1,2	%2,1	1
Altı hafta	%7,1	%9,4	1
Altı ay	%9,1	%12,3	1
On iki ay	%9,1	%12,3	0,75

	Grup 1	Grup 2	p
RİA çıkarılma oranları (12 ay)	%6,1	%8,3	0,59
Kanama	%2,4	%3,3	0,63
Ağrı	%3,7	%1,6	0,47
Kişisel nedenler	0	%3,4	0,50
Atılma oranları (12 ay)	%9,1	%12,3	0,94
Komplet	%4,6	%6,8	1
Parsiyel	%4,5	%5,5	0,86

RİA: Rahim içi araç

	Ham OR	GA	Düzenlenmiş OR	GA
Multiparite	1,29*	1,04-1,30	2,18*	1,02-4,35
RİA uygulaması (sezaryen)	1,02	0,47-2,10	2,79	0,37-19,86
RİA uygulaması (vajinal doğum)	1,15	0,69-1,87	1,41	0,16-11,87
Daha önceki vajinal doğum	1,35	1,1-1,75	2,27	0,28-16,47
Daha önceki RİA kullanımı	0,41	0,17-0,965	0,56	0,09-3,81

GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı, RİA: Rahim içi araç, *p<0,05

Tartışma

Postpartum dönem kadınların adaptasyon ve motivasyonunun yüksek olması nedeniyle bir kontraseptif yöntemle başlamak için ideal bir zamandır. Ek olarak gebelik süreci kontraseptif danışmanlık yapılabilecek en uygun dönemlerden biridir (15,16). Ayrıca kadınların çoğu doğum sonrası emzirmenin etkilenmediği bir yöntem istedikleri için, postpartum RİA takılmasını tercih edebilirler (17). Çalışmamız göstermiştir ki doğum sonrası takılan RİA'nın atılma oranları eski bilgilere nazaran daha düşük ve doğum şekli ile de ilişkili değildir (4,12,18). Bu nedenle doğum sonrası RİA takılmasının oldukça etkili ve güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi olduğu söylenebilir.

Sucak ve ark.'nın (19) 2015 yılında yaptıkları çalışmada olduğu gibi biz de çalışmamızda sezaryen ve normal doğum yapan kadınlarda postplasental RİA'nın bir yıllık atılma oranları arasında fark olmadığını ve bu oranın da yaklaşık %10,5 olduğunu bulduk. Geniş hasta ölçekli başka bir çalışmada ise postplasental RİA atılma oranları sezaryen doğumda %10,9 iken vajinal doğumda %16,4 olarak bildirilmiştir, ki bu oranlar da bizim çalışmamızdaki oranlardan biraz daha fazladır (20). Aynı şekilde Halder ve ark. (21) da doğum şekli ile atılma oranları arasında istatistiksel bir fark olmadığını göstermişlerdir (vajinal doğum sonrası %4, sezaryen doğum sonrası %2). Farklı olarak Curry ve ark. (22) ise çalışmalarında bu oranın sezaryen doğumda %12, vajinal doğumda da %38 olarak tespit etmişlerdir. Benzer olarak Lara ve ark. (20) da vajinal doğumda atılma oranlarının daha çok olduğunu bildirmişlerdir. Vajinal doğumlarda yüksek atılma oranının doğum sırasında ince alt segment gelişimine bağlı servikal dilatasyon sonucunda olduğu söylenebilir. Ancak atılma hızının bizim çalışmamızdaki gibi düşük olduğu çalışmalar genel olarak yakın geçmişe ait olduklarından belki de bu işlemin öğrenme ve uygulama ve danışmanlığının daha iyi yapılmış olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda diğer bazı çalışmalardan farklı olarak atılmaların yarısından fazlasının ilk altı hafta içinde olduğunu gördük. Sucak ve ark. (19) kendi çalışmalarında bu sürenin ilk üç ay içinde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde Çelen ve ark. (4) da bizim çalışmamızdan farklı olarak bu sürenin ilk üç ay içinde olduğunu bulmuşlardır. Bu durumun doğum

sonrası uterusun yeniden toparlanmasındaki farklılıklardan ve uygulayan kişinin deneyiminden olabileceğini söyleyebiliriz.

Halder ve ark.'nın (21) çalışmalarında olduğu gibi bizim de olgularımızın hiçbirinde gebelik ve enfeksiyon meydana gelmemiştir. Aynı şekilde olgular arasında düzensiz kanama problemi de anlamlı olacak şekilde bulunamadı. Çelen ve ark.'nın (4) bildirdiği kanama ve ağrı nedeniyle RİA'nın çıkarılma oranı sırasıyla %8,2 ve %2,4 olup çalışmamızda bu nedenlerden dolayı kümülatif RİA çıkarılma oranı %7,2 olarak bulunmuştur. Bu oran her iki grupta da benzerdir. Farklı olarak çok merkezli yapılan bir çalışmanın aksine laktasyonda perforasyon riski artmış olarak görülmesine rağmen biz çalışmamızda hiç perforasyon olgusu görmedik (23-25). Bahsedilen komplikasyonların az görülmesinin nedeni olgulara yapılan tatmin edici ön bilgilendirme ile uygulayıcının iyi eğitim almış olması olabilir. Çünkü laktasyon döneminde RİA uygulaması bazı komplikasyonlardan kaçınmak için tecrübeli olmayı gerektirir (17).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak RİA atılma oranını en çok etkileyen faktörün parite olduğunu gördük (14,19,26) ve multiparalarda kümülatif atılma oranını takıldıktan bir yıl sonra 2,1 kat artmış olarak bulduk (%95 GA: 1,03-4,37). Ayrıca çalışmamızda parite de daha önce vajinal doğum yapmış olmak da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da risk artışı oluşturmuştur. Çalışma sırasında vajinal ya da sezaryen doğum olması risk artışı yaratmamıştır. Sucak ve ark. (19) çalışmalarında yazdıkları gibi biz de bunun nedeninin muhtemelen vajinal doğum sırasında servikal dilatasyona bağlı daha ince alt segment oluşmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz (14,26).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olgu sayısının az olması ve çalışma süresince hasta kayıp oranının yüksek olmasıdır. Bunun nedeni çalışma başında bilgilendirme sonrası RİA taktırmayı tercih eden gebelerin taktırmaktan bir şekilde vazgeçmiş olması ya da başka merkezde takibe başlamış olmaları olabilir. Ayrıca bazı gebelerde doğum sonrası kanama, enfeksiyon ya da erken membran rüptürü nedeniyle çalışmadan hariç tutulma kriterleri olduğundan çalışma dışı bırakılmış olabilir. Bu nedenle daha geniş sayıda olgu grubuyla çalışmaların desteklenmesi gerekir.

Sonuç

Doğum sonrası RİA takılması güvenli ve etkili bir aile planlaması yöntemi olma konusunda ümit verici olabilir. Atılma oranları daha önceki çalışmaların aksine, muhtemelen uygulayıcıların tecrübelerinin artması sonucu daha da azalmıştır. RİA atılmasında doğum şekliyle çok parite en önemli risk faktörünü oluşturur.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Medipol Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı (10840098-604.01.01-E.6665).

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chi I. What we have learned from recent IUD studies: a researcher's perspective. *Contraception* 2003;68:3-10.
2. Fortney JA, Feldblum PJ, Raymond EG. Intrauterine devices. The optimal long-term contraceptive method? *J Reprod Med* 1999;44:269-74.
3. d'Arcangues C. Worldwide use of intrauterine devices for contraception. *Contraception* 2007;75:2-7.
4. Çelen Ş, Sucak A, Yıldız Y, Danişman N. Immediate postpartum insertion of an intrauterine contraceptive device during cesarean section. *Contraception* 2011;84:240-3.
5. Burnhill MS, Birnberg CH. Uterine perforation with intrauterine contraceptive devices. Review of the literature and cases reported to the National Committee on Maternal Health. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:135-40.
6. Rowe PJ, Boccard S, Farley TMM, Peregoudov S. Long-term reversible contraception. Twelve years of experience with the TCu380A and Tcu220C. *Contraception* 1997;56:341-52.
7. Peterson HB, Xia Z, Hughesa JM, Wilcox LS, Tylora LR, Trussell J. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161-70.
8. Winfrey W, Rakesh K. Use of family planning in the postpartum period. DHS Comparative Report No. 36 Rockville (MD): ICF International; 2014.
9. Adegbola O, Okunowo A. Intended postpartum contraceptive use among pregnant and puerperal women at a university teaching hospital. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:987-92.
10. Andersson K, Ryde -Blomqvist E, Lindell K, Odland V, Milsom I. Perforations with intrauterine devices. *Contraception* 1998;57:251-5.
11. Kapp N, Curtis KM. Intrauterine device insertion during the postpartum period: a systematic review. *Contraception* 2009;80:327-36.
12. Zhou SW, Chi IC. Immediate postpartum IUD insertions in a Chinese hospital—a two year follow-up. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;35:157-64.

13. Lara Ricalde R, Menocal Tobias G, Ramos Perez C, Velazquez Ramirez N. Random comparative study between intrauterine device Multiload Cu375 and TCU 380a inserted in the postpartum period. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:306-11.
14. Bonilla Rosales F, Aguilar Zamudio ME, Cázares Montero Mde L, Hernández Ortiz ME, Luna Ruiz MA. Factors for expulsion of intrauterine device Tcu380A applied immediately postpartum and after a delayed period. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43:5-10.
15. Pfitzer A, Mackenzie D, Blanchard H, et al. A facility birth can be the time to start family planning: postpartum intrauterine device experiences from six countries. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;130 (Suppl 2):54-61.
16. Rutstein SO. Effects of preceding birth intervals on neonatal, infant and under-five years mortality and nutritional status in developing countries: evidence from the demographic and health surveys. *Int J Gynecol Obstet* 2005;89(Suppl 1):7-24.
17. Saarikoski S. Contraception during lactation. *Ann Med* 1993;25:181-4.
18. Levi E, Cantillo E, Ades V, Banks E, Murthy A. Immediate postplacental IUD insertion at cesarean delivery: a prospective cohort study. *Contraception* 2012;86:102-5.
19. Sucak A, Ozcan S, Çelen Ş, Çağlar T, Göksu G, Danisman N. Immediate postplacental insertion of a copper intrauterine device: a pilot study to evaluate expulsion rate by mode of delivery. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:202.
20. Lara R, Sánchez RA, Aznar R. Application of intrauterine device through the incision of the cesarean section. *Ginecol Obstet Mex* 1989;57:23-7.
21. Halder A, Sowmya MS, Gayen A, Bhattacharya P, Mukherjee S. and Sidshartha Datta. A Prospective Study to Evaluate Vaginal Insertion and Intra-Cesarean Insertion of Post-Partum Intrauterine Contraceptive Device. *J Obstet Gynaecol India* 2016;66:35-41.
22. Curry CL, Iverson R, Rindos N, Sonalkar S. Immediate postplacental IUD placement after cesarean and vaginal deliveries at an academic training center [abstract]. *Contraception* 2012;86.
23. Chi IC, Wilkens LR, Champion CB, Machemer RE, Rivera R. Insertion pain and other IUD insertion-related rare events for breastfeeding and non breastfeeding woman – a decade's experience in developing countries. *Adv Contracept* 1989;2:101-19.
24. Chi IC, Kelly E. Is lactation a risk factor of IUD – and sterilization – related perforation? A Hypothesis. *Int J Gynecol Obstet* 1984;22:315-7.
25. Heartwell SF, Schlesselman S. Risk of uterine perforation among users of intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1983;61:31-6.
26. Jatlaoui TC, Marcus M, Jamieson DJ, Goedken P, Cwiak C. Postplacental intrauterine device insertion at a teaching hospital. *Contraception* 2014;89:528-33.



Ailevi Akdeniz Ateşinde Moleküler Tanı Deneyimi: MEFV Geninde Sık Görülen Mutasyonlar

Molecular Diagnosis Experience in Familial Mediterranean Fever: The Most Frequent Mutations in the MEFV Gene

● Ender Coşkunpınar, ● Ayla Özvarnalı, ● Kıvanç Çefle, ● Ayşe Palanduz*, ● Ahmet Gül**,
● Derya Öztürk, ● Şükrü Öztürk, ● Şükrü Palanduz

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

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

***İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Öz

Abstract

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tarihsel olarak en eski ve en yaygın otozomal resesif geçişli otoenflamatuvar hastalıktır. Bilinen bir patojen ya da otoantikor bulunmamaktadır. Hastalık karın ağrısı ve ateş hecmeleriyle manifest olmaktadır ve bu dönemler "atak dönemi" olarak adlandırılır. Çalışmamızda AAA hastalığında, *MEFV* geni üzerinde, Türk toplumunda en sık mutasyona uğrayan bölgelerin tespiti amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya toplam 1840 ön tanıli olgu dahil edildi. Periferik kandan kit protokolüne uygun olarak DNA izole edildi. *MEFV* genindeki 22 hedef bölge polimeraz zincir reaksiyonu metodu ile çoğaltıldı. Pyrosequencing metodu ile hedef bölge gen dizinlemesi yapıldı.

Bulgular: Hastalar yaş gruplarına göre iki gruba ayrılarak incelendiğinde <18 yaş grubunda yer alan 866 (454 kadın ve 412 erkek) hastanın ortalama yaşları 8,5±7,5'dir. Bu grupta yer alan hastalardan 547'sinde AAA ile ilişkilendirilen bir mutasyon saptanmadı. ≥18 yaş grubunda yer alan 974 (605 kadın ve 369 erkek) hastanın ortalama yaşları 35,4±12,5'dir. Bu grupta yer alan hastalardan 477'sinde AAA ile ilişkilendirilen bir mutasyona rastlanmadı.

Sonuç: Tıbbi genetik bilim dalına 2014-2016 yılları arasında AAA ön tanısı ile gelen 781 erkek ve 1059 kadın olmak üzere toplam 1840 olgu *MEFV* geni üzerinde lokalize 22 ayrı mutasyon açısından analiz edildi. Bulgularımızın analizi elde edilen verilerin daha önceki Türk toplumuna ilişkin çalışmalarla uyumlu olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Ailevi Akdeniz Ateşi, *MEFV* geni, pyrosequencing, mutasyon

Aim: Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most frequent and historically the oldest autosomal recessive autoinflammatory disorder. No pathogen or auto-antibody has been shown to be associated with FMF. The disorder manifests with bouts of fever and abdominal pain, which are called "attacks". In the present study, we aimed to find the most frequent mutations in the *MEFV* gene in the Turkish population.

Methods: Thousand eight hundred and forty patients with an initial diagnosis of FMF were enrolled in the study. DNA was extracted from the peripheral blood according to the kit protocol. Twenty-two target sequences of the *MEFV* gene were amplified with polimeraze chain reaction and sequenced with the pyrosequencing method.

Results: When the patients were divided into two groups according to age, the mean age of 866 patients was 8.5±7.5 years in <18 age group, and that of 974 patients was 35.4±12.5 years in ≥18 age group. No mutations associated with FMF were found in 547 of patients in <18 age and 479 of the patients in ≥18 age groups.

Conclusion: In the present study, we evaluated the frequency of 22 mutations in *MEFV* in 1840 patients, who had been admitted to the medical genetics division between the years 2014 and 2016 with an initial diagnosis of FMF. Analysis of our findings showed that our data are in agreement with previous publications concerning Turkish population.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, *MEFV* gene, pyrosequencing, mutation

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli, yüksek ateş ve enflamasyona bağlı ağrı atakları ile seyreden özellikle Musevi, Arap, Ermeni ve Türk toplumlarında yaygın olarak görülen genetik bir hastalıktır (1). Aile öyküsünün pozitif olması tanıyı destekleyen önemli bir bulgudur. Bununla birlikte ailede başka bir indeks olgu bulunmayabilir (2). Hastalığa sebep olan *MEFV* geni kromozom 16p13.3 bölgesinde lokalizedir. On ekzon, 781 aminoasitten oluşur ve "Pyrin" proteinini kodlar (3). Pyrin proteini amino ucu, karboksil uç (B30.2 domaini), coiled coil domaini ve B-box zinc finger domaini olmak üzere dört farklı domain içerir (Şekil 1). Bir transkripsiyon faktörü olan ve normalde çekirdekte bulunan pyrin in transfekto modellerde ve monositlerde sitoplazmada yer alır (4). *MEFV* geni üzerinde bugüne kadar tanımlanmış olan mutasyonlar Tablo 1'de verilmiştir (5). *MEFV* geninde meydana gelen mutasyonlar, pyrin ekspresyonunu azaltır ve interlökin (IL)-1 β 'ı aktive eden kaspaz-1 enflamasyon kontrol mekanizmasındaki işlevini yerine getiremediğinden uyarılmış olan enflamasyon durdurulamaz (6). Pyrin proteininin IL-1 β işlenmesini

engellemesi ve makrofaj apoptozuna izin vermesi, fonksiyonel olarak antienflamatuvar bir molekül olduğunu göstermektedir. Bu mekanizmaların bir sonucu olarak klinik tablo yüksek ateş ve sınırlı enflamasyon atakları ile seyrederek (2,7,8). AAA hastaları tekrarlayan ve görünüşte sebepsiz olduğu düşünülen ancak sıklıkla artrit, peritonit, plörit ve bölgesel erizipel benzeri eritemlerle ilişkili olabilen yüksek ateşten muzdarip olurlar. Bu ataklar genellikle 12-72 saat sürer ve bu enflamatuvar reaksiyon polimorf nüveli lökositlerin etkilenmiş dokular içerisine akını ile karakterizedir (8). Halen AAA tanısı için kullanılmakta olan spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Oysa AAA, özellikle M694V homozigot mutasyona sahip hastalarda amiloidoza ve buna bağlı yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan bir hastalıktır (9). Akut enflamasyonla seyreden olaylarda değiştiği bilinen akut faz proteinleri (C-reaktif protein, fibrinojen, seruloplazmin, haptoglobülin, serum amiloid A proteini, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre sayısı) atak sırasında artar ve atak sonrasında normale döner. Amiloidoz gelişen olgularda ve akut atak döneminde proteinüri görülebilir. Ülkemizde AAA sıklığı 1/1000 ve

Tablo 1. *MEFV* geni ekzon 2, 3, 5 ve 10 üzerinde dizileme yapılan bölgelere ait primer dizileri ve bulunan mutasyonlar

No	Mutasyon	Ekzon	Normal genotip	Mutasyon tespit edilenler N=609 (%)	Primer dizisi
1	E148Q	2	CC	146 (24)	G GGG CTG GCT G
2	P369S	3	GG	31 (5)	A GCT TAG GCT
3	H478Y	5	CC	-	A/G GAG IAT TTC TTT GTG
4	F479L	5	CC	5 (0,8)	A/G GAG CAT TTG TTT GTG
5	S675N	10	GG	-	A AAC AGG AAA GGG AAC ATG ACT CTG T
6	G678E	10	GG	1 (0,2)	A AGC AGG AAA GAG AAC ATG ACT CTG T
7	M680I (G>C)	10	GG	1 (0,2)	A AGC AGG AAA GGG AAC ATC ACT CTG T
8	M680I (G>A)	10	GG	1 (0,2)	A AGC AGG AAA GGG AAC ATA ACT CTG T
9	M680L	10	AA	53 (8,7)	A AGC AGG AAA GGG AAC CTG ACT CTG T
10	T681I	10	CC	-	A AGC AGG AAA GGG AAC ATG AIT CTG T
11	I692del	10	ATA	-	G – ATG ATG AAG GAA AAT GA
12	M694V	10	AA	294 (48,3)	G ATA ATG GTG AAG GAA AAT GA
13	M694I	10	GG	-	G ATA ATG ATA AAG GAA AAT GA
14	M694L	10	AA	-	G ATA ATG ITG AAG GAA AAT GA
15	K695R	10	AA	12 (2)	G ATA ATG ATG AGG GAA AAT GA
16	K695M	10	AA	-	G ATA ATG ATG AIG GAA AAT GA
17	R717S	10	CC	-	AGT GTG GGC AIC TTC/T GTG GAC/T TAC AGA GTT GGA AGC
18	I720M	10	CC	-	CGT GTG GGC ATG TTC/T GTG GAC/T TAC AGA GTT GGA AGC
19	V722M	10	GG	1 (0,2)	CGT GTG GGC ATC TTC/T ATG GAC/T TAC AGA GTT GGA AGC
20	V726A	10	TT	36 (5,9)	CGT GTG GGC ATC TTC/T GTG GAC/T TAC AGA GCT GGA AGC
21	A744S	10	GG	11 (1,8)	A TTC TCC AGC
22	R761H	10	GG	17 (2,8)	A CAT GAT

CC: Coiled coil

AAA taşıyıcı oranı 1/5-1/10 olarak bildirilmektedir (10). Hastalık, özellikle akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde ve Akdeniz çevresindeki ırklar ve etnik gruplarda (Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar) nispeten daha sıktır (2). AAA hastalığında en sık görülen M694V, M680I ve V726A mutasyonları genin 10. ekzonunda bulunmaktadır. 2001 yılında yapılmış olan çalışmaya göre Türk AAA hastalarında *MEFV* geninde en sık görülen mutasyonların oranı; M694V için %51,55, M680I için %9,22, E148Q için %3,55, V726A için %2,88, M694I için %0,44 olarak belirlenmiş ve Türk popülasyonundaki AAA taşıyıcılığı %20 olarak rapor edilmiştir (11). Bugüne dek *MEFV* geninde 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ve M694V, M680I, V726A, E148Q en sık görülen mutasyonlar olarak belirlenmiştir (5). Bu çalışmada AAA hastalığında, *MEFV* geni üzerinde yer alan, hastalığın tanısı ve prognostik değerlendirilmesinde kullanılabilir, Türk toplumunda en sık mutasyona uğrayan bölgelerin tespiti amaçlandı. Sonrasında elde edilecek verilerin kullanımı ile Türk toplumuna özgü mutasyonların belirlenerek taranabileceği valide tanı kitleri geliştirilmesi de sekonder amacımız olarak belirlenmiştir.

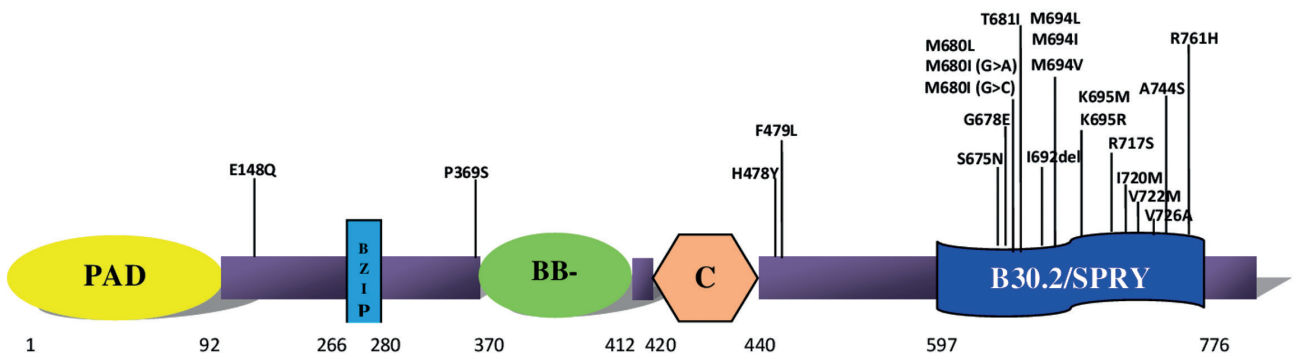
Yöntemler

Öncelikle çalışmaya girmeyi kabul eden gönüllülere çalışmayla ilgili tüm bilgilerin yer aldığı Helsinki Deklarasyonu uyarınca bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulmuş ve gönüllülerin imzası alındı. Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (no: 2014/929). On sekiz yaşından küçük hastalar için aynı işlem hastanın ebeveyni ya da yakınlarının onuru alınmak suretiyle gerçekleştirildi. Rutin izlem protokolü sırasında alınan 5 mL periferik kandan kit protokolüne uygun olarak EZ-1 (Qiagen, GmbH) izolasyon robotu ile DNA izole edildi. Elde edilen DNA örnekleri ile konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu yapılarak *MEFV* geni üzerinde, hedef bölgeler çoğaltıldı. Pyrosequencing metodu ile hedef bölge gen dizinlemesi yapılarak ekzon 2 bölgesindeki E148Q, ekzon 3 bölgesindeki P369S, ekzon 5 bölgesindeki H478Y ve F479L, ekzon 10 bölgesindeki

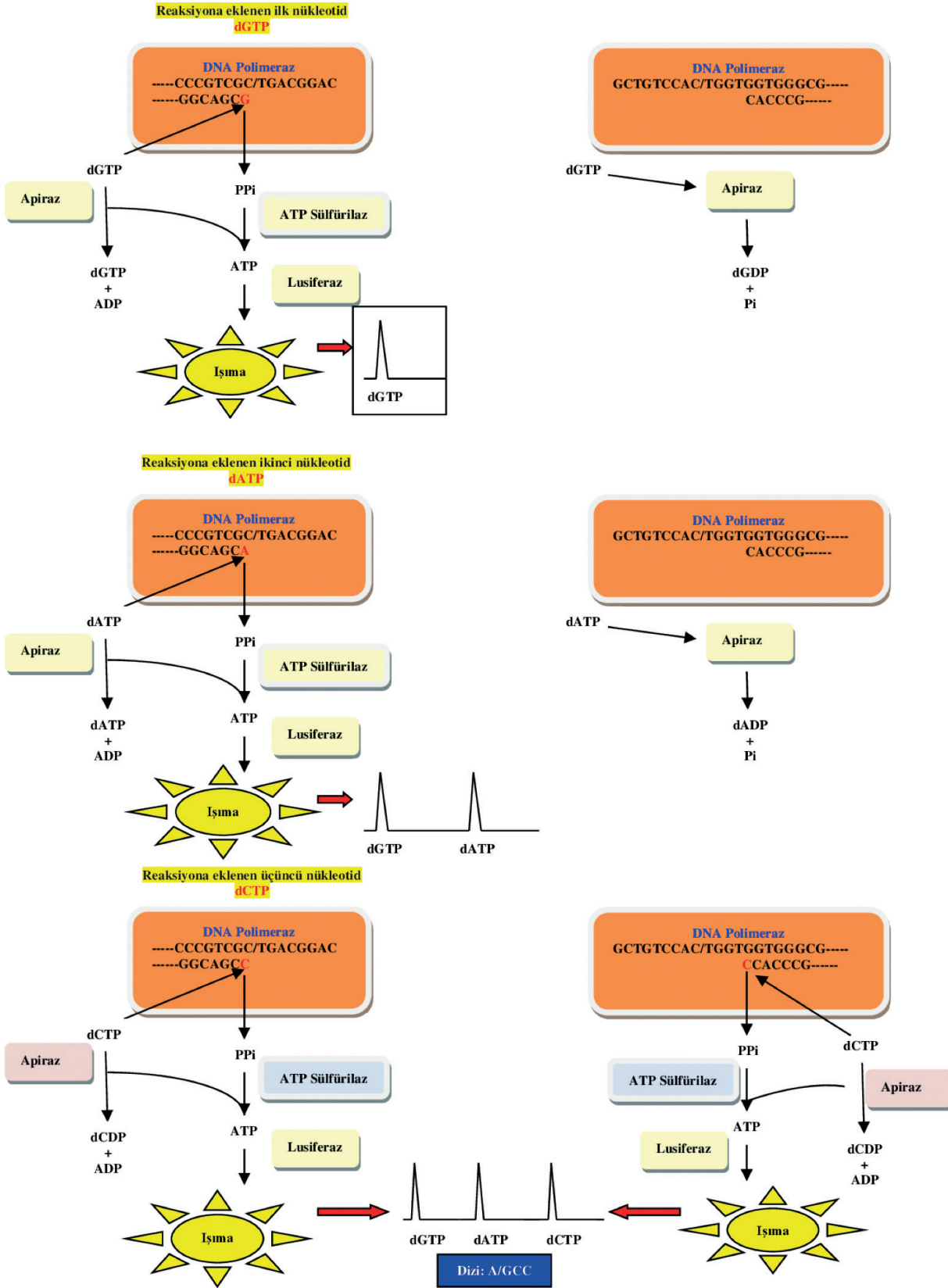
S675N, G678E, M680I (G>C), M680I (G>A), M680L, T681I, I692del, M694V, M694I, M694L, K695R, K695M, R717S, I720M, V722M, V726A, A744S, ve R761H mutasyonları analiz edildi. Genotipleme için "Pyrosequencing metodu" kullanıldı. Bu metod elektroforetik olmayan bir DNA dizileme teknolojisidir. Dizileme işlemi tek iplikli DNA'ya komplementer olan dizinin DNA polimeraz enzimi aktivitesiyle sentezi ve işaretli primerlerin kalıp DNA üzerine sırayla (A,G,C,T) ve teker teker bağlanmasıyla karakterize edilmektedir. Pyrosequencing metodu nükleotid bağlanmaları sırasında kalıp DNA zincirine komplementer bir nükleotid bağlandığında lusiferaz etkisiyle ortaya çıkan ışımının ölçülerek meydana gelen nükleotid değişimlerinin tespitine dayanan hızlı ve oldukça güvenilir bir yöntemdir (Şekil 2). Sonuçların hem grafik ve hem de kromatogram olarak gösterilmesi ve 96 örneğin genotipleme süresinin 10 dakika olması da yöntemin avantajları arasında sayılabilir (Şekil 3).

Bulgular

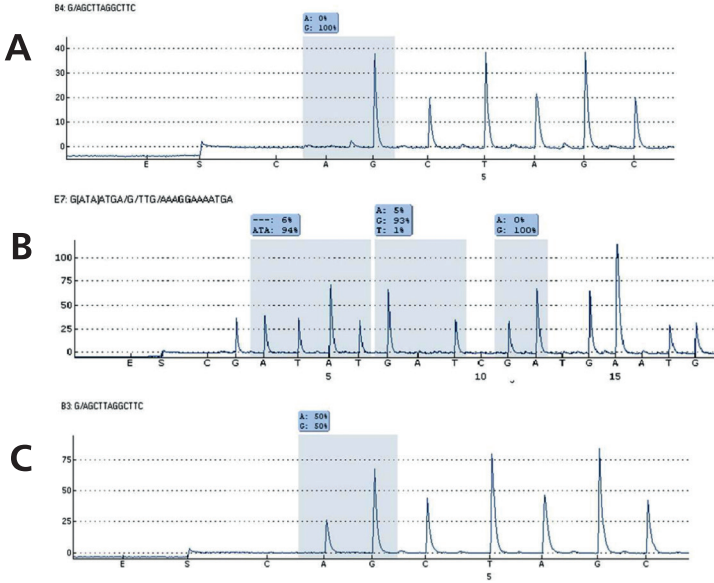
Çalışmaya dahil olan 1840 (Ek 1) ön tanıli olgunun 866'sı <18 yaş idi ve bunların 547'si taranan mutasyon bölgelerinde herhangi bir değişikliğe sahip değildi. Dokuz yüz yetmiş dördü >18 yaş idi ve bunların 477'si taranan mutasyon bölgelerinde herhangi bir değişikliğe sahip değildi (Tablo 2a, b). Olguların 1059'u kadın 781'i erkekti. Çalışmaya katılan tüm olguların yaş ortalaması 23 olarak tespit edildi. Hastalar yaş gruplarına göre iki gruba ayrılarak incelendiğinde <18 yaş grubunda yer alan 866 (454 kadın ve 412 erkek) hastanın ortalama yaşları 8,5±7,5'tir. ≥18 yaş grubunda yer alan 974 (605 kadın ve 369 erkek) hastanın ortalama yaşları 35,4±12,5'tir. Tüm olgular ele alındığında mutasyon bulunan olgu sayısı 609'dur. Bunlardan 294'ü (%48,3) M694V, 146'sı (%24) E148Q, 53'ü (%8,7) M680L, 36'sı (%5,9) V726A, 31'i (%5) P369S, 17'si (%2,8) R761I, 12'si (%2) K695R, 11'i (%1,8) A744S ve her biri birer olgu (%0,2) olmak üzere V722M, G678E, M680I (G>C), M680I (G>A) olarak tespit edildi. İkili ve üçlü mutasyona sahip olgular hem taşıdıkları mutasyon tipine göre hem de



Şekil 1. Pirin proteini domainleri ve incelenen mutasyon bölgeleri



Şekil 2. Diye ait primer polimeraz zincir reaksiyonu ile amplifiye edilen tek zincirli DNA kalıbına hibridize olur. DNA polimeraz, adenozin trifosfat sülfürilaz, lusiferaz, apiraz enzimleri ve substratları olan adenozin 5' fosfosülfat ve lusiferin ile inkübe edilir. Dört deoksiniükleotid trifosfat sırasıyla reaksiyona eklenir. DNA polimeraz, eğer kalıba komplementer ise, eklenen deoksiniükleotidlerin DNA zincirine yerleşimini kataliz eder. Her nükleotid yerleşimine, yerleşen nükleotid miktarı kadar pirofosfat salınımı eşlik eder. Ortaya çıkan ışma ile oluşan pikler sayesinde analiz kolaylıkla yapılabilir
 ATP: Adenozin trifosfat, PPI: Pirofosfat, ADP: Adenozin difosfat, dGTP: Deoksiguanozin trifosfat, dATP: Deoksiadenozin trifosfat, dCTP: Deoksisitidin trifosfat



Şekil 3. A) Homozigot WT (normal) örnek, B) Homozigot mutant örnek, C) Heterozigot örnek

Tablo 2. a. <18 yaş olgu grubunun sahip olduğu mutasyon bölgelerine göre dağılımı

n=246	%	Mutasyon
109	44,3	M694V
76	30,9	E148Q
16	6,5	M680I (G>C)
15	6,1	P369S
10	4,1	R761H
7	2,8	V726A
5	2,0	A744S
3	1,2	K695R
2	0,8	M694I
2	0,8	F479L
1	0,4	M680I (G>A)

Tablo 2. b. >18 yaş olgu grubunun sahip olduğu mutasyon bölgelerine göre dağılımı

n=351	%	Mutasyon
183	52,1	M694V
60	17,1	E148Q
37	10,5	M680I (G>C)
16	4,6	P369S
7	2,0	R761H
29	8,3	V726A
6	1,7	A744S
9	2,6	K695R
3	0,9	F479L
1	0,3	V722M

yaş gruplarına göre ayrılarak gruplandırıldı ve mutasyon bölgelerine göre bu olguların dağılımları Tablo 3a, b ve Tablo 4a, b'de gösterilmektedir. Tüm olguların 1180 tanesinde aile hikayesi bulgusu olmadığı, 200 tanesinde ise birinci derece yakınlarında mutasyon bulunduğu tespit edildi.

Tartışma

AAA tanısı klinik bulgular ve hasta izlemiyle konur. Tanının konulabilmesi için hastanın mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekir. AAA'da görülen belirlenmiş klasik bulguların yanı sıra hastalarda sık olmasa da bazen tanıya götürebilecek spesifik bulgular görülebilir. Bu bulgular skrotal enflamasyon, kas sisteminin tutulumu, nörolojik belirtiler, splenomegali olarak sayılabilir. Hastalığın semptomatik olduğu dönem "atak" olarak adlandırılır. Hastalar atak aralarında kendilerini tamamen iyi hissederler ve bu özellik tanı için önemlidir. Yapılan çalışmalar hastalığın klinik özelliklerinin farklı etnik gruplarda önemli farklar göstermediğini belirlemiştir. Ancak Türklerde hastalığın daha ağır seyrettiği ve amiloidoz gelişme riskinin daha yüksek olduğu çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır. AAA'lı hastalarda görülen renal tutulumun en iyi bilinen şekli amiloidozdur. Fakat son yıllarda ülkemizden çeşitli araştırmacıların da bulunduğu birçok yayın ile AAA'da amiloid dışı glomerüler patolojiler görüldüğü bildirilmiştir.

Bugüne kadar yapılmış olan birçok çalışmada Türklerde M694V mutasyonunun en sık görülen mutasyon olduğu gösterilmiştir. 2005 yılında Türk AAA Çalışma Grubu (AAA-TR) tarafından yayınlanmış olan bir makalede 2838 hastanın verileri analiz edilmiş ve M694V frekansı (%51,4), M680I frekansı (%14,4) ve V726A frekansı (%8,6) olarak rapor edilmiştir (12). Biz de bu çalışmada AAA-TR grubunun bulunduğu sonuçların benzeri olarak M694V frekansını (%48,3), V726A frekansını (%5,0) olarak tespit ettik. 2001 yılında Yılmaz ve ark. (13) tarafından yayımlanan makalede, Türk AAA hastalarında *MEFV* geni üzerinde en sık görülen mutasyonlar M694V, M680I, E148Q, V726A ve M694I olarak ve bunların yüzdeleri de sırasıyla %51,55, %9,22, %3,55, %2,88, %0,44 olarak bildirilmiştir. Akar ve ark. (14) tarafından yapılan bir çalışmada AAA tanısı almış olan 230 hastada M694V, M680I, V726A, M694I, E148Q, R761H, K695R mutasyonlarının sıklık sırasına göre M694V %44, M680I %12, V726A %11, M694I %3 olduğu tespit edilmiştir. E148Q, R761H, K695R mutasyonlarının ise oldukça az sayıda hastada saptandığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da hem AAA-TR grubunun elde ettiği sonuçlara hem de Akar ve ark. (14) tarafından bildirilen sonuçlara benzer veriler elde edilmiş olmakla birlikte ikili ve üçlü mutasyonların birlikteliği ile elde edilen bulgular ilk kez ortaya konmaktadır. Farklı etnik gruplarda olan

AAA hastalarında yapılan çalışmalar homozigot M694V mutasyonunun tam penetrens ve yüksek amiloid riski taşıdığı belirtilmektedir. Aynı mutasyonun Ermeni ve Yahudilerde hastalığın kötü prognozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15-19). AAA-TR çalışma grubu; hastaları taşıdıkları mutasyonlara göre dört gruba (M694V için homozigot, M680I için homozigot, bileşik heterozigotlar ve M694V mutasyonu taşımayan hastalar) ayırarak fenotip-genotip ilişkisini analiz etmiş, bunun sonucunda M694V için homozigot olan bireylerde, hastalığın daha erken yaşta ortaya çıktığı ve artrit ve artraljinin daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p<0,001$) (12). Bizim çalışmamızda da 44 olgunun M694V için homozigot olduğu tespit edildi. Bu olguların 23'ü <18 yaş, 21'i >18 yaş grubunda idi. Bu sonuç hastalığın ortaya çıkma yaşı bakımından AAA-TR grubunun sonucuyla da uyumaktadır. Birleşik heterozigot olan 42 olgu tespit edildi. Bu olguların 13'ü <18 yaş ve 29'u >18 yaş grubundaydı. Kompleks allel mutasyonlarının ele alındığı ve literatürde üçlü mutasyona sahip bir olgunun işlendiği tek yaygın 2015 yılında Salehzadeh ve Fathi (20)

tarafından yayımlanmıştır. Çocukluk çağındaki bu hastada E148Q, V726A ve R761H mutasyonları tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu üç mutasyona sahip olan bir yetişkin hasta tespit edildi. Ancak bunun dışında bir tane E148Q, M694V ve A744S mutasyonu bir tane de E148Q, M694V ve R761H mutasyonu taşıyan olmak üzere toplam üç yetişkin hasta tespit edildi. Olgularımız arasında üçlü mutasyona sahip tek bir çocukluk çağı hastası vardı ve bu olguda saptanan mutasyonlar G678E, M680I (G/C), V726A olup Salehzadeh ve Fathi (20) tarafından tanımlanan olgudaki mutasyonlardan farklıdır. Çalışmamızda her iki grupta da varlığına bakılarak V726A mutasyonunun tüm yaş gruplarına özgü olduğu, M680I (G/C) ve M694V mutasyonlarının hem ikili mutasyon görülen hastalarda hem de üçlü mutasyon görülen olgularda birlikteliği dikkat çekmektedir. Bu iki mutasyondan sonra en sık V726 mutasyonu görülmektedir. Burada dikkat çeken mutasyon olarak G678E mutasyonu ortaya çıkmaktadır. Altı yaşında bir hastada tespit edilmiş olan bu mutasyon diğer iki

Tablo 3. a. <18 yaş olgu grubu için ikili mutasyonlara göre dağılım		
n=59	%	İkili mutasyon
<18 yaş		
7	11,9	E148Q, M694V
2	3,4	E148Q, P369S
1	1,7	E148Q, K695R
2	3,4	E148Q, R761H
3	5,1	E148Q, M680I (G/C)
1	1,7	P369S, M694V
1	1,7	P369S, M680I (G/C)
1	1,7	F479L, V726A
1	1,7	M680I (G/A), M680I (G/C)
14	23,7	M680I (G/C), M694V
1	1,7	M680I (G/C), K695R
6	10,2	M680I (G/C), V726A
1	1,7	M694V, M694I
1	1,7	M694V, K695R
8	13,6	M694V, V726A
4	6,8	M694V, R761H
1	1,7	V726A, K695R
3	5,1	V726A, R761H
1	1,7	M680I G/C, A744S

Tablo 3. b. >18 yaş olgu grubu için ikili mutasyonlara göre dağılım		
n=130	%	İkili mutasyon
>18 yaş		
20	15,4	E148Q, M694V
11	8,5	E148Q, P369S
1	0,8	E148Q, M964I
4	3,1	E148Q, V726A
1	0,8	E148Q, A744S
4	3,1	E148Q, M680I (G/C)
3	2,3	P369S, M694V
1	0,8	P369S, R717S
34	26,2	M680I (G/C), M694V
1	0,8	M680I (G/C), M694I
1	0,8	M680I (G/C), K695R
9	6,9	M680I (G/C), V726A
2	1,5	M680I (G/C), R761H
3	2,3	M694V, M694I
1	0,8	M694V, K695R
1	0,8	M694V, I720M
29	22,3	M694V, V726A
1	0,8	V726A, K695R
1	0,8	V726A, R761H
1	0,8	M694V, K695M
1	0,8	M694I, V726A

Tablo 4. a. >18 yaş olgu grubu için üçlü mutasyonlara göre dağılım		
n=3	%	Üçlü mutasyon
>18 yaş		
1	33	E148Q, M694V, A744S
1	33	E148Q, M694V, R761H
1	33	E148Q,V726A, R761H

Tablo 4. b. <18 yaş olgu grubu için üçlü mutasyonlara göre dağılım		
n=1	%	Üçlü mutasyon
<18 yaş		
1	100	G678E, M680I (G/C),V726A

mutasyonla birlikte literatürde ilk defa bizim çalışmamızda yer almaktadır. Bu mutasyon ile ilgili olarak pyrin proteininin fonksiyonunu etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Pysin proteininin, bulunduğu hücreye göre farklı proteinlerle etkileşime girerek, farklı fonksiyonları yerine getirebildiği bilinmektedir (4). Bununla birlikte AAA tanısının halen klinik olarak konulmakta olduğu ve hastalık için çeşitli tanı kriterleri geliştirilmekle beraber en yaygın olarak Tel-Hashomer Kriterlerinin kullanıldığı bilinmektedir (1). Genetik testlerin ise %75 oranda pozitif prediktif etkiye sahip olmakla beraber tanı koymada şart olmadığı ve bu duruma gerekçe olarak da hastaların %5-10 kadarında bilinen mutasyonlardan hiçbirinin saptanmadığı ifade edilmektedir. Yani mutasyonun olmaması hastalığın olmadığı anlamına gelmemektedir. Mutasyonlar prognozun belirlenmesinde önemli olabilmektedir (9,21). Bugün birçok hastalık ya da mutasyon ve benzeri genetik değişikliklerin hem tanı hem de prognozun öngörülmesinde yadsınmaz bir değere sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle kişiselleştirilmiş tedaviler göz önüne alındığında eldeki genetik ve demografik verilerin birleştirilmesi ile hassas tıp alanında bir çığır açılacağı aşikardır. Bu da ancak eldeki verilerin çoğalması ve çeşitli analiz metodları ile birleştirilerek kişiye özgü tedavi protokollerinin geliştirilmesi ile gerçekleşebilir. Bu noktada hastaların mutasyona sahip olmamaları kadar taşıdıkları mutasyonlar ve bu mutasyonların birlikteliğinin ortaya konması da hedefe yönelik tedavi uygulamaları için çok önemlidir. Son zamanlarda tüm dikkatler genotip çalışmalarına yöneltilmiştir. Yukarıda sözü edilen dört yaygın mutasyon hastaların %80-85'inde bulunmaktadır. Şüphelenilen bir hastada bu mutasyonların bileşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir. Ayrıca toplumdaki taşıyıcılık oranının yüksek olması genetik verilerin yanıltıcı öngörülerini dışlama noktasındaki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır (22).

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızda FMF ön tanılı hastalarda tanımlanmış olan mutasyon bölgeleri incelendi. Olası *de novo* mutasyonların tespiti için bütçe bulunmadığı için herhangi bir işlem yapılmadı.

Sonuç

Sonuç olarak hastalığın ilk tanımlandığı dönemlerden beri klinik bulguların ağırlığının etnik farklılıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Mutasyonların gösterilmesi ile enflamasyon ve bağışıklık sisteminin moleküler mekanizmalarının ortaya konması ve hastalık patofizyolojisinin tam olarak anlaşılabilmesinin yanı sıra nadir görüldüğü bilinen otoenflamatuvar hastalıkların ve bu sistemlere bağlı ve sık görülen genetik temelli hastalıkların da tanı ve tedavileri açısından açıklayıcı olacaktır. Ayrıca kompleks allel mutasyonlarının ve yaş dönemine göre bu mutasyonların birlikteliği de yine fonksiyon çalışmaları ile üzerinde durulması gereken, literatürde yeterli verinin bulunmadığı bir diğer önemli husustur. Çalışmamızın bundan sonraki aşamasında özellikle üçlü mutasyona sahip olguların taşıdığı mutasyonların hastalık oluşumuna olan katkısının fonksiyon çalışmaları ile ortaya konacağı kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (no: 2014/929).

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.G., Ş.P., Ş.Ö., A.P. Konsept: Ş.P., E.C. Dizayn: E.C., Ş.P. Veri Toplama ve İşleme: D.Ö., A.Ö., A.P. Analiz ve Yorumlama: E.C., K.Ç., A.G. Literatür Tarama: E.C., Ş.Ö. Yazan: E.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
2. Saito M, Nishikomori R, Kambe N. Familial Mediterranean fever: MEFV gene mutations and treatment. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2007;30:78-85.
3. Ong FS, Vakil H, Xue Y, et al. The M694V mutation in Armenian-Americans: a 10-year retrospective study of MEFV mutation testing for familial Mediterranean fever at UCLA. *Clin Genet* 2013;84:55-9.

4. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, et al. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:45-53.
5. Available from: URL:<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/> Last update 2014/10/29
6. Masters SL, Lagou V, Jéru I, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med* 2016;8:332ra45.
7. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003;11:591-604.
8. Grandemange S, Aksentijevich I, Jeru I, Gul A, Touitou I. The regulation of MEFV expression and its role in health and familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2011;12:497-503.
9. Ugan Y, Ermiş F, Şahin M. Ailesel Akdeniz Ateşi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg* 2011;18:139-43.
10. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
11. Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi akdeniz ateşi hastalığının moleküler temeli *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006;37:223-9.
12. Tunca M, Akar S, Onen F, et al; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
13. Yılmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-5.
14. Akar N, Yalçinkaya F, Akar E, Cakar N. MEFV mutation analysis in Turkish familial Mediterranean fever patients with amyloidosis. *Amyloid* 1999;6:301-2.
15. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:67-72.
16. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999;103:e70.
17. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998;6:95-7.
18. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999;6:1-6.
19. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999;7:287-92.
20. Salehzadeh F, Fathi A. Patient with FMF and Triple MEFV Gene Mutations. *Med Arch* 2015;69:269-70.
21. Fonnesu C, Cerquaglia C, Gioviale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009;76:227-33.
22. Kasapçopur Ö, Arsoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:9-17.



Sigaranın Metabolik Sendrom ve Plazma Aterojenite İndeksi Üzerine Etkisi: Bir Olgu Kontrol Çalışması

The Effects of Smoking on Metabolic Syndrome and Atherogenic Index of Plasma: A Case-Control Study

● Ruhuşen Kutlu, ● Ahmet Öksüz*

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

*Ulaş Aile Sağlığı Merkezi, Sivas, Türkiye

Öz

Amaç: Sigara kanser, kalp ve akciğer hastalıkları başta olmak üzere çeşitli sağlık sorunları için önemli bir risk faktörüdür. Plazma aterojenite indeksi (PAİ) koroner ateroskleroz/kardiyovasküler riskini yansıtır. Bu çalışma sigaranın, metabolik sendrom ve PAİ üzerine etkisini değerlendirmek için yapılmıştır.

Yöntemler: Olgu-kontrol tipindeki bu çalışma 18 yaş ve üzeri 1110 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranarak yapıldı. Çalışmaya uygun olan 900 hastanın dosyası incelendi (900/1110). Metabolik sendrom tanısı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterlerine göre konuldu. PAİ'leri hesap makinesi kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Katılanların yaş ortalaması 36,02±11,72 idi. Katılımcıların %51,2'si (n=461) kadın, %72,6'sı (n=653) evli, %35,6'sı (n=320) üniversite mezunu, %32,0'ı memur (n=288), %53,6'sı (n=482) sigara içmekteydi. Metabolik sendrom sıklığı %26,4 olarak (n=238) bulundu. Metabolik sendrom ile sigara içme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). PAİ sigara içen bireylerde içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,001). Metabolik sendromu olanlarda PAİ'nin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu (p<0,001).

Sonuç: Sigara içiciliği ateroskleroz ve kardiyovasküler açısından ciddi bir risk faktörüdür. Çalışmamızda PAİ sigara içen bireylerde içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Fakat metabolik sendrom ile sigara içme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Anahtar Sözcükler: Sigara, metabolik sendrom, plazma aterojenite indeksi

Abstract

Aim: Smoking is an important risk factor for various health problems, especially cancer, heart and lung diseases. atherogenic index of plasma (AIP) reflects the coronary atherosclerosis/cardiovascular risk. This study was conducted to evaluate the effects of smoking cigarette on metabolic syndrome and AIP.

Methods: In this case-control study, records of 1110 patients aged 18 years and older were retrospectively evaluated. Files of 900 eligible patients were examined (900/1110). Metabolic syndrome was diagnosed according to the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria. AIP was calculated using a calculator.

Results: The mean age of the subjects was 36.02±11.72 years. 51.2% (n=461) were women, 72.6% (n=653) were married, 35.6% (n=320) were university graduate, 32.0% (n=288) were civil servants, and 53.6% (n=482) were smoking. The frequency of metabolic syndrome was 26.4% (n=238). There was no statistically significant difference between metabolic syndrome and smoking status (p>0.05). There was a statistically significant relationship between AIP and smoking status (p<0.001). AIP was found to be statistically higher in patients with metabolic syndrome (p<0.001).

Conclusion: Smoking is a serious risk factor for atherosclerosis and cardiovascular disease. In our study, AIP was found to be significantly higher in smokers than in non-smokers. However, there was no statistically significant difference between metabolic syndrome and smoking status.

Keywords: Smoke, metabolic syndrome, atherogenic index of plasma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ahmet Öksüz

Ulaş Aile Sağlığı Merkezi, Sivas, Türkiye

Tel.: +90 545 656 87 67 E-posta: dr.ahmett@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1556-8171

Geliş Tarihi/Received: 8 Mayıs 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11 Ağustos 2017

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Türkiye’de toplam 14,8 milyon kişi (%27,1) tütün ürünü kullanmaktadır. Tütün kullanım sıklığı erkeklerde (%41,5), kadınlara göre (%13,1) daha yüksektir (1). Sigara kullanımı kanser, kalp ve akciğer hastalıkları başta olmak üzere çeşitli sağlık sorunları için önemli bir risk faktörüdür. Sigara erke ve önlenebilir ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Halen dünyada her yıl beş milyondan fazla kişi sigara kullanımı nedeniyle hayatını kaybetmektedir ve bu sayının 2030 yılında sekiz milyonu aşacağı tahmin edilmektedir (2). Metabolik sendrom (MetS); insülin direnci, abdominal obezite, hiperlipidemi, esansiyel hipertansiyon, tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalığı ile karakterize kompleks bir hastalıklar bütünüdür (3,4). Dünyada ve ülkemizde erişkin toplumun yaklaşık üçte birinde MetS bulunması, yaşla birlikte artması, morbidite ve mortalite artışına neden olması MetS’yi giderek büyüyen bir toplumsal sağlık sorunu haline getirmiştir (5).

Plazma aterojenite indeksi (PAİ) desilitrede miligram olarak ölçülen plazma trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [$\log(\text{TG}/\text{HDL-K})$] olarak hesaplanır. PAİ, HDL-K ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-K partiküllerinin büyüklüğü ve kolesterolün fraksiyonel esterifikasyonu ilişkilidir. Bu oran, aterojenik küçük LDL-K ve HDL-K partiküllerinin varlığını, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtır ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken ek fayda sağlar (6).

Sigara kullanımının MetS, kalp damar hastalıkları, kanserler başta olmak üzere sağlık üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir (7,8). Sigara içiciliği doza bağımlı olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler açısından ciddi bir risk faktörüdür (9). Sigara içicilerinin lipoprotein mekanizmaları ve endotelial fonksiyonlarında anormallikler vardır (10,11). Ayrıca bazı çalışmalarda insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişme riskinin sigara içen kişilerde içmeyenlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12,13). Böylece bu bulgulara dayanarak, sigara MetS için önemli değiştirilebilir risk faktörü olarak kabul edilebilir (14).

Bu çalışma sigaranın, MetS ve PAİ üzerine etkisini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

Yöntemler

Araştırmanın Şekli, Yapıldığı Yer, Verilerin Toplanması

Olgu-kontrol tipindeki bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Polikliniği’ne 01.08.2011-01.08.2015 tarihleri arasında herhangi bir nedenle başvuran 18 yaş ve üzeri 1110 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranarak yapıldı. Aile hekimliği polikliniğine sigara bırakma ve periyodik sağlık muayenesi kapsamında müracaat eden her hastanın boyu, kilosu, bel

çevresi, boyun çevresi, kol ve bacak tansiyonları ölçülmekte, açlık kan şekeri, lipit paneli, tam kan sayımı, tam idrar tahlili istenmektedir. Hasta dosyalarına kişinin yaşı, cinsiyeti, mesleği, eğitimi, medeni durumu, geçirdiği hastalıklar, sigara içip içmediği kaydedilmektedir. Taranan dosyalarda eksik tahlil ve sosyo-demografik bilgileri olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya uygun olan 900 hastanın dosyası incelendi (900/1110). Hastaların MetS’leri olup olmadığı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) III kriterlerine göre değerlendirilip kaydedildi ve PAİ’leri hesap makinesi kullanılarak hesaplandı. Günlük en az bir sigara içenler bağımlı olarak değerlendirildi.

Çalışmanın Etik İzni

Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alındı (no: 2018/1195).

Metabolik sendrom: MetS tanısı için Dünya Sağlık Örgütü, NCEP ATP III, Uluslararası Diyabet Federasyonu ve Amerikan Kalp Derneği tarafından çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda bu kriterler kullanılmakta olup, uzlaşılan tek bir kriter bulunmamaktadır. Bu nedenle MetS prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre değişmektedir. MetS tanısı için çalışmamızda kullanılan NCEP ATP III tanı kriterleri Tablo 1’de gösterilmiştir (15). Kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması MetS tanısı için yeterlidir (16).

Plazma aterojenite indeksi: PAİ, TG’nin HDL-K’ye oranının logaritması alınarak [$\log(\text{TG}/\text{HDL-K})$] hesaplandı. PAİ risk sınıflaması; hesaplanan değerlere göre <0,1 düşük risk, 0,1-0,24 orta risk, >0,24 yüksek risk olarak sınıflandırıldı (6).

Antropometrik Ölçümler

Hastaların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi) hata oranını azaltmak için aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Boyları ayakkabıları çıkarılarak, ağırlıkları ceket ve üstteki fazla giysiler çıktıktan

Tablo 1. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Yetişkin Tedavi Paneli III metabolik sendrom tanı kriterleri

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
Trigliserit	>150 mg/dL
HDL	
Erkek	<40 mg/dL
Kadın	<50 mg/dL
Kan basıncı	≥130/85 mmHg
Açlık plazma glikozu	≥100 mg/dL
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein	

sonra standart baskül ve boy ölçer yardımı ile ölçüldü. Hastaların boy ve vücut ağırlıkları kullanılarak vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. $VKİ=Ağırlık (kg)/Boy (m)^2$ formülü kullanılarak tespit edildi. VKİ değeri 18,50'nin altında olanlar zayıf, 18,50–24,99 arasında olanlar normal kilolu, 25,0–29,99 arasında olanlar fazla kilolu, 30,0 ve üzerinde olanlar obez olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma cinsinden, kategorik verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve yüzde cinsinden tablo halinde özetlenmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ikiye karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında (GA), anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Parametreler arası korelasyon Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Güçlü korelasyon gösteren verilerin doğrusal regresyon analizi yapıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0,00–0,24 arası zayıf, 0,25–0,49 arası orta, 0,50–0,74 arası güçlü, 0,75–1,00 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamıza yaş ortalaması $36,02\pm 11,72$ yaş olan %48,8'i (n=439) erkek, %51,2'si (n=461) kadın olmak üzere 900 hasta alındı. Katılımcıların %72,6'sı (n=653) evli, %35,6'sı (n=320) üniversite mezunu, %32,0'ı memur (n=288), %53,6'sı (n=482) sigara içmekteydi (Tablo 2).

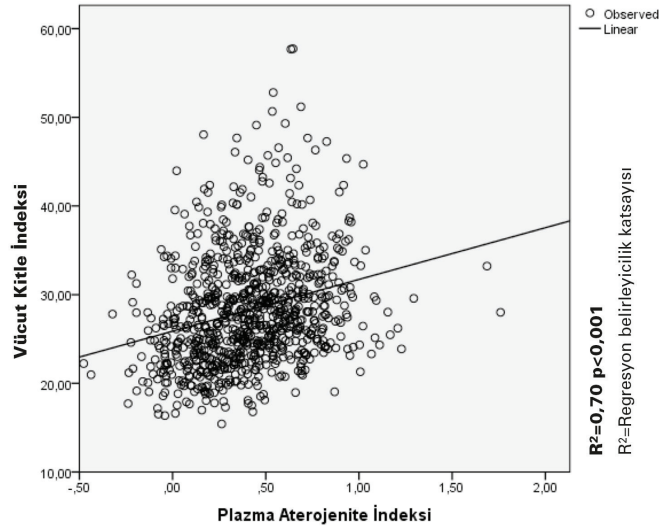
Metabolik Sendrom

Katılımcıların %26,4'ünde (n=238) MetS vardı. MetS ile cinsiyet, sigara içme durumu ve çalışma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). MetS ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Ortaokul ve altı eğitimlilerde lise ve üstü eğitimlilere göre 2,185 kat daha fazla MetS görülmekteydi [Odds oranı (OR): 2,185 %95 GA (1,617-2,954)] ($p<0,001$). MetS ile medeni durum arasında anlamlı bir ilişki vardı. Evli olan bireylerde bekar olan bireylere göre 2,093 kat daha fazla MetS görülmekteydi [OR: 2,093 %95 GA (1,443-3,036)] ($p<0,001$) (Tablo 3).

Plazma Aterojenite İndeksi

Çalışmamıza alınan kişilerin PAİ ortalaması $0,41\pm 0,28$ idi. PAİ ile cinsiyet, sigara içme durumu, eğitim durumu, çalışma durumu, medeni durum ve MetS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,002$, $p<0,004$, $p<0,001$, $p<0,001$). Erkek bireylerde, sigara içenlerde, ortaokul ve altı eğitimlilerde, çalışanlarda, evlilerde ve MetS olanlarda PAİ'nin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. PAİ

ile VKİ arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon vardı. PAİ'deki yüksekliğin %70'i VKİ'ye atfedilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Plazma aterojenite indeksi ile vücut kitle indeksi arasındaki lineer regresyon analizi

Tablo 2. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	439	48,8
Kadın	461	51,2
Eğitim durumu		
Okuryazar	7	0,8
İlkokul	288	32,0
Ortaokul	49	5,4
Lise	236	26,2
Üniversite	320	35,6
Medeni durum		
Evli	653	72,6
Bekar	233	25,9
Dul/boşanmış	14	1,5
Meslek		
Ev hanımı	222	24,7
Memur	288	32,0
Emekli	66	7,3
İşçi	196	21,8
Esnaf	62	6,9
Öğrenci	66	7,3
Sigara içme durumu		
Sigara içiyor	482	53,6
Sigara içmiyor	419	46,4
Toplam	900	100,0

Vücut Kitle İndeksi

Çalışmaya alınanların %67,6'sının (n=608) VKİ'si <30 kg/m² , %32,4'ünün (n=292) VKİ'si ≥30 kg/m² idi. VKİ ile cinsiyet, sigara içme durumu, eğitim durumu, çalışma durumu, medeni durum ve MetS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0,001) (Tablo 4). Kadın bireylerde, sigara içmeyenlerde, ortaokul ve altı eğitilmişlerde, çalışmayanlarda, evlilerde ve MetS olanlarda VKİ anlamlı şekilde daha fazla idi.

Plazma Aterojenite İndeksi Sınıflaması

Katılımcıların hesaplanan PAİ'leri sınıflandırıldığında; %13,9'unda (n=125) PAİ <0,1 (düşük risk), %16,1'inde (n=145) PAİ 0,1-0,24 arası (orta risk), %70'inde (n=630) PAİ >0,24 (yüksek risk) olarak bulundu. PAİ sınıflandırılması ile eğitim durumu, medeni durum, cinsiyet, sigara içme durumu, çalışma durumu, MetS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla p=0,007, p=0,002, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001) (Tablo 5). Ortaokul ve altı eğitilmişlerde, evlilerde, erkeklerde, sigara içenlerde, çalışanlarda ve MetS'li olanlarda PAİ riski diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi.

Tartışma

MetS, diyabet ve pre-diyabet, abdominal obezite, dislipidemi ve yüksek kan basıncı gibi kalp krizi risk faktörlerinin kümelenildiği bir bozukluktur (4,5). PAİ de aterojenik küçük LDL-K ve HDL-K partiküllerinin varlığını, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtır ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken ek

fayda sağlar (6). Sigara kullanımının MetS, kalp damar hastalıkları, kanserler başta olmak üzere sağlık üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir (9). Çalışmamız sigara kullanımının MetS ve PAİ üzerine etkilerini göstermektedir.

Miyatake ve ark. (8) yapmış oldukları bir çalışmada sigara içiciliği ile MetS arasında erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilirken, kadınlarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Oh ve ark. (14) yaptıkları çalışmada sigara içiminin doza bağlı olarak MetS riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise MetS ile sigara içme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Cibickova ve ark. (17) çalışmasında sigara içiciliğinin MetS gelişme riskinin arttırdığı ve Ankle-Brakial İndeksi'nin (ABI) özellikle dislipidemili hastalarda insülin direncinin tahmin edilmesi için günlük pratikte kullanılabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte sigara ile MetS arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (18).

Bhanushali ve ark. (19) yapmış oldukları çalışmada medeni durumun MetS ile güçlü bir ilişkisinin olduğu; bekar kadınların evli kadınlara göre MetS olma eğiliminin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Cho ve ark. (20) çalışmasında erkeklerde medeni durumun MetS prevalansı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak kadınlarda böyle bir ilişki tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak evli olan bireylerde bekar olan bireylere göre daha fazla MetS görülmektedir.

Silventoinen ve ark.'nın (21) yaptığı bir çalışmada üniversite eğitimi alan bireylerde MetS, temel eğitim görenlere göre daha az tespit edilmiştir. Wamala ve ark.

Tablo 3. Metabolik sendrom ile bazı parametrelerin karşılaştırılması

	Metabolik sendrom				Toplam		χ ²	p
	Var		Yok		n	%		
Cinsiyet	n	%	n	%	n	%		
Erkek	123	28,0	316	72,0	439	100,0	1,091	0,296
Kadın	115	24,9	346	75,1	461	100,0		
Sigara içme durumu								
İçiyor	138	28,6	344	71,4	482	100,0	2,550	0,110
İçmiyor	100	23,9	318	76,1	418	100,0		
Eğitim durumu								
OR: 2,185 %95 GA [1,617-2,954]								
Ortaokul ve altı eğitilmişler	124	36,0	220	64,0	344	100,0	26,394	<0,001
Lise ve üstü eğitilmişler	114	20,5	442	79,5	556	100,0		
Medeni durum								
OR: 2,093 %95 GA [1,443-3,036]								
Evli	196	30,0	457	70,0	653	100,0	15,598	<0,001
Bekar	42	17,0	202	83,0	247	100,0		
Çalışma durumu								
Çalışıyor	133	24,6	408	75,4	408	100,0	2,413	0,120
Çalışmıyor	105	29,2	254	70,8	254	100,0		
OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı								

Tablo 4. Vücut kitle indeksi ve plazma aterojenite indeksi ile bazı parametrelerin karşılaştırılması

	Cinsiyet		z**	p
	Erkek	Kadın		
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,44 (16,79-46,08)	28,35 (15,42-57,73)	-4,348	<0,001
PAİ* [Log (TG/HDL-C)]	0,50 [(-0,48)-1,76]	0,29 [(-0,44)-1,02]	-10,138	<0,001
	Sigara içme durumu		z	p
	İçiyor	İçmiyor		
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25,66 (15,42-45,70)	29,61 (16,36-57,73)	-9,610	<0,001
PAİ* [Log (TG/HDL-C)]	0,45 [(-0,48)-1,76]	0,32 [(-0,44)-1,17]	-6,562	<0,001
	Eğitim durumu		z	p
	Ortaokul ve altı eğitim	Lise ve üstü eğitim		
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	30,05 (15,42-57,73)	26,12 (16,36-45,43)	-9,680	<0,001
PAİ [Log (TG/HDL-C)]	0,44 [(-0,48)-1,23]	0,38 [(-0,44)-1,76]	-3,033	0,002
	Çalışma durumu		z	p
	Çalışıyor	Çalışmıyor		
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,26 (16,36-46,08)	29,29 (15,42-57,73)	-5,997	<0,001
PAİ [Log (TG/HDL-C)]	0,42 [(-0,48)-1,69]	0,37 [(-0,22)-1,76]	-2,851	0,004
	Medeni durum		z	p
	Evli	Bekar		
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,34 (15,42-57,73)	24,77 (16,53-41,52)	-7,868	<0,001
PAİ [Log (TG/HDL-C)]	0,44 [(-0,48)-1,76]	0,33 [(-0,44)-1,11]	-4,686	<0,001
	Metabolik sendrom		z	p
	Var	Yok		
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	31,74 (19,05-57,73)	26,00 (15,42-50,67)	-12,018	<0,001
PAİ [Log (TG/HDL-C)]	0,66 (0,06-1,69)	0,31 [(-0,48)-1,76]	-16,590	<0,001

PAİ*: Plazma aterojenite indeksi, **Mann-Whitney U testi, min: Minimum, maks: Maksimum, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, Log: Logaritma

(22) 30-65 yaş arası kadınlarda yaptığı çalışmada düşük eğitim düzeyinin MetS riskinin artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da bu çalışmalar benzer olarak ortaokul ve altı eğitimlilerde lise ve üstü eğitimlilere göre daha fazla MetS görülmekteydi.

Bizim çalışmamızda erkek bireylerde, sigara içenlerde, ortaokul ve altı eğitimlilerde, çalışanlarda, evlilerde ve MetS'si olanlarda PAİ'nin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde Dobiasova'nın (23) çalışmasında da PAİ ile sigara ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında yapılan bir diğer çalışmada sigara içiciliği ile PAİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (24). Uganda'da yapılmış bir çalışmada da anormal total kolesterol seviyesi

ve sigara içiciliğinin aterojenik riskle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (25). Nansseu ve ark. (24) yaptıkları çalışmada PAİ ile sigara içiciliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Onat ve ark. (26) yaptığı çalışmada da sigara ile PAİ arasında anlamlılık tespit edilmemiştir. Yapılan bir başka çalışmada (8) sigara içen erkeklerde PAİ düzeylerinde içmeyenlere göre anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir. Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da PAİ sigara içen bireylerde içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

Miyatake ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada erkeklerde sigara içiciliği ve MetS'si olan bireylerde aterojenik indeks sigara içmeyen ve MetS'si bulunmayan gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır; kadınlarda ise MetS'si

Tablo 5. Plazma aterojenite indeksi sınıflandırılması ile bazı parametrelerin karşılaştırılması										
	PAİ sınıflanmış						Toplam		χ ²	p
	PAİ<0,1 Düşük risk		PAİ 0,1-0,24 Orta risk		PAİ>0,24 Yüksek risk					
Eğitim durumu	n	%	n	%	n	%	n	%		
Ortaokul ve altı eğitim	33	9,6	52	15,1	259	75,3	344	100,0	9,967	0,007
Lise ve üstü eğitim	92	16,5	93	16,7	371	66,8	556	100,0		
Medeni durum										
Evli	82	12,6	92	14,1	479	73,3	653	100,0	12,900	0,002
Bekar	43	17,4	53	21,5	151	61,1	247	100,0		
Cinsiyet										
Erkek	25	5,7	50	11,4	364	82,9	439	100,0	73,716	<0,001
Kadın	100	21,7	95	20,6	266	57,7	461	100,0		
Sigara içme durumu										
İçiyor	25	5,7	50	11,4	364	82,9	439	100,0	73,716	<0,001
İçmiyor	100	21,7	95	20,6	266	57,7	461	100,0		
Çalışma durumu										
Çalışıyor	76	14,0	65	12,0	400	74,0	541	100,0	17,154	<0,001
Çalışmıyor	49	13,6	80	22,3	230	64,1	359	100,0		
Metabolik sendrom										
MetS var	1	0,5	7	2,9	230	96,6	238	100,0	109,897	<0,001
MetS yok	124	18,7	138	20,8	400	60,4	662	100,0		
PAİ: Plazma aterojenite indeksi, MetS: Metabolik sendrom										

bulunanlarda aterojenik indeks anlamlı olarak yüksek saptanmış, fakat sigaranın aterojenik indeks üzerine etkisi saptanmamıştır. Essiarab ve ark. (27) yaptığı çalışmada MetS'si olan kadınlarda PAİ değerleri MetS'si olmayan kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Onat ve ark. (26) yaptıkları çalışmada da MetS bulunan kişilerde PAİ düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da MetS ile PAİ arasında anlamlı bir ilişki saptandı; MetS'si bulunan katılımcıların PAİ seviyeleri MetS'si bulunmayanlara göre daha yüksekti. Atalay ve ark.'nın (28) çalışmasında tip 2 diyabetli hastalarda ABİ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Söğüt ve ark. (29) yapmış olduğu çalışmada PAİ'nin anjiyografik olarak tespit edilen Koroner Kalp hastalığının en kuvvetli biyokimyasal göstergesi ve öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.

Onat ve ark. (26) tarafından yapılan çalışmada VKİ ile PAİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış. Niroumand ve ark. (30) yaptıkları çalışmada VKİ ile PAİ arasında bir ilişki saptanmış, VKİ arttıkça PAİ düzeylerinde artış görülmüştür. Nansseu ve ark. (24) yaptıkları çalışmada VKİ ile PAİ arasında pozitif ve anlamlı korelasyon vardı. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde VKİ ile PAİ arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon vardı. PAİ'deki yüksekliğin %70'i VKİ'ye atfedilmekteydi.

Çalışmanın Kısıtlılığı

PAİ ve MetS'si etkileyebilecek pek çok faktör bulunduğu için çok merkezli, uzun süreli ve daha fazla hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Araştırmamız 01.08.2011-01.08.2015 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran hastaların dosya taraması şeklinde olduğu için çalışmaya alınan hastalardan onam alınamamıştır.

Sonuç

Bizim çalışmamızda PAİ sigara içen bireylerde içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Fakat MetS ile sigara içme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. VKİ ile PAİ arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon vardı. Sigara içiciliği doza bağımlı olarak ateroskleroz açısından ve kardiyovasküler açıdan ciddi bir risk faktörüdür. PAİ kolay hesaplanabilir bir yöntem olup koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken hekime kolaylık sağlar. Risklerin belirlenmesi ve risk yönetimi konularında birinci basamak sağlık kurumları daha fazla sorumluluk almalı, çalışanları özellikle en önemli değiştirilebilir risk faktörü olan sigara ile mücadelede rol almalıdırlar.

Teşekkür

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde emeği geçen tüm katılımcılara teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (no: 2018/1195).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

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

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012. Available from: http://www.halksagligiens.hacettepe.edu.tr/KYTA_TR.pdf (Accessed 30.04.2017).
2. WHO Report On The Global Tobacco Epidemic 2008. Available from: www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf (Accessed 30.04.2017).
3. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002; Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26:1297-303.
4. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:13-8.
5. Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548-53.
6. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER (HDL)). *Clin Biochem* 2001;34:583-8.
7. Surgeon General. The health consequences of smoking: A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention. Office of Smoking and Health. Available from: URL: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/sgr_2004/chapters.htm. Accessed 30.04.2017.
8. Miyatake N, Wada J, Kawasaki Y, Nishii K, Makino H, Numata T. Relationship between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population. *Intern Med* 2006;45:1039-43.
9. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981;101:319-28.
10. Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, et al. Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2001;156:373-8.
11. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL. *Circulation* 1996;9:1346-53.
12. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339:1128-30.
13. Ronnema T, Ronnema EM, Puukka P, Pyörala K, Laakso M. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 1996;19:1229-32.
14. Oh SW, Yoon YS, Lee ES, et al. Association Between Cigarette Smoking and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2064-6.
15. 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.
16. Bener A, Ziric M, Musallam M, et al. Prevalence of Metabolic syndrome according to Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria: A Population-Based Study. *Meta Syndr Relat Disord* 2009;7:221-9.
17. Cibickova L, Karásek D, Langová K, et al. Correlation of lipid parameters and markers of insulin resistance: does smoking make a difference? *Physiol Res* 2014;63 (Suppl 3):387-93.
18. Chen CC, Li TC, Chang PC et al. Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. *Metabolism* 2008;57:544-8.
19. Bhanushali CJ, Kumar K, Wutoh AK, et al. Association between Lifestyle Factors and Metabolic Syndrome among African Americans in the United States. *J Nutr Metab* 2013;2013:516475.
20. Cho KI, Kim BH, Je HG, Jang JS, Park YH. Gender-Specific Associations between Socioeconomic Status and Psychological Factors and Metabolic Syndrome in the Korean Population: Findings from the 2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Biomed Res Int* 2016;2016:3973197.
21. Silventoinen K, Pankow J, Jousilahti P, Hu G, Tuomilehto J. Educational inequalities in the metabolic syndrome and coronary heart disease among middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 2005;34:327-34.
22. Wamala SP, Lynch J, Horsten M, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Education and the metabolic syndrome in women. *Diabetes Care* 1999;22:1999-2003.

23. Dobiasova M. AIP–atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. Article in Czech. *Vnitr Lek* 2006;52:64-71.
24. Nansseu JRN, Moor VJA, Nouaga MED, Zing-Awona B, Tchanana G, Ketcha A. Atherogenic index of plasma and risk of cardiovascular disease among Cameroonian postmenopausal women. *Lipids Health Dis* 2016;15:49.
25. Wekesa C, Asiki G, Kasamba I, et al. Atherogenic Risk Assessment among Persons Living in Rural Uganda. *J Trop Med* 2016;2016:7073894.
26. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. "Atherogenic index of plasma" (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010;4:89-98.
27. Essiarab F, Taki H, Lebrazi H, Sabri M, Saïle R. Usefulness of lipid ratios and atherogenic index of plasma in obese Moroccan women with or without metabolic syndrome. *Ethn Dis* 2014;24:207-12.
28. Atalay H, Büyük B, Değirmencioğlu S, Güzel S, Çelebi A, Ekizoğlu İ. Effect of The Atherogenic Index of Plasma on Microvascular Complications Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *İstanbul Med J* 2015;16:111-5.
29. Söğüt E, Avcı E, Üstüner F, Arıkan E. Serum aterojenite indeksi olarak (TG/HDL-K) oranının değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2006;4:1-8.
30. Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem-Rezaiyan M, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Med J Islam Repub Iran* 2015;29:240.



Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguları, Hastalık Ağırılık Skorları ve Gen Mutasyonları Arasındaki İlişki

Relationship Among Clinical, Laboratory Findings, Disease Severity Scores and Genetic Mutations in Patient with Familial Mediterranean Fever

© Selda Yavuz, © Nilgün Selçuk Duru*, © Murat Eleveli*

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

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

Öz

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), kendi kendini sınırlayan ateşin eşlik ettiği seröz membranların iltihabına bağlı ataklarla seyreden bir otoenflamatuvar hastalıktır. Çalışmamızda AAA tanılı hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular ile gen mutasyonları ve hastalık ağırlık skorları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamızda 27'si kız, 27'si erkek toplam 54 hastanın bölgesel dağılımları, klinik, laboratuvar bulguları ve taşıdıkları MEFV gen mutasyonları incelendi. Ağırılık skorlamasına ve gen mutasyonlarına göre oluşturulan gruplarda klinik/laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 10,50±3,66 yıl olarak belirlendi. En sık görülen yakınmalar karın ağrısı, ateş ve eklem ağrısı idi. M694V mutasyonu (%54,6) en sık görülen mutasyon olup bunu E148Q (%11,1) izlemekteydi. Hastalık ağırlık skoru M694V homozigot hastalarda diğer hastalara göre daha yüksekti. Ağırılık skoruna göre orta-ağır hastalık grubunda hafif hastalık grubundan anlamlı daha yüksek artrit, eritem ve miyalji görüldü. Atak sırasındaki sedimentasyon hızı orta-ağır hastalık grubunda daha yüksek bulundu. Hastalarımızın en sık Doğu Anadolu Bölgesi kökenli olduğu belirlendi.

Sonuç: AAA'lı hastalarda M694V homozigotluğu daha ciddi hastalık seyri ile birliktedir. Atak sırası sedimentasyon hızı yüksek olan hastalarda hastalık ağır seyredebilir.

Anahtar Sözcükler: Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV gen mutasyonu, hastalık ağırlık skoru

Abstract

Aim: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an auto inflammatory disease characterized by recurrent attacks of fever and inflammation of serosal tissues. In this study, we aimed to investigate the relationship of clinical and laboratory findings with genetic mutations and disease severity scores in children diagnosed with FMF.

Methods: Fifty-four patients (27 girls and 27 boys) were enrolled in this study. The subjects were divided into groups according to disease severity score and gene mutations. Regional distributions, clinical and laboratory findings and MEFV mutations were evaluated. Clinical and laboratory findings were compared between the groups.

Results: The mean age of the patients was 10.50±3.66 years. The most frequent complaints were fever, abdominal pain and arthralgia. The most frequent mutation was M694V (54.6%), followed by E148Q mutation (11.1%). The disease severity score in patients with M694V homozygous was higher than in other patients. Arthritis, erythema and myalgia were found to be higher in moderate-severe disease group than in mild disease group. Erythrocyte sedimentation rate during attacks were found to be higher in moderate-severe disease group. The patients were mostly from Eastern Anatolia region.

Conclusion: Homozygous M694V mutation is associated with a more severe clinical course. The disease may be severe in patients with high sedimentation rate during attacks.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, MEFV gene mutations, disease severity score

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayıcı, otozomal resesif geçişli bir enflamatuvar hastalık olup, ateşin eşlik ettiği akut, kısa süreli atak şeklindeki çeşitli serözit formlarıyla karakterizedir (1). AAA Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi Akdeniz ve Orta Doğu kökenli toplulukları etkileyen bir hastalıktır (1,2).

Hastalık klinik olarak farklı şekillerde görülebileceğinden patognomonik klinik ve laboratuvar bulguların yokluğunda tanı oldukça zorlaşır. 1997 yılında; hastalıktan sorumlu olan genin saptanması ile birlikte; gen mutasyon analizi incelemeleri şüpheli olgularda yardımcı tanı yöntemi olarak gündeme gelmiştir (1). AAA geni (*MEFV*) 16. kromozomun kısa kolunda olup pyrin proteinini kodlar (1,2). Hastaların %85'inde sadece beş mutasyon görülmesine rağmen Infervers Web sitesinin en son verilerine göre 317 mutasyon tespit edilmiştir (3). En sık görülenler 10. eksondaki M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonlarıdır ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili oldukları düşünülmektedir (4). Bazı mutasyonların AAA ile birlikteliği gösterilememiştir (4,5). 2012 yılında bir grup klinik ve moleküler araştırmacı gerekli durumlarda istenecek *MEFV* mutasyonları için ortak bir konsensüs kararı aldılar (5). Bu konsensüsle dokuzu iyi bilinen patojenik varyant M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, ve T267I, beşi önemi tam bilinmeyen (E148Q, K695R, P369S, F479L ve I591T) toplam 14 *MEFV* mutasyonunun test edilmesi önerildi (5). Genetik mutasyonların saptanmasından sonra yapılan çalışmalarda; hastalığın seyri üzerine etkileri ve genotip/fenotip ilişkileri araştırılmaktadır (2,4,6).

Çalışmamızda AAA'lı hastaların klinik, laboratuvar bulguları, mutasyon analizleri ve bölgesel dağılımları incelenmiş olup bu parametrelerin hastalığın ağırlık skoru ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Yöntemler

Çalışma hastanemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde izlenmekte olan Tell Hashomer Kriterleri'ne (7) göre AAA tanılı hastalarda yapıldı. Retrospektif olarak yapılan çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 30/07/09-07).

Genetik analizi yapılmış 54 pediatrik hasta (27 erkek, 27 kız) çalışmaya dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildi. Tüm olguların klinik bulguları, aile anamnezi, ilaç yanıtları, gen mutasyonları, atak sırasında ve atak dışı lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), hemogloblin, hematokrit değerleri kaydedildi. Anne-baba arasında akraba evliliği, anne-baba memleketi, ailede AAA varlığı, hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak sıklığı, atak süresi, ateşle birlikte olan karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, artrit,

erizipel benzeri eritem varlığı, rekürren ateş, apandisit ön tanısıyla izlenme, apendektomi olma öyküsü, miyalji, skrotal ağrı ya da şişlik, deri bulguları, splenomegali ve hepatomegali olup olmadığı, tedavi bilgileri not edildi.

Her hastanın ağırlık skoru Pras ve ark. (8) tarafından geliştirilen skorlama sistemi ile hesaplandı. Ağırlık skorlaması başlangıç yaşı, atak sıklığı atakları kontrol eden kolşisin dozu, eklem tutulumu, erizipel benzeri eritem, amiloidoz varlığı kriterleri üzerinden puanlandırıldı. Hafif hastalık: 2-5 puan, orta ağırlıkta hastalık: 6-10 puan, ağır hastalık: 10 puan üstü olarak belirlendi.

Tam kan sayımı etil diamin tetra asidik asidli standart tüplere alınan kan örneklerinde otomatik analizör (Pentra DX 120) ile çalışıldı. CRP immünonefolometrik metod, ESH orijinal Westergren metoduna uygun Linear Therma tam otomatik sedimentasyon cihazı ile çalışıldı. *MEFV* geni ile ilişkili mutasyonların taranması İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Moleküler Onkoloji ve Hematopatoloji Araştırma Merkezi'nde Strip Assay Tarama kiti (Vienna Lab Labordiagnostika, Viyana, Avusturya) kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Kategorik verilerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare ya da Fisher's exact testleri uygulandı. Sayısal değişkenler açısından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için Student t-testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler açısından bağımlı iki grup arasındaki fark Wilcoxon testi ile incelendi. Sayısal verilerin arasındaki ilişkiler Spearman nonparametrik korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kalitatif veriler yüzde, kantitatif veriler ise ortalama ve standart sapma ile verildi. Veriler SPSS istatistik paket programında değerlendirildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubu yaş ortalaması 10,50±3,66 (3,32-17,28 yaş) olup hastalığın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş 5,78±3,27 yıl (1 yaş-14 yaş arası), ortalama tanı alma yaşı ise 8,02±3,42 yıl (1 yaş-15 yaş) olarak bulundu. Akraba evliliği 18 (%33,39), AAA öyküsü 33 (%61,1), ailede böbrek yetmezliği 3 (%5,6) olguda saptandı (Tablo 1).

Hastalarımızın bölgelere göre değerlendirilmesi yapılırken ebeveynlerinin memleketleri sorgulandı. En çok hasta Doğu Anadolu Bölgesi'nden (%37,03) idi. Sonra sırasıyla Karadeniz Bölgesi (%29,62), İç Anadolu Bölgesi (%18,51), Güneydoğu Anadolu Bölgesi (%9,25), Marmara Bölgesi (%3,70) ve Akdeniz Bölgesi (%1,85) bulundu. İllere göre dağılımda ise ilk sırada altı hasta ile Sinop saptandı. Erzurum ve Sivas'tan dört; Ardahan, Çorum, Tokat ve Bitlis'ten üç; Çankırı, Zonguldak, Giresun, Erzincan, Diyarbakır, Mardin, Ağrı ve Van iki; Trabzon, Tunceli, Kars,

Bartın, Adana, Kastamonu, Bilecik, Muş, Tekirdağ, Kayseri, Malatya ve Şanlıurfa'dan birer hasta vardı.

Karın ağrısı (%96,3) ve ateş (96,3) en çok gözlenen yakınma olurken; eklem ağrısı (%79,6), miyalji (%68,5), göğüs ağrısı (%48,1) ve erizipel benzeri eritem (%40,7) de bu yakınmaları izlemekteydi. Artrit sıklığı %35,2 olarak saptandı. Artriti olan 19 olgudan dördünde artrit lokalizasyonunun yalnız tek ayak bileği eklemi, üç tanesinde her iki ayak bileği tutulumu olduğu görüldü.

Tablo 1. Ailevi Akdeniz Ateşli olguların klinik ve ailevi özellikleri		
	Ort.	SD
Yaş	10,50	3,66
Başlangıç yaşı	5,78	3,27
Tanı yaşı	8,02	3,42
	n	%
Cinsiyet (erkek/kız)	27	50,0
Karın ağrısı	52	96,3
Göğüs ağrısı	26	48,1
Eklem ağrısı	43	79,6
Artrit	19	35,2
Erizipel benzeri eritem	22	40,7
Rekküren ateş	52	96,3
Apendektomi	4	7,4
Miyalji	37	68,5
Skrotal ağrı-şişlik	5	9,3
Apandisit ön tanısı	14	25,9
HSP geçirme öyküsü	3	5,6
Hepatomegali	6	11,1
Splenomegali	7	13,0
Tedavi düzenine uyumlu	53	98,1
Tedavi yanıtı tam	49	90,7
Tedavi yanıtı kısmi	5	9,3
Atak sıklığı		
Ayda bir veya birden az	40	74,1
Ayda birden fazla	14	25,9
Atak süresi		
Bir gün	14	25,9
İki gün	23	42,6
Üç gün	14	25,9
Akraba evliliği	18	33,3
Ailede AAA öyküsü	33	61,1
Ailede böbrek yetmezliği öyküsü	3	5,6
SD: Standart deviasyon, Ort.: Ortalama, AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, HSP: Henoch-Schönlein purpura		

Altısında hem ayak bileği hem diz eklemi farklı zamanlarda etkilenmişti. Dört tanesinde sadece diz eklemi ikisinde ise el bileği eklemi tutulumu vardı. Yirmi yedi erkek hastadan beş tanesinde ataklar sırasında skrotal ağrı ve şişlik öyküsü vardı. Apendektomi oranı %7,4 idi ama olguların %25,9'u apandisit ön tanısıyla bir sağlık kuruluşunda izlenmiş, bir kısmında ağrılar izlem sırasında gerilediği için, bir kısmında da aile izin vermediği için operasyon yapılmamıştı (Tablo 1).

Hastalarımıza 1-2 mg dozunda kolşisin tedavisi uygulandı. Kırk dokuz (%90,7) hastada tam yanıt, beş (%9,3) hastada kısmi yanıt saptandı. Tedaviye yanıtı hastamız olmadı (Tablo 1).

Atak sıklığı 40 (%74,1) hastada ayda bir veya birden az, 14 (%25,9) hastada ayda birden fazla şeklinde bulundu. Atakların 14 (%25,9) hastada bir gün, 23 (%42,6) hastada iki gün, 14 (%25,9) hastada üç gün, üç (%5,6) hastada üç günden fazla sürdüğü tespit edildi (Tablo 1).

Hastalık ağırlık skoru her hasta için hesaplandı. En düşük skor 2, en yüksek skor 11 olup ortalama 6,53 idi. Amiloidozlu olgumuz yoktu. Hafif 15 (%27,8), orta 38 (%70,4) ve ağır ağırlık skorunda bir (%1,9) hasta saptandı. Ağır hastalık grubu sadece bir olgudan oluştuğu için orta hastalık grubuyla birleştirildi.

Orta-ağır hastalık grubunda, hafif hastalık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranda artrit, eritem ve miyalji görüldü. Diğer klinik bulgularda anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2). Orta-ağır hastalık grubunda hafif hastalık grubuna göre ESH atak sırasında anlamlı yüksek saptanırken ($p<0,05$), diğer parametreler açısından fark bulunmadı (Tablo 3). Hastalık ağırlık skoru puanları ile atak sırası laboratuvar tetkiklerinin korelasyon incelemesinde sedimantasyon ile orta ve CRP ile düşük olmak üzere anlamlı ve aynı yönde ilişki bulundu (sırası ile $r=0,45$, $p=0,001$; $r=0,28$, $p=0,034$). Atak dışı laboratuvar parametreleri ile ağırlık skoru puanları arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

Hastalar taşıdıkları mutasyonlara göre değerlendirilince 21'i M694V/M694V homozigot, 24'ü heterozigot (M694V/0 10, E148Q/0 dokuz, F479L/0 bir, A744S/0 1, V726A/0 bir, P369S/0 bir, M680I/0 bir hasta) bulundu. Geri kalan dokuz hasta ise compound heterozigot (F479L/M694V iki, M694V/V726 iki, M694V/M680I bir, M694V/R761H bir, E148Q/M694V bir, E148Q/R761H bir ve E148Q/P369S bir hasta) idi. Alellerin frekansları göz önüne alındığında; 108 alelin M694V mutasyonuna %54,6 (59 alel) ile en fazla rastlanırken, bunu sırası ile E148Q %11,1 (12 alel), F479L %2,7 (3 alel), V726A %2,7 (3 alel), M680I %1,8 (2 alel), R761H %1,8 (2 alel), P369S %1,8 (2 alel), A744S %0,9 (1 alel) izlemektedir. Hastalar taşıdıkları mutasyonlara göre gruplandırıldı. Yüksek sayıda hastanın olduğu M694V/M694V homozigot grup 1, M694V/0 heterozigot grup 2, E148Q/0 heterozigot ise grup 3

olarak adlandırıldı. Birer ve ikişer hastanın mevcut olduğu compound heterozigotlar grup 4, geri kalan heterozigot hastalar da grup 5'te toplandı.

Hastalık ağırlık skoru en fazla (7,19) birinci grupta bulunmuş olup, bunu ikinci grup (6,60) ve beşinci grup (6,40) takip etmekteydi. Beşinci grupta hastalık ağırlık skoru en fazla V726A/0 heterozigot (skor: 9) hastada tespit edildi. Dördüncü grup hastalık ağırlık skoru en düşük

grup olarak (5,33) bulundu (Tablo 4). Hastaların mutasyon gruplarına göre orta-ağır hastalık görülme oranlarına bakıldığında birinci (%80,95), ikinci (%90,00) ve beşinci grupta (%80,00) yüksek; üçüncü (%66,67) ve dördüncü grupta (%33,33) daha düşük bulundu (Tablo 4).

Karın ağrısı ve ateş grup iki, dört ve beşteki hastaların tamamında vardı. Eklem ağrısı, artrit ve skrotal ağrı grup birde; göğüs ağrısı, miyalji ve erizipel benzeri eritem grup

Tablo 2. Hastalık ağırlık skoru ile klinik bulgular arasındaki ilişki

	Hastalık ağırlık skoru								
	Hafif				Orta-ağır				p
	Yok		Var		Yok		Var		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Karın ağrısı	1	6,70	14	93,30	1	2,60	38	97,40	0,482
Göğüs ağrısı	7	46,70	8	53,30	21	53,80	18	46,20	0,636
Eklem ağrısı	4	26,70	11	73,30	7	17,90	32	82,10	0,475
Artrit	14	93,30	1	6,70	21	53,80	18	46,20	0,006
Erizipel benzeri eritem	15	100,00	0	0,00	17	43,60	22	56,40	<0,001
Rekküren ateş	1	6,70	14	93,30	1	2,60	38	97,40	0,482
Ailede AAA varlığı	6	40,00	9	60,00	15	38,50	24	61,50	0,917
Apandisit ön tanısı	12	80,00	3	20,00	28	71,80	11	28,20	0,733
Apendektomi	12	80,00	3	20,00	38	97,40	1	2,60	0,06
Miyalji	10	66,70	5	33,30	7	17,90	32	82,10	0,001
Skrotal ağrı-şişlik	15	100,00	0	0,00	34	87,20	5	12,80	0,306
Hepatomegali	12	80,00	3	20,00	36	92,30	3	7,70	0,331
Splenomegali	12	80,00	3	20,00	35	89,70	4	10,30	0,382
Apandisit ön tanısı	12	80,00	3	20,00	28	71,80	11	28,20	0,733
Ailede AAA varlığı	6	40,00	9	60,00	15	38,50	24	61,50	0,917
Tedavi düzeni	0	0,00	15	100,00	1	2,60	38	97,40	1
Tedavi yanıtı tam	0	0,00	15	100,00	5	12,80	34	87,20	0,306
Tedavi yanıtı kısmi	15	100,00	0	0,00	34	87,20	5	12,80	0,306

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

Tablo 3. Hastalık ağırlık skoruna göre grupların laboratuvar bulguları karşılaştırılması

	Hafif n=15	Orta-ağır n=39	p
Atak sırası ESH mm/h Ort ± SD	38,07±22,54	59,97±32,44	0,020
Atak sırası CRP mg/L Ort ± SD	37,97±36,72	56,90±59,82	0,259
Atak sırası lökosit mm ³ Ort ± SD	11238±6514	11057±5832	0,921
Atak sırası Hb gr/L Ort ± SD	11,36±1,24	11,33±0,90	0,911
Atak sırası Hct % Ort ± SD	33,28±3,21	33,82±2,67	0,534
Atak dışı ESH mm/h Ort ± SD	12,67±7,59	14,18±8,93	0,565
Atak dışı CRP mg/L Ort ± SD	3,55±2,36	3,73±3,99	0,871
Atak dışı lökosit mm ³ Ort ± SD	7380±2634	7700±2254	0,657
Atak dışı Hb gr/L Ort ± SD	11,55±1,41	11,90±0,85	0,267
Atak dışı Hct Ort ± SD	34,71±3,77	35,55±2,71	0,367

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemoglobün, Hct: Hematokrit

Tablo 4. Gen mutasyon gruplarına göre hastalık ağırlık skorları

Gen mutasyon grubu	n	Yüzde %	Hastalık ağırlık skoru ortalama \pm standart sapma
Grup 1	21	38,9	7,19 \pm 1,86
Grup 2	10	18,5	6,60 \pm 1,07
Grup 3	9	16,7	6,22 \pm 2,53
Grup 4	9	16,7	5,33 \pm 0,50
Grup 5	5	9,3	6,4 \pm 1,517

Grup 1: M694V/M694V homozigot, Grup 2: M694V/0 heterozigot, Grup 3: E148Q/0 heterozigot, Grup 4: Compaund heterozigotlar, Grup 5: Geri kalan heterozigot hastalar

ikide en yüksek oranlarda görüldü. Kolşisin tedavisine tam yanıtı en fazla olan birinci grup (%95,24) olarak bulunurken, bunu ikinci grup (%90) takip etti. Üçüncü ve dördüncü grubun kolşisin tedavisine tam yanıtı eşit (%88,89) bulundu. Tedaviye tam yanıtı en az olan beşinci grup (%80) olarak değerlendirildi. Hepatomegali ve splenomegali en fazla gelişen birinci ve beşinci grup olarak bulundu. İkinci ve üçüncü grupta ise hiç hepatomegali ve splenomegali tespit edilmedi (Tablo 5).

En yüksek sayıda hastanın olduğu il olan Sinop'tan gelen hastaların taşıdıkları gen mutasyonlarına baktığımızda; altı hastanın en az bir aileinde M694V mutasyonu pozitif

Tablo 5. Gen mutasyon grubuna göre klinik özelliklerin dağılımı

Gen mutasyon grubu		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Grup 5	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	E	13	61,90	4	40,00	4	44,44	5	55,56	1	20,00
	K	8	38,10	6	60,00	5	55,56	4	44,44	4	80,00
Karın ağrısı	Yok	1	4,76	0	0,00	1	11,11	0	0,00	0	0,00
	Var	20	95,24	10	100,00	8	88,89	9	100,00	5	100,00
Göğüs ağrısı	Yok	10	47,62	4	40,00	5	55,56	5	55,56	4	80,00
	Var	11	52,38	6	60,00	4	44,44	4	44,44	1	20,00
Eklem ağrısı	Yok	1	4,76	2	20,00	4	44,44	2	22,22	2	40,00
	Var	20	95,24	8	80,00	5	55,56	7	77,78	3	60,00
Artrit	Yok	8	38,10	7	70,00	7	77,78	8	88,89	5	100,00
	Var	13	61,90	3	30,00	2	22,22	1	11,11	0	0,00
Erizipel benzeri eritem	Yok	10	47,62	4	40,00	5	55,56	9	100,00	4	80,00
	Var	11	52,38	6	60,00	4	44,44	0	0,00	1	20,00
Rekküren ateş	Yok	1	4,76	0	0,00	0	0,00	1	11,11	0	0,00
	Var	20	95,24	10	100,00	9	100,00	8	88,89	5	100,00
Miyalji	Yok	5	23,81	2	20,00	3	33,33	4	44,44	3	60,00
	Var	16	76,19	8	80,00	6	66,67	5	55,56	2	40,00
Skrotal ağrı - şişlik	Yok	18	85,71	9	90,00	8	88,89	9	100,00	5	100,00
	Var	3	14,29	1	10,00	1	11,11	0	0,00	0	0,00
Hepatomegali	Yok	17	80,95	10	100,00	9	100,00	8	88,89	4	80,00
	Var	4	19,05	0	0,00	0	0,00	1	11,11	1	20,00
Splenomegali	Yok	16	76,19	10	100,00	9	100,00	8	88,89	4	80,00
	Var	5	23,81	0	0,00	0	0,00	1	11,11	1	20,00
Ailede AAA varlığı	Yok	8	38,10	3	30,00	5	55,56	2	22,22	3	60,00
	Var	13	61,90	7	70,00	4	44,44	7	77,78	2	40,00
Apandisit ön tanısı	Yok	14	66,67	9	90,00	7	77,78	5	55,56	5	100,00
	Var	7	33,33	1	10,00	2	22,22	4	44,44	0	0,00
Apendektomi	Yok	20	95,24	10	100,00	8	88,89	7	77,78	5	100,00
	Var	1	4,76	0	0,00	1	11,11	2	22,22	0	0,00
Tedavi yanıtı tam	Yok	1	4,76	1	10,00	1	11,11	1	11,11	1	20,00
	Var	20	95,24	9	90,00	8	88,89	8	88,89	4	80,00
Tedavi yanıtı kısmi	Yok	20	95,24	9	90,00	8	88,89	8	88,89	4	80,00
	Var	1	4,76	1	10,00	1	11,11	1	11,11	1	20,00

K: Kadın, E: Erkek, Grup 1: M694V/M694V homozigot, Grup 2: M694V/0 heterozigot, Grup 3: E148Q/0 heterozigot, Grup 4: Compaund heterozigotlar, Grup 5: Geri kalan heterozigot hastalar, AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

bulundu. Bu hastalardan üçü M694V homozigot (+), ikisi M694V heterozigot (+), bir tanesi M694V ve M680I compaund heterozigot (+) idi.

Tartışma

AAA tekrarlayıcı ateşle birlikte olan; periton, plevra ve deriyi tutabilen, ortalama 12-96 saat süren, kendiliğinden iyileşen ve belirsiz aralıklarla oluşabilen akut iltihap atakları ile karakterizedir (1,6).

Tipik klinik bulgular değişik toplumlar ve ırklar arasında farklı olabilir. Türk AAA Çalışma Grubu (9) en sık görülen semptomlar olarak karın ağrısını (peritonit %93,7) ve ateşi (%92,5) bildirmiştir. Çalışmamızda karın ağrısı ve ateş en çok gözlenen yakınma (%96,3) olurken; eklem ağrısı, artrit, miyalji, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri eritem de bu yakınmaları izlemektedir.

AAA'ya duyarlı popülasyonlarda bir mutant alel taşıma olasılığı 1:3 (Ermenilerde) ile 1:6 arasındadır (10). Tüm otozomal resesif hastalıklarda olduğu gibi AAA hastalığında da akraba evlilikleri sonucu mutant alellerin bir araya gelme olasılığı artar (9). Hastalarımızın 18'inde (%33,3) akraba evliliği vardı. AAA aile öyküsü ise 33 (%61,1) olguda bulunuyordu. Ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması hastalara genetik danışma verilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. AAA'nın otozomal dominant geçişinin de olduğunu unutmamak gerekir (11).

Akdeniz mutasyonu olarak da bilinen M694V mutasyonu Ashkenazi olmayan Yahudiler, Türkler ve Araplar arasında sık saptanır (12). Ülkemizden yapılan bir çok çalışmada Türklerde en sık M694V aleline görüldüğü bildirilmiştir (13-17). Çalışmamızda da en sık görülen genotip M694V/M694V olup sıklığı %38,9 idi. M694V/0 %18,5 olup ikinci sıklıkta bulundu. Alellerin frekansları göz önüne alındığında; M694V mutasyonuna %54,6 (59 alel) ile en fazla rastlanırken, bunu E148Q %11,1 (12 alel) ile izledi. Sonuçlarımız literatürle kıyaslandığında M694V homozigotluğu ve M694V alel frekansı uyumlu bulundu. Topaloglu ve ark. (16), Yalçinkaya ve ark. (17) ve Türk AAA Grubu'nun (9) çalışmalarında ikinci sırada en sık görülen mutasyonlar olarak V726A ya da M680I saptanırken çalışmamızda bu mutasyonlar daha alt sıralarda saptandı (V726A %2,7; M680I %1,8). E148Q mutasyonunun toplumda yaygın olduğu, patojenik anlamının iyi bilinmediği ve tek başına AAA tanısını desteklemediği bildirilmiştir (16). E148Q varyantının polimorfizm ya da hastalıktan sorumlu mutasyon olarak kabul edilmesi konusunda farklı görüşler vardır (5,16). Erdağ ve ark.'nın (15) İstanbul'da, Köçeroğlu ve ark.'nın (18) Van'da, Ozdemir ve ark.'nın (19) Sivas'ta, Akin ve ark.'nın (20) İzmir'de yaptıkları çalışmalarda da sonuçlarımıza benzer olarak E148Q; M694V'den sonra ikinci en sık görülen alel olmuştur. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden yapılan bir çalışmada ise E148Q en sık görülen mutasyon olmuş ikinci sırada M694V bulunmuştur

(21). Bu sonuçlar, ülkemizde M694V mutasyonunun en sık gözlenen mutasyon olmasına rağmen diğerlerinin de gözlenebileceğini, yani genetik heterojenite varlığını düşündürmektedir.

Birçok çalışmada homozigot M694V mutasyonunun hastalığın daha erken başlamasına ve ciddi tablolar ile sonuçlanmasına neden olacağı öne sürülmüş olup bu mutasyonu taşıyan hasta grubunda diğer gruplardan daha yüksek hastalık ağırlık skoru gösterilmiştir (2,13,21,22). Çalışmamızda da benzer olarak en yüksek hastalık ağırlık skorları M694V mutasyonunu homozigot taşıyan grupta bulundu. Ancak Yalçinkaya ve ark.'nın (6) ülkemizde yapmış oldukları bir çalışmada ise M694V mutasyonunun bir veya iki alelde taşınmasının hastalığın ciddiyetinde fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Yakınlarda yapılan bir çalışmada ise ülkemizde yaygın kabul edilen (M694V, M680I ve M726A) ve nadir mutasyonların (A744S, P369S, K695R, R761H, F479L) heterozigot formlarının ağırlık skorları anlamlı farklılık göstermemiştir (23). Bu bulgular, çevresel etmenler ve/veya etnik kökene bağımlı genetik değişimlerin de hastalığın prognozunda rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde artrit ve erizipel benzeri eritem görülme oranının daha fazla olması ile M694V mutasyonu ilişkili bulunmuştur (2). Ozen ve ark.'nın (24) çok merkezli çalışmasında Türk hastalarda artrit oranları yüksek bulunurken Batı Avrupa hastalarında düşük saptandı. Bu sonuç Türk hastalarda M694V mutasyonunun Batı Avrupa hastalarından daha yüksek oranda olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda M694V homozigot hastalarda artrit, erizipel benzeri eritem ve skrotal ağrı diğer hastalardan daha yüksek oranlarda görüldü. Ayrıca artrit, erizipel benzeri eritem ve miyalji hastalık ağırlık skorlarına göre ağır-orta hastalık grubunda hafif hastalık grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Kosan ve ark. (13) hastalık ağırlık skoru yüksek, homozigot M694V taşıyan hastalarda ESH'yi artmış saptadılar. Çalışmamızda da atak sırası ESH orta-ağır hastalık grubunda yüksek bulundu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız ile ilgili kısıtlılık olgu sayısının az olmasıdır. Daha geniş ölçekli çalışmalar konuyla ilgili daha fazla katkı sağlayacaktır.

Sonuç

Çalışmamızda en fazla görülen genotip olan M694V homozigot hastalarda en yüksek hastalık ağırlık skorlarını saptadık. Bu nedenle bu genotipi taşıyan AAA'lı hastaların komplikasyonlar açısından izlemelerinin önemli olduğu kanısına vardık. Ayrıca atak sırasında ESH değerleri yüksek olan hastaların ciddi seyir gösterebileceğine de dikkat çekmek isteriz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 30/07/09-07).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.S.D. Konsept: N.S.D. Dizayn: S.Y., N.S.D. Veri Toplama veya İşleme: S.Y. Analiz veya Yorumlama: N.S.D., M.E., S.Y. Literatür Arama: S.Y. Yazan: N.S.D., S.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Basaran O, Ucu N, Celikel BA, Aydın F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. *J Res Med Sci* 2017;22:35.
2. Battal F, Silan F, Topaloğlu N, et al. The MEFV gene pathogenic variants and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever in the Çanakkale population. *Balkan J Med Genet* 2017;19:23-8.
3. Infevers: The Registry of Hereditary Auto-Inflammatory Disorders Mutations. Available from: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>
4. Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, Vaglio A, Percesepe A. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. *Front Immunol* 2017;8:344.
5. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1599-605.
6. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation- independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:67-72.
7. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
8. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75:216-9.
9. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean Fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine* 2005;84:1-11.
10. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007;56:1706-12.
11. Stoffels M, Szperl A, Simon A, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:455-61.
12. Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F, Bozkurt G. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet* 2015;94:629-35.
13. Kosan C, Diri N, Cayir A, Turan MI. Clinical Profile of Familial Mediterranean Fever in a Paediatric Population in Eastern Turkey. *West Indian Med J* 2015;65:281-6.
14. Yılmaz E, Dinçel N, Sözeri B, et al. Familial Mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: gene mutation frequencies and phenotype-genotype correlation. *Turk J Med Sci* 2015;45:1198-206.
15. Erdağ GÇ, Akın Y, Ağzikuru T, Yaver R, Sadıkoğlu S, Vitrinel A. Ailesel Akdeniz ateşli olgularımız. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2008;19:131-7.
16. Topaloglu R, Ozaltın F, Yılmaz E, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005;64:750-2.
17. Yalçinkaya E, Güran Ş, Nas B, Dursun A, İmirzalıoğlu N. Ailesel Akdeniz ateşi ön tanısı alan olgularda MEFV gen analiz sonuçlarının önemi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2006;1:19-24.
18. Köçeroğlu R, Şekeroğlu MR, Balahoroğlu R, Çokluk E, Dül H. Van ve çevresindeki çocuklarda Ailesel Akdeniz Ateşi gen mutasyonlarının sıklığı. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2014;12:125-30.
19. Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, et al. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol Biol Rep* 2011;38:3195-200.
20. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep* 2010;37:93-8.
21. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int* 2014;34:207-12.
22. Wilson M, Abou-Elalla AA, Zakaria MT, et al. Serum Amyloid A Type 1 Gene Polymorphism in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever. *Pathobiology* 2016;83:295-300.
23. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, Ozkaya O, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:152-5.
24. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis* 2014;73:662-7.



Perkütan ve Cerrahi Trakeostomilerin Avantaj ve Dezavantajlarının Araştırılması

Investigation of Advantages and Disadvantages of Percutaneous and Surgical Tracheostomies

© Cemal Hacı, © Reşit Murat Açıkalin, © İbrahim Akkoç*, © Mehmet Toptaş*

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

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

Öz

Amaç: Bu çalışmamızda cerrahi trakeostomiler ve perkütan trakeostomileri değerlendirmek ve komplikasyonları araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bu çalışmada, hastanemiz kulak burun boğaz ve anesteziyoloji ve reanimasyon kliniklerinde gerçekleştirdiğimiz perkütan (n=24), cerrahi (n=32) trakeostomi açılmış 56 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Elli altı hasta değerlendirilmiştir ve trakeostomi endikasyonları açısından her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cerrahi trakeostomi süresi 21,2±2,9, perkütan trakeostomi süresi 12,4±3,2 dakika olarak bulunmuştur ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0,001).

Sonuç: Cerrahi ve perkütan trakeostomilerin ikisi de güvenli ve uygulanan yöntemlerdir. Bizim çalışmamızda perkütan dilatasyonel trakeostomilerin süresi daha kısa bulunmuştur. Uygun hastalara kullanılabilecek bir yöntemdir.

Anahtar Sözcükler: Perkütan, cerrahi, trakeostomi

Abstract

Aim: In our study, we aimed to evaluate surgical tracheostomy and percutaneous tracheostomy and to investigate their complications.

Methods: In this study, we retrospectively evaluated medical records of 56 patients who underwent percutaneous tracheostomy (n=24) and surgical tracheostomy (n=32) in the otorhinolaryngology and anesthesiology clinics at our hospital.

Results: Fifty six patients evaluated and there was no statistically significant difference in terms of indications for tracheostomy between the groups. The duration of surgical tracheostomy was 21.2±2.9 minutes and that of percutaneous tracheostomy was 12.4±3.2 minutes and the difference was found to be statistically significant (p<0.001).

Conclusion: Both surgical tracheostomy and percutaneous tracheostomy are safe and practiced methods. The duration of percutaneous tracheostomy was shorter than surgical tracheostomy in our study. Percutaneous tracheostomy is a method that can be safely performed.

Keywords: Percutaneous, surgical, tracheostomy

Giriş

Trakeostomi hayat kurtarıcı ve endotrakeal entübasyona alternatif bir yöntemdir. Endikasyonları arasında uzun süre yoğun bakımda yatan mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalar, laringeal patolojisi olan ve entübe edilemeyen hastalar (tümör, larinks paralizi, larinks ödemi, travma) bulunur (1,2).

Trakeostomi yoğun bakımdaki hastaların yatış süresini kısaltmakta, solunum yolu güvenliği ve aspirasyon imkanı sağladığı için hastaların konforunu artırmaktadır (3).

Trakeostomi cerrahi ekiple birlikte ve cerrahi ekipten bağımsız bir şekilde yapılabilmektedir. Son yıllarda cerrahi ekip olmaksızın yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirilen perkütan dilatasyonel trakeostomi (PDT) sık kullanılmaya başlanmıştır. Cerrahi trakeostomi (CT) ile karşılaştırıldığında

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Cemal Hacı

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

Tel.: +90 212 529 44 00 E-posta: tzemalchatzi@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5181-8959

Geliş Tarihi/Received: 8 Haziran 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24 Ağustos 2017

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

süresinin daha kısa ve komplikasyonun daha az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,5). Bu çalışmamızda CT ve PDT'nin avantajları ve dezavantajları değerlendirilmiştir.

Yöntemler

Bu çalışmamızda hastanemiz kulak burun boğaz ve anesteziyoloji ve reanimasyon kliniğinde gerçekleştirilmiş 56 trakeostomi hastasının dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalarımız CT ve PDT olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

CT uyguladığımız grupta klasik trakeostomi tekniği uygulanmıştır; hastaya uygun pozisyon verilerek steril örtü örtülmüştür. Suprasternal çentik ile krikoid kartilaj arasında orta hatta deri, deri altına lokal anestezi yapılmış ve yaklaşık 1,5 cm genişliğinde horizontal insizyon yapılmıştır. Künt diseksiyon ile deri, deri altı ve strep kaslar geçilerek tiroid gland ekarte edilmiş ve trakeaya ulaşılmıştır. Üzerindeki fasyalar soyulmuş ve ikinci ve üçüncü halkadan trakeal pencere açılmıştır. Uygun boyutta kafli plastik trakeostomi kanülü takılmıştır.

PDT uyguladığımız grupta boyun bölgesinin antiseptisi sağlanmış ve steril örtüler serilerek optimum koşullar sağlanmaya çalışılmıştır. Endotrakeal tüp vokal kordlar seviyesinde kalacak şekilde geri çekilmiştir. Trakeal kıkırdakların ikinci ve üçüncü aralığının palpe edilmesinden sonra horizontal bir insizyon yapılmış ve trakeal lümenine 14G boyutunda iğne ile girilmiştir. Kılavuz tel yerleştirildikten sonra iğne geri çekilmiş ve dilatör ile genişletilmiştir. Forceps ile deri, deri altı ve trakea genişletilmiş ve daha sonra uygun boyutta trakeostomi kanülü uygulanmış ve ardından endotrakeal tüp çıkarılmıştır.

Olgularımızın demografik özellikleri incelenmiş, hasta yoğun bakımda yatmış ise yoğun bakımda kalma süreleri, CT ve PDT operasyon süreleri, postop operatif komplikasyonları (Subkutan amfizem, kanama, pnömotoraks, hipotansiyon, yanlış pasaj ve mortalite) kaydedilmiştir.

Bulgular

Grupların demografik özelliklerinde bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Grupların klinikte ve yoğun bakımda kalış süreleri arasında farklılık saptanmışken, trakeostomi operasyon

süreleri PDT grubunda CT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (CT grubunda $21,2\pm 2,9$ dakika, PDT grubunda $12,4\pm 3,2$ dakika).

Komplikasyonları değerlendirdiğimizde CT grubunda dört hastada minimal kanama saptanmıştır. PDT grubunda ise beş minimal kanama saptanmıştır, gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Hastalarımızda başka bir komplikasyon yaşanmamıştır.

Çalışmamızda PDT ve CT maliyet girdileri hesaplandığında, PDT'nin maliyetinin CT'ye göre %32 daha az olduğu saptanmıştır.

Tartışma

Trakeostominin birçok endikasyonu bulunmakla birlikte en yaygın endikasyonu uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda komplikasyonları önlemek ve hava yolu güvenliğini sağlamaktır (6,7).

Trakeostominin gerekliliğine ve avantajlarına rağmen invaziv bir girişim olması birçok komplikasyonu da beraberinde getirmektedir. Bu durum da az invaziv ve komplikasyonu az yöntemleri ortaya çıkarmıştır. Son zamanlarda yatak başında gerçekleştirilebilen bir yöntem olan PDT sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (4,8).

Literatür incelendiğinde bazı çalışmalarda CT'ye göre PDT'nin komplikasyonlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (4,9). Bazı çalışmalarda ise PDT kolay uygulanabilen bir yöntem olmasına rağmen deneyimsiz ellerde komplikasyonların arttığı bildirilmiştir. Deneyimsiz ellerde gerçekleşen en sık komplikasyonlar mukozal trakea yırtıkları ve amfizem sayılabilmektedir. Bunun sebebi uygulamayı gerçekleştiren kişinin ilk iğneyi çok eğri girmesi ve sonucunda trakeayı kaçırmasıdır. Posterior duvar hasarı da perkütan trakeostomilerde gözlenmektedir, uygulayıcıların bu komplikasyondan korkup kılavuzu çok eğri tutmaları durumunda pretrakeal dokular genişletilebilir lakin posterior duvar hasarından korunmak için kılavuz iğne çok dik gönderilmemelidir (10,11). Bizim çalışmamızda her iki grupta da minimal kanama haricinde komplikasyon yaşanmamıştır. Komplikasyonlar açısından bir fark saptanmamıştır.

Heikkinen ve ark. (12) gerçekleştirdikleri çalışmada CT'lerin operasyon süresini 14 dakika, PDT'lerin ise 11 dakika olarak bulmuştur ve komplikasyonları karşılaştırmışlardır. Friedman ve ark. (4) yaptıkları çalışmada ise PDT'lerin operasyon süresini 8,2 dakika, CT'lerin operasyon süresini 33 dakika olarak bulmuştur ve PDT'nin CT'ye alternatif kullanılabilecek bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

PDT ve CT'nin karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur ve PDT'nin, CT'ye göre %40-70 daha az maliyetli olduğu ve iş gücünde kazanç olduğu saptanmıştır (13,14). Bizim çalışmamızda da PDT maliyet oranları CT'ye oranla daha düşük bulunmuştur.

	CT grubu	PDT grubu
Yaş (yıl)	53,93±20,6	52,4±22,05
Cinsiyet (E/K)	12/20	10/14
Operasyon süresi (dakika)	21,2±2,9	12,4±3,2

CT: Cerrahi trakesotomi, PDT: Perkütan dilatasyonel trakesotomi, E: Erkek, K: Kadın

Yapılmış olan bir başka çalışmada ise Çiçek ve ark. (8) Griggs tekniği uygulanmış 115 olguyu değerlendirmişler ve PDT'lerin girişim süresi 5,77 dakika olarak tespit edilmiştir. PDT'ye bağlı komplikasyonlar değerlendirildiğinde üç minör kanama, bir yanlış pasaj ve bir cerrahi kanama görülmüştür. Seksen beş hastalık bir başka çalışmada PDT uygulanan hastalarda üç kanama, bir subkutan amfizem, bir pnömotoraks ve bir olguda yanlış pasaj görülmüştür (15).

Yapılmış olan bir çalışmada PDT'nin CT'ye göre daha avantajlı olduğu, postoperatif komplikasyonların daha düşük olduğu, elektif trakeostomi planlanan hastalarda güvenle uygulanabileceği savunulmuştur (16).

Sonuç

Çalışmamızda PDT ve CT ile ilgili bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur ve PDT elektif olgularda güvenle ve hızlıca kullanabilecek bir yöntemdir.

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.T., R.M.A. Konsept: C.H., İ.A. Dizayn: C.H. Veri Toplama veya İşleme: R.M.A. Analiz veya Yorumlama: C.H., R.M.A. Literatür Arama: R.M.A., İ.A., M.T. Yazan: C.H., R.M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Blot F, Melot C; Commission d'Epidemiologie et de Recherche C. Indications, timing, and techniques of tracheostomy in 152 French ICUs. *Chest* 2005;127:1347-52.
2. PJB. Management of the obstructed airway and tracheostomy. In: AG K, editor. *Scott-Brown's otolaryngology*. Vol 5. 6th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 1-20.
3. Heffner JE. The role of tracheotomy in weaning. *Chest* 2001;120:477-81.
4. Friedman Y, Fildes J, Mizock B, et al. Comparison of percutaneous and surgical tracheostomies. *Chest* 1996;110:480-5.
5. Francois B, Clavel M, Desachy A, Puyraud S, Roustan J, Vignon P. Complications of tracheostomy performed in the ICU: subthyroid tracheostomy vs surgical cricothyroidotomy. *Chest* 2003;123:151-8.
6. Paran H, Butnaru G, Hass I, Afanasyv A, Gutman M. Evaluation of a modified percutaneous tracheostomy technique without bronchoscopic guidance. *Chest* 2004;126:868-71.
7. Karimpour HA, Vafaii K, Chalechale M, Mohammadi S, Kaviannezhad R. Percutaneous Dilatational Tracheostomy via Griggs Technique. *Arch Iran Med* 2017;20:49-54.
8. Çiçek M, Gedik E, Yücel A, Köroğlu A, Ersoy MÖ. Griggs tekniği ile açılan perkütan trakeostomi sonuçlarımız. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2007;14.
9. Hazard P, Jones C, Benitone J. Comparative clinical trial of standard operative tracheostomy with percutaneous tracheostomy. *Crit Care Med* 1991;19:1018-24.
10. Crofts SL, Alzeer A, McGuire GP, Wong DT, Charles D. A comparison of percutaneous and operative tracheostomies in intensive care patients. *Can J Anaesth* 1995;42:775-9.
11. Hutchinson RC, Mitchell RD. Life-threatening complications from percutaneous dilational tracheostomy. *Crit Care Med* 1991;19:118-20.
12. Heikkinen M, Aarnio P, Hannukainen J. Percutaneous dilational tracheostomy or conventional surgical tracheostomy? *Critical care medicine* 2000;28:1399-402.
13. Toursarkissian B, Fowler CL, Zweng TN, Kearney PA. Percutaneous dilational tracheostomy in children and teenagers. *J Pediatr Surg* 1994;29:1421-4.
14. Cobean R, Beals M, Moss C, Bredenberg CE. Percutaneous dilational tracheostomy. A safe, cost-effective bedside procedure. *Arch Surg* 1996;131:265-71.
15. Erden V, Hamzaoğlu NŞ, Başaranoğlu G, Delatioğlu H, Erkalp K. Percu Twist" Yöntemi ile Perkütan Trakeostomi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4:57-60.
16. Freeman BD, Isabella K, Lin N, Buchman TG. A meta-analysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill patients. *Chest* 2000;118:1412-8.



İstanbul Sultangazi Bölgesi Yenidoğan Gelişimsel Kalça Displazisi Görülme Sıklığı

İstanbul Sultangazi Regional Incidence of Newborn Developmental Dysplasia of Hip

Hasan Hüseyin Ceylan, Yahya Paksoy*

İstanbul Lütfiye Nuri Burat Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*İstanbul Lütfiye Nuri Burat Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Türkiye’de gelişimsel kalça displazisi (GKD) konusunda bilinç düzeyi özellikle tarama muayenesi 2012’de Sağlık Bakanlığı tarafından zorunlu tutulduğundan beri artmaktadır. Daha önce yapılan birçok çalışmaya rağmen ülke düzeyinde GKD insidansı halen bilinmemektedir. Çalışmamızda bu literatüre katkı sağlamak amaçlı İstanbul bölgesinden lokal insidansı bildirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamızda bir yıllık süre içinde (2 Ocak 2016-30 Aralık 2016) hastanemize rutin tarama amaçlı başvuran ve kalça ultrasonografi (USG) yapılan 1491 bebeğin kayıtlarını inceledik. Sonuçlar GKD açısından Graf metoduyla sınıflandırıldı. Elde edilen verilerle GKD insidansı hesaplandı.

Bulgular: Olgu serimizde altı tip 2a (%0,40) ve bir tip 2b (%0,06) olgusu tespit edilirken, hiç tip 2c, 2d, 3 ya da 4 olgusu tespit edilemedi. GKD insidansı %0,46 olarak tespit edildi. GKD saptanan yedi bebeğin beşi erkek diğerleri kızdı. İlk USG sonrası iki haftalık periyotta hiçbir olguda kötüleşme olmamakla birlikte birçok immatür kalçanın normale döndüğü görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda Kuzeybatı İstanbul bölgesi GKD insidansının, Türkiye ve İstanbul’un farklı yerlerinden rapor edilen sonuçlarla kıyaslandığında daha düşük olduğu görüldü. Ulusal düzeyde GKD insidansının daha net şekilde elde edilebilmesi için prospektif çok merkezli çalışmalar organize edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Gelişimsel kalça displazisi, insidans, İstanbul

Abstract

Aim: In Turkey, there is a growing consciousness of developmental dysplasia of the hip (DDH), especially after 2012, when the ministry of health has started the obligatory national DDH screening program. Despite many previous studies, exact national DDH incidence is not known yet. In this study, we aimed to report the incidence of DDH in İstanbul, for adding new data to the literature.

Methods: We reviewed the ultrasonography (USG) records of 1491 babies who had undergone hip USG examination during a one-year period (Jan 2, 2016-Dec 30, 2016). We assessed the hips using Graf’s classification of DDH. The incidence of DDH was calculated from these data.

Result: We identified six type 2a (0.40%) and 1 type 2b (0.06%) cases, and we could not identify any case of type 2c, 2d, 3 and 4. Overall DDH incidence was found to be 0.46%. Of the seven DDH cases, five were female and two were male. None of the hips worsened during the two weeks of follow-up period, but most immature hips healed.

Conclusion: This study suggests that the incidence of DDH in north-west İstanbul is lower than in other regions of İstanbul and Turkey. To have a more precise national incidence analysis, prospective multi-centered trials should be organized.

Keywords: Developmental dysplasia of hip, incidence, İstanbul

Giriş

Gelişimsel kalça displazisi (GKD) sık görülen, femur başı ile asetabulum arasındaki konsantrik ilişkinin bozulduğu bir gelişimsel kalça problemidir (1). GKD doğumsal yada doğum sonrası erken dönemde ortaya çıkabilmekte ve kalça

eklemindeki uyumsuzluk farklı düzeylerde olabilmektedir (2-4). Etiyolojide genetik, hormonal, mekanik ve gelişimsel öğeler üzerinde durulmaktadır. Ayak deformiteleri ya da tortikollis gibi bazı doğumsal anomalilerin GKD ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (5). Benzer şekilde

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hasan Hüseyin Ceylan
İstanbul Lütfiye Nuri Burat Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 529 12 53 E-posta: drhhc@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4417-1330

Geliş Tarihi/Received: 22 Aralık 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10 Şubat 2018

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

kız cinsiyet, makat geliş, çoklu doğum, 4500 gr üzerinde doğum ve pozitif aile anamnezi GKD için bilinen risk faktörleridir (6,7). Tedavi edilemeyen GKD olguları ilerleyen yıllarda ciddi kalça problemleri ile karşılaşılmasına neden olabilmektedir. Norveç'te kalça protezi cerrahisi yapılan olguların %9'unun GKD sekeli olduğu bildirilmiştir (8).

Tecrübeli bir hekim tarafından yapılan klinik muayene birçok gerçek GKD olgusunu tanımlayabilmekle birlikte, sınırdaki olgularda yetersiz kalabilmektedir ve bu nedenle daha objektif veri sağlayan kalça ultrasonografi (USG) ile tarama ön plana çıkmaktadır (7,9-11). Yenidoğan döneminde yapılan kalça USG'si, GKD tanısında fizik muayeneye göre duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan yaygın bir tanınal araç haline gelmiştir (11-15). Graf metodunda kemik çatı gelişimini gösteren (Alfa) ve kırık çatı gelişimini gösteren (Beta) iki farklı açı elde edilerek ultrasonografik tiplendirme yapılmaktadır (11).

Dünyadaki insidansı tam bilinmemekle birlikte binde 1 ila 34 arasında olduğu tahmin edilmektedir (7,15). Moğolistan'da yapılan bir çalışmada GKD insidansı %0,7 olarak bildirilmiştir (16). Avrupa'da yenidoğanlarda fizyolojik immatür kalça görülme insidansı %3 ila 13 arasındayken, gerçek displazi oranlarının %1 ila 3 düzeyinde görüldüğü bildirilmiştir (17-19). Raporlanan farklı insidansların temelinde GKD'ye olan genetik yatkınlık, tarama tekniklerindeki farklılık, iklim ve coğrafi nedenlere bağlı değişkenler ve bebek büyütme alışkanlıklarındaki kültürler arası farklılıklar vardır (16,20-22). Türkiye'den farklı zamanlarda ve farklı bölgelerde yapılan çalışmalar arasındaki farklar (%0,047-17) göz önüne alındığında bu konu daha net anlaşılabilir (3,12-14,22-36).

Ülkemizde yenidoğan iştirme testine ek olarak kalça eklem tarama muayenesi de yıllar önce zorunlu tutulmuştur ve halen Sağlık Bakanlığı tarafından sıkı şekilde takip edilmektedir. Bu çalışmamızda, tarama muayenesi için hastanemize başvuran yenidoğanlarda fizyolojik immatür ve displazik kalça görülme sıklığını paylaşmayı amaçladık.

Yöntemler

Çalışmamıza 2016 yılı boyunca hastanemiz pediatri ve ortopedi polikliniklerine, rutin tarama programı kapsamında aile hekimleri tarafından yönlendirilen yenidoğanlar dahil edildi. Retrospektif ve bireysel hasta bilgisinin paylaşılmadığı çalışmamız için etik kurul onamı alınmadı. Rutin kalça tarama muayenesi için hastanemize başvuran ve dört pediatri ve iki ortopedist tarafından kalça eklem muayenesi yapıldıktan sonra kalça USG incelemesi istenen tüm bebeklerin dijital kayıtlarına ulaşıldı. Çekildiği gün raporu sisteme girilen tüm USG sonuçları dijital ortamda tek tek incelendi. Bilgi işlem kayıtlarında kalça eklem USG girişi olan fakat farklı amaçla çekildiği tespit edilen USG'ler çalışma dışı bırakıldı.

Hastanemizde kalça eklem USG konusunda tecrübeli olan tek radyoloji hekimimiz mevcuttur ve yönlendirilen tüm yenidoğanların USG'si ilgili hekim tarafından aynı teknikle ve aynı cihazla yapılmaktadır. Tüm USG incelemeleri Graf'ın tarif ettiği yöntemle, bebek lateral dekübitus pozisyonunda yatarak, kalça ve diz yarı fleksiyonda, kalça eklemi 15-20°C iç rotasyonda koronal düzlemde standart kesitler alınarak yapıldı (Şekil 1). USG çekiminde 7,5 Mhz'lik lineer probu USG cihazı (Mindray Digi Prince Dp-9900, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, Çin) kullanılarak yapıldı. Her bir kalça için teyit amaçlı aynı seansta iki defa açısal ölçüm yapılmakta ve ölçümün yapıldığı kesit fotoğraf Mitsubishi P93w USG Printer (Mitsubishi Electric Co. Ltd., Tokyo, Japonya) baskı cihazı ile anlık olarak basılmaktadır (Şekil 2).

Radyoloji hekimimiz tarafından USG raporlarında not alınan açısal değerlerin dökümü alındı. Graf'ın tarif ettiği yöntemle tasnif edildi (11). Bu değerlendirmeye göre tip 1 kalça matür kabul edilirken, tip 2a, 3 aydan küçük ve alfa açısı 50 ila 60 derece arasında olan fizyolojik immatür, tip 2b 3 aydan büyük ve alfa açısı 50 ila 60 derece arasında olan, tip 2c asetabular yetmezlik nedeniyle displastik ama halen santralize, tip 2d displazik ve desantralize (labrum dokusu everte, çıkık kalçanın ilk aşaması), tip 3 çıkık ve ölçülebilen alfa açısı 43 dereceden küçük, tip 4



Şekil 1. Graf'ın tarif ettiği metodla kalça eklemine ultrasonografi ile değerlendirilmesi



Şekil 2. Ultrasonografi değerlendirilmesi esnasında alınan ve basılan standart kesit

ise ölçülemeyen alfa açısına sahip çıkık kalça olarak kabul edilmektedir (Tablo 1).

İlk başvuruda alfa değeri normalden düşük olduğu görülen tüm hastalar aileleri bilgilendirilerek kontrol USG için iki hafta sonra tekrar çağırılmaktadır. İkinci hafta sonunda kontrol USG çekilen hastalarımızın sonuçları da elde edildi ve değerlendirme amaçlı dökümanete edildi. İkinci kontrolde halen problemlili görülen hastalardan uygun olanlar pavlik bandajı ile takip ve tedavi edilmiştir.

Bulgular

Bir yıl içinde rutin kalça muayenesi tarama amaçlı başvuran bebek sayısı 1491 idi. Bunların 730'u erkek, 761'i kız bebektir. Bebeklerimiz ortalama 47. günde (minimum 2.-maksimum 163. gün) rutin kalça muayenesi için başvurmuştu. Bebek hastaların önceliği olduğu için tüm bebeklere başvurduğu gün ya da hemen ertesi gün kalça USG inceleme yapılmıştı. İlk başvuru anında yapılan kalça USG sonuçları dağılımı Graf metoduna göre sınıflandırıldığında; 1491 kalçanın incelemesinin 1357'sinde (%91,01) tip 1, 127'sinde (%8,51) tip 2a, beşinde (%0,33) tip 2b, iki hastada ise (%0,13) tip 2c kalça tespit edildi. Hiçbir hastada tip 2d, 3 yada 4 kalça tespit edilmedi. İlk USG'sinde Graf tip 2 kalça tespit edilen ve kontrole çağrılan bebeklerin 56'sının (%41,79) ebeveynleri tarafından kontrol muayenesine getirilmediği tespit edildi. Bu bebeklerin 29'u unilateral ve 23'ü bilateral tip 2a, biri unilateral ve biri bilateral tip 2b ve bir tanesi de bilateral tip 2c kalça tespit edilen olgulardı. İlk USG'de en az bir kalçası immatür olarak değerlendirilen bebeklerden 78'i kontrol muayenesine geldiler. Bu bebeklerin tedavisiz geçen iki haftanın ardından 71'inin (%91,02) bilateral kalça USG değerlendirmesinin normale döndüğü ve tip 1 olduğu tespit edildi. Kontrol muayenesine gelen hastalarda USG incelemesi ile altısında tip 2a, birinde ise tip 2b kalça tespit edildi. İlk değerlendirmede immatür olarak tespit edilen kalçaların büyük oranda normale döndüğü görüldü. İki hafta sonra yapılan kontrol USG sonuçları esas alındığında 2016 yılı boyunca tarama USG amaçlı hastanemize

başvuran bebeklerden sadece yedisinde (%0,46) displazi tespit edildi. Bu yedi bebeğin beşi kız, ikisi erkekti. Yedi bebekten beşinde bilateral problem söz konusuydu. İki haftalık periyotta hiçbir olguda kötüleşme görülmezken, dört olguda tip 2a'nın sebat ettiği, bir olguda bilateral tip 2b'nin sebat ettiği, bir olguda ise tip 2c olan sol kalçanın tip 2a'ya gerilediği tespit edildi.

Tartışma

Çalışmamızda yenidoğan dönemi rutin GKD tarama muayenesi kapsamında hastanemiz ortopedi ve pediatri polikliniklerine başvuran, çoğunluğu aile hekimleri tarafından yönlendirilen 1491 bebeğin Graf metoduyla yapılan kalça USG inceleme sonuçları değerlendirilerek yedi (%0,46) bebekte displazik kalça tespit edilebilmiştir.

Ülkemizde GKD insidansı üzerine yayınlanmış birçok çalışma mevcuttur ve bu raporlarda dahil edilen olgu sayısı ve olgu seçim şekli farklılıklarından ötürü insidans %0,047-17 gibi çok farklı düzeylerde raporlanmıştır (3,12-14,22-36). USG'nin kullanıma girmesinden önceki dönemde yapılan birçok çalışmanın incelendiği bir derlemede, sadece klinik muayene ile saptanan GKD insidansının %0,047 ila 1 arasında olduğu saptanmıştır (28). Kutlu ve ark. (24) 1992 yılında yaptıkları çalışmada Konya bölgesi GKD sıklığını %1,34 olarak bildirmiştir. Karapınar ve ark. (30) tarafından 1993-1996 yılları arasında, üç yıl süre ile yapılan ve İzmir bölgesinde 15000 yenidoğanın USG'siz sadece klinik muayene ile tarandığı çalışmada GKD insidansı %0,5 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada birçok olgunun atlanmış olabileceği akla gelmektedir. Aynı yazarın 2002'de USG eşliğinde yaptığı çalışmada insidans %5,2 olarak bildirilmiştir (13). Demirhan ve ark. (25) tarafından 1994'te İstanbul'dan yayınlanan 240 olguluk çalışmada insidans %6,6 olarak tespit edilmiştir. Oğuz ve ark. (26) 1996'da 1099 hastayı USG ile inceledikleri çalışmada GKD insidansını %0,86 olarak bildirmişlerdir. Aynı yıl Erzurum'da yapılan diğer bir USG ile GKD tarama çalışmasında 100 bebeğin dokuz kalçasında GKD saptamışlardır (27). Soyuncu ve ark. (29) 1999'da Antalya bölgesinde 447 olguyu incelemiş ve insidansı %6,2 olarak belirtmişlerdir. Omeroglu ve Koparal (14) tarafından 2001'de Eskişehir'den yayınlanan 188 olguluk seride insidans %17 olarak bildirilmiştir. Karapınar ve ark.'nın (30) 2002 yılında İzmir'de yaptıkları ve 327 bebeğin kalça eklem USG ile incelendiği çalışmada tedavi gerektiren GKD olgusu insidansı %5,2 olarak bildirilmiştir (13). Sahin ve ark. (35) tarafından 2004'te yayınlanan, Ankara bölgesindeki 5798 bebeğin taraması sonucu insidans %0,17 olarak tespit edilmiştir. Köse ve ark. (31) tarafından 2006'da yayınlanan 975 olgunun incelendiği diğer bir çalışmada Eskişehir bölgesi GKD insidansı %1,2 olarak bildirilmiştir. Akman ve ark. (32) 2007 yılında Ankara'da 403 bebekte

Tablo 1. Graf'ın tarif ettiği ultrasonografi inceleme metodunu temel alan gelişimsel kalça displazisi sınıflaması

Tip	Alfa açısı (kemik çati)	Beta açısı/yaş (kıkırdak çati)	Tanım
1	>60	<55	Normal kalça
2a	50-60	55-75 / <3 ay	Fizyolojik immatür kalça
2b	50-60	55-77 / >3 ay	Santralize kalça, stabil
2c	43-49	>77	Santralize kalça, instabil
2d	43-49	>77	Desantralize kalça
3	<43	>77	Egzantirik kalça
4	Ölçülemez	-	Çıkık kalça

yaptıkları çalışmada insidansı %3,4 olarak bildirmiştir. Dogruel ve ark. (12) tarafından 2007'de yine Ankara'da 3541 bebeğin klinik muayene ve kalça USG'si ile yapılan GKD taramasında insidans %5,3 olarak bildirilmiştir. Ankara'da 2009'da yapılan diğer bir çalışmada sağlam çocuk polikliniğine başvuran 300 bebeğin Graf metoduyla yapılan kalça incelemesi sonucu üç olguda (%1) tip 2b kalça tespit edilmiştir (23). Can ve ark. (3) 2010'da İstanbul'da 258 bebeğin ilk ayda yapılan kalça USG incelemesi ile GKD sıklığını %0,3 olarak bildirmiştir. Tosun ve ark. (33) tarafından yine 2010 yılında yayınlanan çalışmada Elazığ bölgesi displazi sıklığını %14,7, desentre kalça sıklığını ise %3,4 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada da sadece ortopedi polikliniğine yönlendirilen 310 hasta değerlendirmeye alınmıştır ve yüksek insidansın bir nedeni bu olabilir. Şeker ve ark. (36) tarafından 2012'de yayınlanan ve İstanbul'da 259 bebeğin incelendiği bir çalışmada insidans %13,1 düzeyinde bildirilmiştir. Fakat aynı çalışmada, yazarlar ciddi oranda yüksek olan bu oranın çoğunlukla şüpheli ya da problemli olduğu için ortopedi polikliniğine başvuran hastalardan oluşan hasta grubuyla ilişkili olabileceğini ve insidansı yansıtmayabileceğini vurgulamışlardır (36). Duramaz ve ark. (22) İstanbul'da 2014'te yapılan ve 1316 olgunun incelendiği çalışmada GKD oranını literatüre benzer şekilde %0,5 olarak bildirmiştir. Çekiç ve ark. (34) tarafından 2015'te yayınlanan ve 1162 yenidoğanın incelendiği güncel çalışmada Batı Akdeniz bölgesinde GKD insidansı %1,34 olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda da Kuzeybatı İstanbul'daki hastanemizde kalça USG incelemesi yapılan 1491 bebekten yedisinde (%0,46) displazi tespit edilebilmiştir (Tablo 2).

Tamamen çıkık kalçaya sahip olgulardan bir kısmının, sadece fizik muayene ile tespit edilemediği gösterilmiştir (11). Sadece fizik muayenenin duyarlılığı %13 ila 60 seviyelerinde bildirilmiştir (12). Dorn ve Neumann (37) tarafından 8221 yenidoğan üzerinde yapılan bir çalışmada fizik muayenesi normal olan hastaların %1,3'ünde USG ile patolojik değişiklik (tip 2c, 2d ve 3a) olduğu bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada USG'de pozitiflik saptanan hastaların sadece %40'ünün muayene bulgusunun pozitif olduğu tespit edilmiştir (25). Bu nedenle duyarlılığı daha iyi olan yöntemler ön plana çıkmaktadır. USG, üç aydan küçük bebeklerde direkt grafide ayırt edilmesi mümkün olmayan femoral epifiz ve labral kırıkdağın değerlendirilmesine imkan tanır. İlave olarak radyasyonsuz ve sık tekrar edilebilir olması diğer bir avantajdır (16). Erken dönemde non-invaziv, güvenli ve basit bir yöntem olan kalça USG ile kalça eklemine kontrolü ve olası GKD'nin tanınması tedavi başarısını ciddi oranda artırmaktadır (38). Üçüncü aydan önce osifikasyon merkezleri direkt grafide görülemediği için USG tanıda en güvenilir yol olarak görülmektedir (11). Zamanlama konusunda net veri olmamakla birlikte

genel temayül dört ila altı hafta arasında kalça USG değerlendirmesi yapılması yönündedir (11). Bazı Avrupa ülkelerinde tarama muayenesi doğumu takip eden ilk günlerde yapılmaktadır (18,39,40). Bu nedenle Graf metodunda da 40. gün USG ile kontrol önerilmektedir. Bizim serimizde de bebeklerin ortalama 47. günde kalça USG için getirildiğini tespit ettik.

Risk faktörleri olan bebeklerde GKD görülme sıklığının üç kat, en az bir bulgunun pozitif olduğu bebeklerde ise 16 kata kadar arttığı bildirilmiştir (14). Sadece pozitif aile öyküsü GKD riskini 4,8 kat artırmaktadır (41). İlk bebek olmak GKD için diğer bir risk faktörüdür (15). Makat gelişim de GKD riskini artırdığı bildirilmiştir (42). Kız cinsiyet ile GKD ilişkisi bilinen bir konudur (12,15,24,31). Köse ve ark.'nın (31) 975 bebeklik serisinde kızların erkeklerden altı kat fazla etkilendiği görülmüştür. Doğruel ve ark. (12) bu oranı 3,6 kat olarak bildirmiştir. Kutlu ve ark. (24) tarafından kız bebeklerin erkeklere göre üç kat fazla GKD tanısı aldıkları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da displazi tanısı alan yedi bebeğin beşi kızdı. Hastalarımızın tamamında sol kalça tutulumu varken, beşinde sağ kalçada displazi vardı. Sol kalçanın daha sık etkilenmesinin intrauterin pozisyona bağlı olabileceği vurgulanmıştır (43). İzole sağ kalça tutulumu, bilateral tutulumla göre daha nadirdir (43). Çalışmamızda da displazi tanısı alan yedi olgunun beşinde bilateral tutulum söz konusuydu. Çalışmamızda risk faktörleri ve GKD sıklığı arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

Tablo 2. Türkiye'de farklı yıllarda, farklı bölgelerden raporlanan insidanslar

Yazar	Yıl	Bölge	İnsidans (%)
Kutlu ve ark. (24)	1992	Konya	1,34
Karapınar ve ark. (30)	1993-1996	İzmir	0,5
Demirhan ve ark. (25)	1994	İstanbul	6,6
Oğuz ve ark. (26)	1996	Ankara	0,86
Okur ve ark. (27)	1996	Erzurum	9
Soyuncu ve ark. (29)	1999	Antalya	6,2
Ömeroğlu ve ark. (14)	2001	Eskişehir	17
Karapınar ve ark. (13)	2002	İzmir	5,2
Şahin ve ark. (35)	2004	Ankara	0,17
Köse ve ark. (31)	2006	Eskişehir	1,2
Akman ve ark. (32)	2007	Ankara	3,4
Doğruel ve ark. (12)	2007	Ankara	5,3
Çakır ve ark. (23)	2009	Ankara	1
Can ve ark. (3)	2010	İstanbul	0,3
Tosun ve ark. (33)	2010	Elazığ	14,7
Şeker ve ark. (36)	2012	İstanbul	13,1
Duramaz ve ark. (22)	2014	İstanbul	0,5
Çekiç ve ark. (34)	2015	Batı Akdeniz	1,34

Tip 2a kalçaların takiple %84 ila 97 düzeyinde normale döndüğü farklı geniş serili çalışmalarda bildirilmiştir (9,40). Omeroğlu ve ark. (44) benzer şekilde %79 spontan iyileşme bildirirken, Kosar ve ark. (45) %6,8 civarında bu kalçaların daha kötüye gittiğini vurgulamışlardır. Tip 2a olan kalçaların bir kısmının kötüleştiği ve bu olguların ihmal edilmeden sıkı şekilde takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir (16,44). Çekiç ve ark. (34) tarafından yapılan çalışmada ise tip 2a kalçaların %4,97'sinin kötüleştiği bildirilmiştir. Benzer şekilde %1,78 oranında tip 2a'nın 2b'ye dönüşümü bir diğer çalışmada bildirilmiştir (12). Çalışmamızda da tedavi uygulanmaksızın iki hafta sonra kontrol kalça USG çekilen 78 immatür kalça olgusundan 71'inin (%91,02) tamamen normale döndüğü tespit edildi. Hiçbir hastamızda kötüleşme tespit edilmedi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı eksiklikleri mevcuttur. Retrospektif karakterli çalışmamızda, dijital datalarına ulaşılabilmesi ihtimali nedeniyle bazı hastalar dahil edilememiş olabilir. Bölgemizin hastane ulaşım imkanlarına rağmen tarama muayenesi için hastanemize başvurmayan hastalar olabilir. İlk kalça USG sonuçları normal sınırlarda olmadığı için kontrole çağrılan hastalarımızdan bir kısmı bilgi vermeksizin takipten çıkmıştır. Bu hastalardan bazılarının kontrol USG'leri diğer merkezlerde yapılmış olabilir. Bu kalçaların akıbeti konusunda bilginiz yoktur. Bu nedenlerle gerçek insidans bizim çalışmamızdan yüksek olabilir. Aile hekimi yardımıyla en yakın hastaneye yönlendirmenin uygulandığı ve data kaydının tam yapıldığı prospektif bir çalışma ile bu engeller aşılabilir ve daha kesin bir insidans verilebilir. Çalışmamız bir insidans çalışması olduğu için olası yanlış çekim kaynaklı olguların teyidi için ikinci defa yapılan kalça USG sonrası sonuçlar esas alınmış olup, hastaların sonraki süreçteki tedavi ve takip bilgileri detaylarıyla incelenmemiştir.

Sonuç

Çalışmamızda kliniği şüpheli ya da ek problemi olan olgular yerine, tarama muayenesi için başvuran tüm bebeklerin değerlendirme sonuçları ele alındı. Bu açıdan çalışmamız sonucunda elde edilen insidansın, Türkiye'de yapılan birçok çalışmadan daha doğru olduğunu ve gerçeğe daha yakın olduğunu düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz İstanbul'daki GKD insidansı sonucu Avrupa ortalamasına çok yakındır. Ülkemizdeki yüksek doğum oranları ve farklı insidans çalışmaları dikkate alındığında potansiyel olarak yılda 15 ila 20 bin yeni GKD olgusu ile karşılaşma ihtimalimiz söz konusudur (3,12-14,22-36). Bu ciddi potansiyel dikkate alınmalı ve GKD konusunda gerek koruyucu hekimlik ve gerekse aile düzeyinde ulusal farkındalık artırılmalıdır. Ülke düzeyinde GKD insidansının daha net şekilde elde edilebilmesi için prospektif çok merkezli çalışmalar organize edilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.H.C. Konsept: H.H.C. Dizayn: H.H.C., Y.P. Veri Toplama veya İşleme: H.H.C. Analiz veya Yorumlama: H.H.C. Literatür Arama: H.H.C., Y.P. Yazan: H.H.C., Y.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sewell MD, Rosendahl K, Eastwood DM. Developmental dysplasia of the hip. BMJ 2009;339:b4454.
2. No authors listed. Clinical practice guideline: early detection of developmental dysplasia of the hip. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Developmental Dysplasia of the Hip. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2000;105:896-905.
3. Can E, Tanju IA, Meral C, Süleymanoglu S, Göçmen I. Frequency of developmental hip dysplasia in a training hospital. Med Bull Haseki 2010;48:99-102.
4. Peled E, Eidelman M, Katzman A, Bialik V. Neonatal incidence of hip dysplasia: ten years of experience. Clin Orthop Relat Res 2008;466:771-5.
5. Holen KJ, Tegnander A, Bredland T, et al. Universal or selective screening of the neonatal hip using ultrasound? A prospective, randomised trial of 15,529 newborn infants? J Bone Joint Surg 2002;84:886-90.
6. Chan A, McCaul KA, Cundy PJ, Haan EA, Byron-Scott R. Perinatal risk factors for developmental dysplasia of the hip. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;76:94-100.
7. Tachdjian M. Congenital dysplasia of the hip. In: Tachdjian M, editor. Pediatric orthopaedics. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. p. 247-549.
8. Furnes O, Lie SA, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Hip disease and the prognosis of total hip replacements. J Bone Joint Surg 2001;83:579-86.
9. Roovers EA, Boere-Boonekamp MM, Mostert AK, Castelein RM, Zielhuis GA, Kerkhoff TH. The natural history of developmental dysplasia of the hip: sonographic findings in infants of 1-3 months of age. J Pediatr Orthop B 2005;14:325-30.
10. Vane AG, Gwynne Jones DP, Dunbar JD, Theis JC. The diagnosis and management of neonatal hip instability: results of a clinical and targeted ultrasound screening program. J Pediatr Orthop 2005;25:292-5.
11. Graf R. Hip sonography: diagnosis and management of infant hip dysplasia: Springer Science & Business Media; 2006.
12. Dogruel H, Atalar H, Yavuz OY, Sayli U. Clinical examination versus ultrasonography in detecting developmental dysplasia of the hip. Int Orthop 2007;32:415-9.

13. Karapınar L, Sürenk k F, Ozt rk H, Us MR, Yurdakul L. The importance of predicted risk factors in developmental hip dysplasia: an ultrasonographic screening program. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2002;36:106-10.
14. Omeroglu H, Koparal S. The role of clinical examination and risk factors in the diagnosis of developmental dysplasia of the hip: a prospective study in 188 referred young infants. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121:7-11.
15. Noordin S, Umer M, Hafeez K, Nawaz H. Developmental dysplasia of the hip. *Orthop Rev (Pavia)* 2010;2:19.
16. Munkhuu B, Essig S, Renchinnyam E, et al. Incidence and treatment of developmental hip dysplasia in Mongolia: a prospective cohort study. *PLoS One* 2013;8:e79427.
17. Holen KJ, Terjesen T, Tegnander A, Bredland T, Saether OD, Eik-Nes SH. Ultrasound Screening for Hip Dysplasia in Newborns. *J Pediatr Orthop* 1994;14:667-73.
18. Marks DS, Clegg J, al-Chalabi AN. Routine ultrasound screening for neonatal hip instability. Can it abolish late-presenting congenital dislocation of the hip? *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:534-8.
19. Rosendahl K, Markestad T, Lie RT. Developmental dysplasia of the hip. A population-based comparison of ultrasound and clinical findings. *Acta Paediatr* 1996;85:64-9.
20. Bache CE, Clegg J, Herron M. Risk factors for Developmental Dysplasia of the Hip: Ultrasonographic Findings in the Neonatal Period. *J Pediatr Orthop B* 2002;11:212-8.
21. Rosenberg HK, Losik SB, Smergel E. Developmental Dysplasia of the Infant Hip. *Contemporary Diagnostic Radiology* 2006;29:1-7.
22. Duramaz A, Peker G, Arslan L, Bilgili MG, Erin E, Kural C. Hip Ultrasonography in the Diagnosis of Developmental Dysplasia of the Hip: Bakirk y Experience. *Med Bull Haseki* 2014;52:262-7.
23. akır B, Kibar AE, akır HT, Arhan E, Cansu A, Yakut Hİ. 300 Bebeğın Gelişimsel Kala Displazisi Açısından Ultrasonografi ile Taranması. *Türkiye ocuk Hast. Derg* 2009;3:5-9.
24. Kutlu A, Memik R, Mutlu M, Kutlu R, Arslan A. Congenital Dislocation of the Hip and its Relation to Swaddling Used in Turkey. *J Pediatr Orthop* 1992;12:598-602.
25. Demirhan M, Şar C, Aydınok H, akmak M, oban A. Doğumsal kalça çıkığının tanısında ultrasonografi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1994;28:8-14.
26. Oğuz T, Ege A, Güngör Ő, Toppare M, Erdemtok N. 1099 bebeğın Graf yöntemi ile ultrasonografik değerlendirilmesi. *Artroplastik Artroskopik Cerrahi* 1996;7:64-6.
27. Okur A, Nakışlar F, Karsan O, Alparslan B. Doğuştan kalça çıkığının tanı ve taramasında ultrasonografik muayenenin değeri. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1996;30:107-12.
28. T mer Y,  merođlu H. Türkiye'de gelişimsel kalça displazisinin  nlenmesi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1997;31:176-81.
29. Soyuncu Y, Ozdemir H, Akyildiz FF, Urguden M, Altinel E. Antalya ve yöresinde ultrasonografik gelişimsel kalça displazisi taraması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1999;33:105-9.
30. Karapınar L, Hasan O, Fatih S, Mehmet R. 15.000 yenidoğanın ortopedik yönden değerlendirilmesi. *Artroplastik Artroskopik Cerrahi* 2001;12:139-43.
31. Köse N,  merođlu H,  zyurt B, ve ark.  -dört haftalık bebeklerde yürütülen ultrasonografik kalça taraması programında   yıllık deneyimimiz. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2006;40:285-90.
32. Akman A, Korkmaz A, Aksoy MC, Yazici M, Yurdakök M, Tekinalp G. Evaluation of risk factors in developmental dysplasia of the hip: results of infantile hip ultrasonography. *Turk J Pediatr* 2007;49:290-4.
33. Tosun HB, Bulut M, Karakurt L, Belhan O, Serbest S. Gelişimsel kalça displazisi taraması için yapılan kalça ultrasonografisi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Firat Tıp Dergisi* 2010;15:178-83.
34. eki B, Erdem-Toslak İ, Sertkaya  , et al. Incidence and follow-up outcomes of developmental hip dysplasia of newborns in the Western Mediterranean Region. *Turk J Pediatr* 2015;57:353-8.
35. Sahin F, Akturk A, Beyazova U, et al. Screening for developmental dysplasia of the hip: results of a 7-year follow-up study. *Pediatr Int* 2004;46:162-6.
36. Şeker A, Sezer HB, Armağın R, et al. Hastanemiz ortopedi polikliniğine getirilen altı aydan k  k bebeklerde gelişimsel kala displazisi sıklığı. *Őiřli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2012;46:140-4.
37. Dorn U, Neumann D. Ultrasound for screening developmental dysplasia of the hip: a European perspective. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:30-3.
38. Tschauner C, F rntrath F, Saba Y, Berghold A, Radl R. Developmental dysplasia of the hip: impact of sonographic newborn hip screening on the outcome of early treated decentered hip joints-a single center retrospective comparative cohort study based on Graf's method of hip ultrasonography. *J Children's Orthop* 2011;5:415-24.
39. Holen KJ, Tegnander A, Terjesen T, Johansen OJ, Eik-Nes SH. Ultrasonographic evaluation of breech presentation as a risk factor for hip dysplasia. *Acta Paediatr* 1996;85:225-9.
40. Rosendahl K, Toma P. Ultrasound in the diagnosis of developmental dysplasia of the hip in newborns. The European approach. A review of methods, accuracy and clinical validity. *Eur Radiol* 2007;17:1960-7.
41. de Hundt M, Vlemmix F, Bais JM, et al. Risk factors for developmental dysplasia of the hip: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:8-17.
42. Imrie M, Scott V, Stearns P, Bastrom T, Mubarak SJ. Is ultrasound screening for DDH in babies born breech sufficient? *J Child Orthop* 2010;4:3-8.
43. Cady RB. Developmental Dysplasia of the Hip: Definition, Recognition, and Prevention of Late Sequelae. *Pediatr Ann* 2006;35:92-9.
44. Omeroğlu H, Caylak R, Inan U, K se N. Ultrasonographic Graf type IIa hip needs more consideration in newborn girls. *J Child Orthop* 2013;7:95-8.
45. Kosar P, Ergun E, G kharman FD, Turgut AT, Kosar U. Follow-up sonographic results for Graf type 2A hips: association with risk factors for developmental dysplasia of the hip and instability. *J Ultrasound Med* 2011;30:677-83.



Primary Pulmonary Actinomycosis Mimicking Malignancy

Maligniteyi Taklit Eden Primer Pulmoner Aktinomikoz Olgusu

✉ Pinar Mutlu, ✉ Nihal Arzu Mirici, ✉ Merve İlçin Güven

Çanakkale 18 Mart University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Çanakkale, Turkey

Abstract

The diagnosis of primary pulmonary actinomycosis (PPA) is still an important challenge in clinical practice due to its clinical and radiographic similarity with other infections and malignant diseases. Currently, the diagnosis can be only made histopathologically. A 67-year-old male patient was admitted to our clinic with the complaints of cough and hemoptysis for the past two months. His physical examination was non-specific. An increased non-homogeneous density was observed in the middle zone of the left hemithorax on chest X-ray. Thoracic computed tomography revealed a hypodense mass. Positron emission tomography revealed a hypermetabolic activity in the malignant mass. The patient was diagnosed with pulmonary actinomycosis through transthoracic fine needle aspiration biopsy. In conclusion, PPA should be considered in the differential diagnosis in patients with malignancy in the presence of predisposing risk factors.

Keywords: Actinomycosis, pulmonary, malignancy

Öz

Primer pulmoner aktinomikoz (PPA) tanısı klinik ve radyolojik olarak diğer enfeksiyonlara ve malign hastalıklara benzediği için pratikte hala önemli bir sorundur. Olgular ancak histopatolojik olarak tanılabilmektedir. Altmış yedi yaşında erkek hasta iki aydır süren öksürük ve hemoptizi yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede özellik yoktu. Akciğer grafisinde sol hemitoraks orta zonda nonhomojen dansite artımı saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde hipodens kitle saptandı. Pozitron emisyon tomografisinde kitlede malign karakterde hipermetabolik tutulum mevcuttu. Transtoraksik ince iğne biyopsisi ile hastaya pulmoner aktinomikoz tanısı kondu. Bu olgu sunumunda malignite şüphesi olan hastaların predispozan risk faktörleri varlığında, ayırıcı tanısında PPA da bulunması gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Aktinomikoz, pulmoner, malignite

Introduction

Actinomycosis is a chronic, granulomatous, and suppurative bacterial infection caused by *Actinomyces* spp., Gram-positive anaerobic bacteria (1). It was first described by Israel in 1878. It is an endogenous infection and occurs as a result of the penetration of actinomycetes in the normal flora to the mucous membrane damaged for various reasons. *Actinomyces israelii* is the most prevalent species isolated in human infections and is isolated from the mucosal surfaces of the tonsillar crypts, oral cavity including dental plaques, and gastrointestinal and female genital tracts (2). The main clinicopathological presentations of actinomycosis are cervicofacial (50%), pulmonary (15%), abdominopelvic (20%), and central nervous system infections (2%). Cutaneous, cardiac, and genitourinary system actinomycoses have also

been reported in the literature (3). Microbiological and histopathological examination findings, as well as clinical manifestations, are helpful for the diagnosis. In the microbiological examination, reproduction can be seen in anaerobe cultures. Histopathological examination is, however, superior to the other diagnostic methods (4).

Herein, we present a case of primary pulmonary actinomycosis (PPA) with clinical and histopathological findings mimicking lung cancer in the light of the literature data.

Case

A 67-year-old male patient with a history of 30 pack-year smoking was admitted to our clinic with the complaints of cough and hemoptysis for two months. An increased non-homogeneous density was observed in the

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Pinar Mutlu
Çanakkale 18 Mart University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Çanakkale, Turkey
Phone: +90 505 262 95 29 E-mail: pinarmutlu78@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7496-0026

Received/Geliş Tarihi: 28 May 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 05 September 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

middle zone of the left hemithorax on chest X-ray. Thoracic computed tomography (CT) revealed a 3-cm hypodense mass. Initially, he was diagnosed with malignancy and was referred to our hospital for definitive diagnosis. His medical history was non-specific except tooth extraction. He was a farmer and cattle breeder. His general condition was good and he was hemodynamically stable. All other system examination findings were normal. However, he had a poor oral hygiene. In the complete blood count analysis, erythrocyte sedimentation rate was 65 mm/h and white blood cell was $11.200/\text{mm}^3$. Biochemical analysis showed no abnormality other than elevated C-reactive protein values. Intense polymorphonuclear leukocytes were present in the sputum gram stain. There was no reproduction in the culture. No acid-resistant bacilli were found in the sputum. Posteroanterior (PA) chest X-ray revealed an increased non-homogeneous density in the left mid-peripheral lung (Figure 1). On thoracic CT, an approximately 3-cm peripheral mass was seen in the superior segment of the left lower lobe (Figures 2, 3). Amoxicillin+clavulanic acid treatment was initiated for 10 days. Positron emission tomography (PET) was obtained, when the patient showed no regression, as assessed by PA chest X-ray. On PET, a malignant pleural hypermetabolic lesion with an increased fluorodeoxyglucose uptake in about 32×21 mm in size (suv-max 7.4), which led to the pleural retraction in the superior segment of the left lower lobe (Figure 4). Transthoracic fine needle aspiration biopsy (TFNAB) was performed. The patient was diagnosed with PPA due to the presence of filamentous microorganisms compatible with actinomycetes in the fibrino-leukocytic exudate in the focal area and acute organizing pneumonia

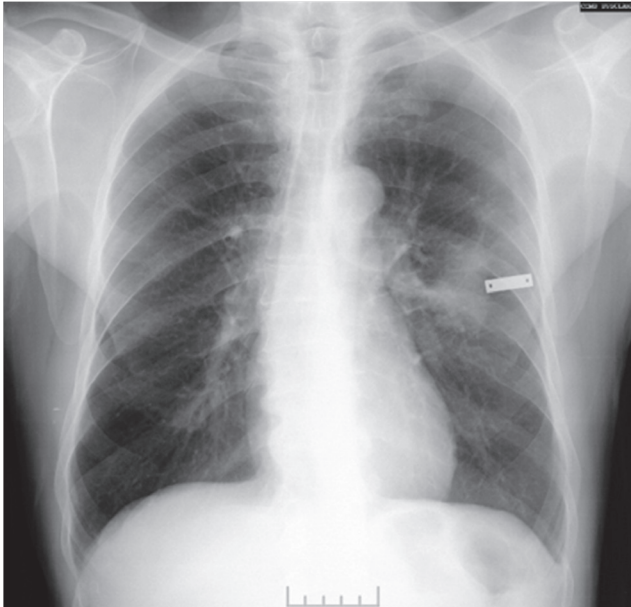


Figure 1. Posteroanterior chest X-ray

progressing to a chronic state in the histopathological examination of TFNAB material (Figure 5, 6)

The patient was treated with parenteral sulbactam+ampicillin for 15 days and amoxicillin clavulanic

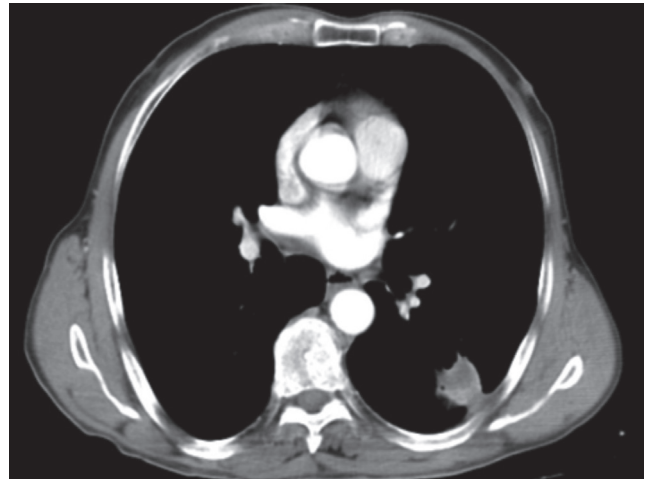


Figure 2. Thoracic computed tomography

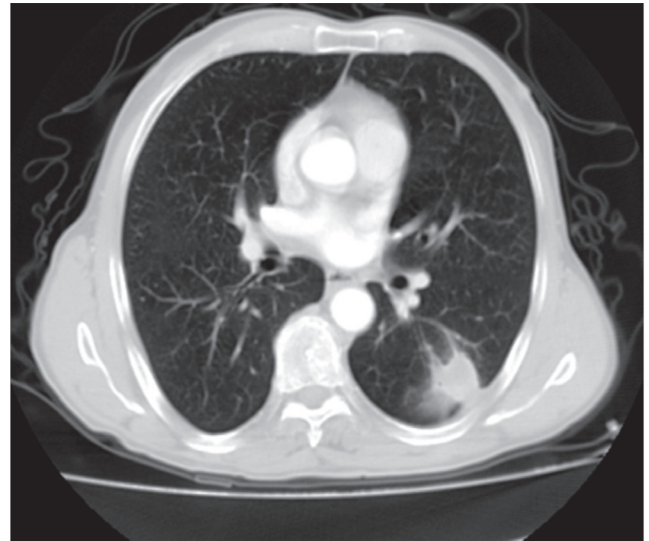


Figure 3. Thoracic computed tomography

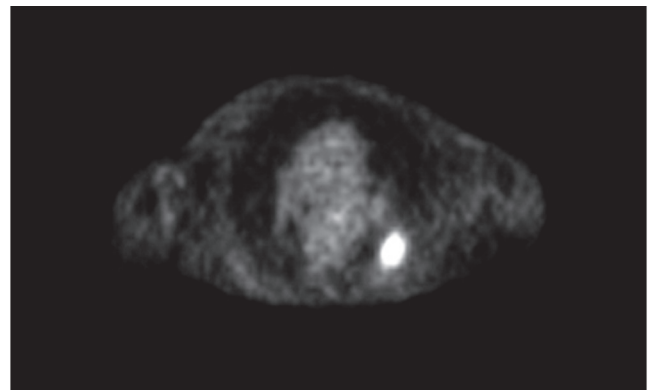


Figure 4. Positron emission tomography-computed tomography

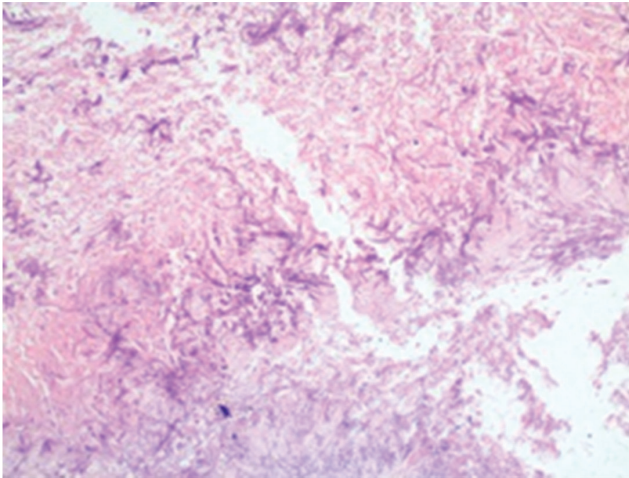


Figure 5. Histopathological picture of transthoracic fine needle aspiration biopsy

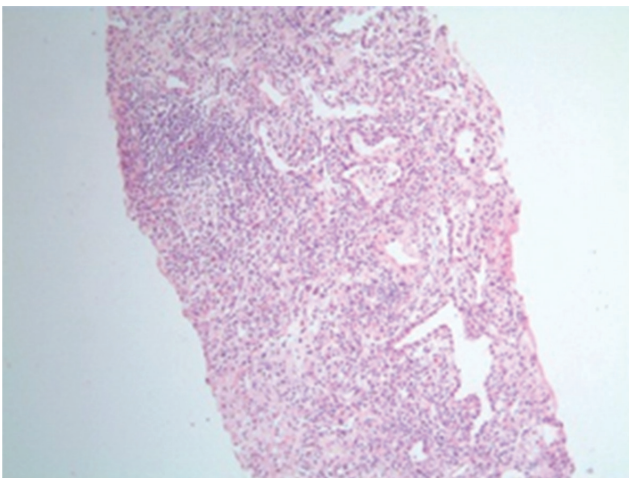


Figure 6. Histopathological picture of transthoracic fine needle biopsy

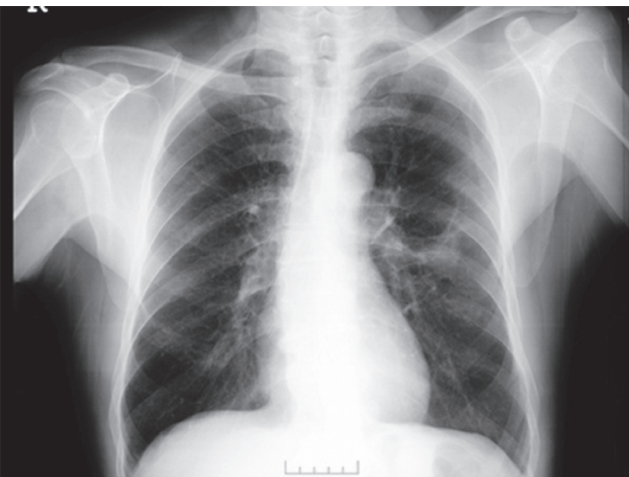


Figure 7. At the end of the fifth month of treatment

acid treatment was implemented for five months. A significant regression was observed both clinically and radiologically at the end of the fifth month of treatment (Figure 7).

Discussion

Actinomycosis infection is a rare chronic, suppurative, and granulomatous disease.

Actinomyces israelii, which is a Gram-positive anaerobic bacterium and frequently present in the oropharyngeal flora, is the most common active microorganism (5). Poor oral hygiene, immunosuppression, and long-term use of intrauterine devices are the main predisposing factors (6). In our case, tooth retraction and poor oral hygiene were thought to be the main predisposing factors.

The disease is more common in individuals aged between 20 and 50 years. Apart from pelvic actinomycosis, the exact cause is still unknown, however, men are more affected than women (3:1). There is no predilection for race (7). Inconsistent with previous reports, our case was older than the reported cases in the literature.

Actinomycosis is a chronic infection characterized by the presence of fibrous tissue. As a result, it can be seen as mass-like dense granulation tissue and fibrosis (8). CT can be used as a guide, although most imaging methods are insufficient in the diagnosis. On CT, a mass containing solid or an abscess foci can be detected (8). As in our case, radiological findings, and PET findings in PPA cases, may cause suspicion for a malignant disease, rather than an infection.

Ünsal et al. (9) reported a patient diagnosed with actinomycosis who underwent an operation due to a pulmonary mass. The authors reported the risk factors as type 2 diabetes mellitus and a decayed teeth. In another report, Yılmaz et al. (10) presented a patient diagnosed with actinomycosis who underwent an operation with a preliminary diagnosis of lung malignancy and who had no predisposing factors, except for epilepsy. In addition, Kaya et al. (11) reported a case of a patient diagnosed with pulmonary actinomycosis through TFNAB, as in our patient, with a preliminary diagnosis of a malignant mass, and in whom the main predisposing risk factor was diabetes mellitus.

Treatment of the disease requires long-term antibiotic treatment. Penicillin antibiotics are the first option in medical treatment. In the next step, tetracycline, clindamycin, erythromycin, and lincomycin antibiotics can be used (12-16). Some authors suggest that the duration of treatment should be between six months and two years. Our patient was successfully treated with intravenous ampicillin-sulbactam for two weeks, followed by oral amoxicillin for five months.

In conclusion, PPA is a rare condition and histopathological confirmation is necessary for clinical diagnosis. In the differential diagnosis of pulmonary masses, PPA should be considered in case of the presence of predisposing risk factors.

Ethics

Informed Consent: This study was conducted in accordance with Helsinki Declaration. Informed consent was not obtained.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: P.M., N.A.M. Design: P.M., N.A.M. Data Collection or Processing: M.I.G. Analysis or Interpretation: P.M. Literature Search: P.M., N.A.M. Writing: P.M.

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. Yang XX, Lin JM, Xu KJ, et al. Hepatic actinomycosis: report of one case and analysis of 32 previously reported cases. *World J Gastroenterol* 2014;20:16372-6.
2. Kaya D, Demirezen Ş, Beksaç MS. Aktinomikoz genel bir bakış. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29:510-9.
3. Mabeza GF, Macfarlane J. Pulmonary Actinomycosis. *Eur Respir J* 2003;21:545-51.
4. Hotchi M, Schwarz J. Characterization of actinomycotic granules by architecture and staining methods. *Arch Pathol* 1972;93:392-400.
5. Laurent TH, Grandi P, Schnyder P. Abdominal actinomycosis associated with intrauterine device: CT features. *Eur Radiol* 1996;6:670-3.
6. Bennhoff DF. Actinomycosis: diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. *Laryngoscope* 1984;94:1198.
7. <http://www.emedicine.com/med/topic31.htm>
8. Yoo-Kyung L, Jae-Man B, Yeon-Jin P. Pelvic actinomycosis with hydronephrosis and colon stricture simulating an advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2008;19:154-6.
9. Ünsal İ, Anar C, Halilçolar H, ve ark. Toraks duvarına invaziv bir pulmoner aktinomikoz: olgu sunumu. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2011;25:129-35.
10. Yılmaz A, Sahin S, Biber C, ve ark. Pulmonary Actinomycosis Imitating Malignancy in an Epileptic Patient. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:151-4.
11. Kaya H, Cetinkaya E, Ozgul G, ve ark. Maligniteyi Taklit Eden Bir Pulmoner Aktinomikoz Olgusu. *Solunum Dergisi* 2011;13:46-48.
12. Ünür M, Onur ÖD. Aktinomikoz: Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavisi. 1. baskı. İstanbul, Quintessence Yayıncılık, 2003, s. 175-77.
13. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkemagel RM. *Medizinische Mikrobiologie*. Stuttgart: Thieme, 1998, p. 252-54.
14. Burnett GW, Scherp HW. *Oral Microbiology and Infectious Disease*. 3th ed. Baltimore, 1968, p. 493-99.
15. Çetin ET. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları. Cilt 10. 3. baskı. İstanbul, 1979, s. 201-2.
16. Onul M. *Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları*. 2. Baskı. Ankara, 1983, s.177-8.



Trifurcation of Recurrent Laryngeal Nerve: A Case Report

Üç Dallı Rekürren Laringeal Sinir: Bir Olgu Sunumu

✉ Mehmet Uluşahin, ✉ Arif Burak Çekiç, ✉ Muhammed Selim Bodur, ✉ Kadir Tomas, ✉ Mithat Kerim Arslan

Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital, Department of General Surgery, Trabzon, Turkey

Abstract

Nowadays, thyroidectomy is a frequently performed type of surgery. Although thyroid operations are generally performed without complications, there may be many anatomic variation and complications related with them. Recurrent laryngeal nerve (RLN) paralysis is a frightening complication of thyroid surgery. For preventing this complication, having a good knowledge and experience about this small anatomic region is necessary. In this paper, we present a case of RLN variation identified in a 36-year-old female patient with multinodular goiter. Thyroidectomy was decided after examinations performed due to palpable swelling in the neck, then, three-branched left RLN was found after proper dissection and preserved during thyroidectomy operation. No complication was observed in the post-operative period and the patient was discharged next day.

Keywords: Recurrent laryngeal nerve, trifurcation, thyroidectomy, anatomic variation, nerve injury

Öz

Tiroidektomi günümüzde sık olarak uygulanan bir ameliyat çeşididir. Tiroidektomi operasyonları genel olarak komplikasyonsuz sonuçlanmakla beraber birçok anatomik varyasyon ve bunların neden olduğu komplikasyonlar ile karşılaşılabilir. Rekürren laringeal sinir (RLS) felci tiroid cerrahisinin korkutucu bir komplikasyondur. Bu komplikasyondan kaçınmak için çok çeşitli varyasyonları içinde bulunduran bu küçük anatomik bölgeye hakim olmak ve yeterli tecrübeye sahip olmak gerekir. Biz bu yazıda 36 yaşında multinodüler guatrli bir kadın hastada tespit edilen RLS varyasyonunu takdim ettik. Bahsedilen hastada boyunda ele gelen şişlik sonrası yapılan tetkikler neticesinde tiroidektomi kararı verildi ve tiroidektomi operasyonu sırasında tespit edilen üç dallı sol RLS uygun diseksiyon ile bulundu ve korundu. Postoperatif dönemde hastanın komplikasyonu olmadı ve ertesi gün taburcu edildi.

Anahtar Sözcükler: Rekürren laringeal sinir, trifurkasyon, tiroidektomi, anatomik varyasyon, sinir hasarı

Introduction

Nowadays, thyroidectomy is frequently performed due to benign and malign reasons. These operations are important due to involvement of many anatomic variations (1). Complications may occur even if the operations are performed by surgeons with adequate experience and thorough knowledge of the anatomy of the recurrent laryngeal nerve (RLN) and its anatomical variations. For preventing nerve injury, many studies have been performed and proper dissection techniques have been suggested (2). Additionally, technology has been advanced in this area and a system like intraoperative nerve monitoring (IONM) was introduced for helping surgeons identify the nerve. RLN injury is still a challenge

for many surgeons even with adequate experience and use of IONM. In this case report, we present a three-branched left RLN variation identified in a female patient who underwent thyroidectomy operation.

Case

A 36-year-old female patient living in an endemic goiter region without additional complaint was admitted to the general surgery outpatient clinic at our hospital due to a palpable swelling in the neck. Vital signs were normal. She had no complaint except swelling. In physical examination, a palpable nodule measuring 2 cm in diameter was identified in the right side.

Thyroid hormones and free thyroxine levels were normal. Ultrasonography of the neck showed solitary

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mehmet Uluşahin
Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital, Department of General Surgery,
Trabzon, Turkey

Phone: +90 506 371 34 43 E-mail: ulusahinmehmet@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0212-2103

Received/Geliş Tarihi: 23 June 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 22 September 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

and hypoechoic nodules sized 22 mm and 13 mm in the right with increased vascularity and no pathologic lymph node. Fine needle aspiration biopsy was performed twice and revealed atypia of undetermined significance. Total thyroidectomy was done. In exploration, RLNs were identified in the tracheoesophageal groove after two dissections performed on each side at the level of inferior thyroid artery (ITA). It was found that RLN on the left side was divided into three branches at a distance of 10 mm to Berry's ligament (Figure 1). Nerves were preserved after carefully dissecting and the operation was completed after performing total thyroidectomy. The patient was discharged at first postoperative day without any complication. Pathological analysis revealed multinodular goiter. There was no thyroid hormone abnormality during follow-up.

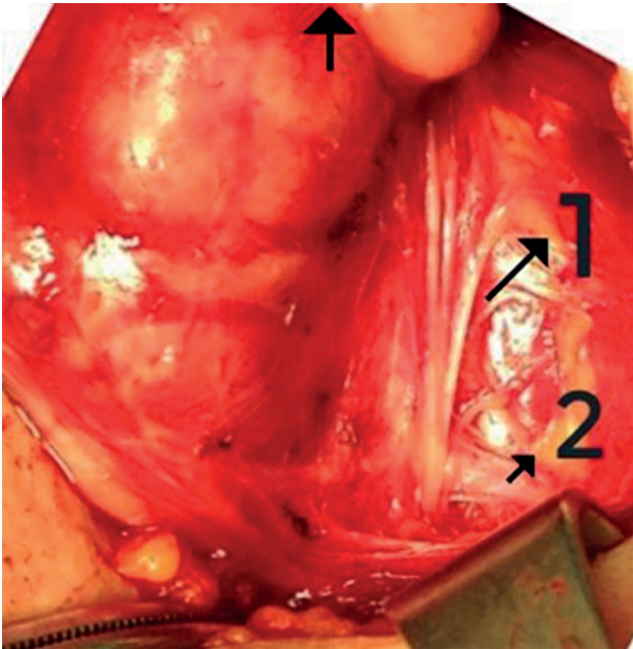


Figure 1. Operation image of three-branched recurrent laryngeal nerve (Black arrow: showing cranial part, 1: three-branched recurrent laryngeal nerve; 2: inferior thyroid artery)

Discussion

Nowadays, thyroidectomy operation is a frequently performed kind of operation. It is a fact that many patients undergo this operation without any complications, however, even very experienced surgeons may face difficulties in some cases. Parathyroid gland injury, vessel injury and related intraoperative/postoperative bleedings, trachea and esophagus injuries, and nerve injury are leading complications during thyroidectomy. RLN injury may be considered as a challenge for surgeons. This complication may be life-threatening and even mortal.

Most important reason complicating thyroid gland surgery for even experienced surgeons is anatomic variations which may be encountered during thyroid surgery. More than 30 variations related with RLN have been reported (3,4).

In normal anatomy of the RLN, the right RLN goes upward after turning right the subclavian artery from back to front and it continues its course through upward after crossing the ITA near the tracheoesophageal groove. It enters into the larynx after penetrating the cricothyroid membrane behind the right lobe of the thyroid gland. Also, the left RLN encircles the aortic arch at the ductus arteriosus and after separated from the vagus nerve and enters into the larynx like right one after advancing upwards through the tracheoesophageal groove. Very few nerves may be behind or front of the tracheoesophageal groove (4,5).

Visible anatomic variations can be defined as extralaryngeal branches like non-recurrent nerve or bifurcations/trifurcations and extension of the RLN through ITA (1,3). In previous studies, extralaryngeal branches have been reported with prevalence between 30% and 70.6% (2,5,6). All variations including bifurcations and trifurcations are more frequent in the right side (6). Especially RLN trifurcation is much rarer than bifurcation. The rate of trifurcation has been reported to be 0.9% in a series involving 2626 nerve dissections (5). Extralaryngeal branches are not always seen in the same location. Generally, it has been reported to be 0.6-4 cm below the cricoid cartilage as it was in our case (5). Rarely, RLN may course differently as non-recurrent nerve separated from the vagus nerve at the upper part. Non-recurrent nerve is more frequent in the right side like other variations as previously mentioned, and its prevalence rate is 0.3-1.6% (2,4). Anatomic relationship between the RLN and ITA must also be known. RLN may be in front or behind of the ITA or between branches of the artery. Prevalence rate is different for the right and left sides. The prevalence has been reported by Ardito et al. (5) as 12% and 1.9% for anterior placement, 61% and 77.4% for posterior placement and 27% and 20.5% for placement between arterial branches in the right and left sides, respectively.

Although RLN anatomy and variations have been extensively researched and described, the overall incidence of permanent and transient RLN paralysis have been reported to be 1-2% and 5-6%, respectively (2,7). Clamping, thermal effect, inappropriate dissection and ligation can be considered as the main reasons of nerve injury (2).

Although some surgeons avoid routine nerve dissections, it has been suggested and used for identifying variations and avoiding nerve injury by many surgeons (2).

Identifying variations in preoperative period is not possible (2). The RLN is generally visible near ITA or entrance into Berry's ligament by dissection (6). We suggest that nerve dissection must be started distally and go upward from there without ligating the vessel before identifying the nerve (2,8). IONM method has been introduced to the medical field in order to reduce the rate of nerve injury and it is safely utilized in many centers (2). However, cost of IONM is not covered for many indications by the health care insurance in Turkey. Therefore, we cannot routinely use this method.

In conclusion, RLN injury is an important complication of thyroid surgery. Anatomic variations like three-branched RLN in this region may cause nerve injury if they cannot be recognized. Surgeons performing thyroid gland operations must know the RLN anatomy and variations and should have adequate experience for recognizing these variations when encountered intraoperatively.

Ethic

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.U., M.K.A. Concept: M.U., M.S.B. Design: M.U., M.K.A. Data Collection or Processing: M.U., A.B.Ç., M.S.B., K.T. Analysis or Interpretation: M.U., A.B.Ç., M.S.B., K.T., M.K.A. Literature Search: M.U., A.B.Ç., K.T. Writing: M.U.

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. Gurleyik E. Three variations of the laryngeal nerve in the same patient: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:266.
2. Chiang FY, Lu IC, Chen HC, et al. Anatomical variations of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: how to identify and handle the variations with intraoperative neuromonitoring. *Kaohsiung J Med Sci* 2010;26:575-83.
3. Manoğlu B, Yılmaz EM, Erdoğan A, Özkan MB, Özçiftci VM. Report of a rare case: Double recurrent laryngeal nerve. *Ulus Cerrahi Derg* 2016;32:298-9.
4. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Cerrahi anatomi ve teknik. İkinci baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2000.*
5. Ardito G, Revelli L, D'Alatri L, Lerro V, Guidi ML, Ardito F. Revisited anatomy of the recurrent laryngeal nerves. *Am J Surg* 2004;187:249-53.
6. Beneragama T, Serpell JW. Extralaryngeal bifurcation of the recurrent laryngeal nerve: a common variation. *ANZ J Surg* 2006;76:928-31.
7. Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R. Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *World J Surg* 2004;28:589-91.
8. Makay O, Icoz G, Yılmaz M, Akyıldız M, Yetkin E. The recurrent laryngeal nerve and the inferior thyroid artery anatomical variations during surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:681-5.



Co-existence of Juvenil Ankylosing Spondylitis with Familial Mediterranean Fever and Takayasu's Arteritis: A Case Report

Juvenil Ankilozan Spondilit, Ailesel Akdeniz Ateşi ve Takayasu Arteriti Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu

✉ Betül Sargin, ✉ Gülcan Gürer

Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Division of Rheumatology, Aydın, Turkey

Abstract

Juvenile ankylosing spondylitis (JAS) coexisting with Familial Mediterranean Fever (FMF) or Takayasu's arteritis (TA) together with JAS have been reported in the literature. However, co-existence of these three diseases has not been reported yet. Here, we present a 17-year-old female patient presenting with JAS who was subsequently diagnosed with FMF and TA. To the best of our knowledge, this is the first case of JAS presenting with FMF and TA.

Keywords: Juvenil ankylosing spondylitis, Familial Mediterranean Fever, Takayasu's arteritis, pediatric

Öz

Literatürde Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) ve JAS, Takayasu arteriti (TA) ve JAS birlikteliği daha önce bildirilmiştir. Bilgilerimize göre şimdiye kadar bu üç hastalığın birlikteliği daha önce bildirilmemiştir. Burada JAS tanılı 17 yaş kadın olguda tesadüfen saptanan AAA ve TA tanısını sunmayı amaçladık. Bu olgu JAS'de AAA ve TA gelişen ilk olgudur.

Anahtar Sözcükler: Juvenil ankilozan spondilit, Ailesel Akdeniz Ateşi, Takayasu arteriti, pediatrik

Introduction

Juvenile ankylosing spondylitis (JAS) is defined as ankylosing spondylitis (AS) with symptom onset before the age of 16 years (1). Clinical presentation of JAS includes articular and extra-articular manifestations. Sacroiliitis is the most important characteristic articular manifestation (2). Familial Mediterranean Fever (FMF) is characterized by recurrent, self-limited flares of fever associated with polyserositis (3). Takayasu's arteritis (TA) presents with nonspecific symptoms, such as fatigue, weight loss, and low-grade fever in the early stage. As the disease progresses, it can manifest as vascular bruits, claudication, retinopathy and ischemia due to arterial occlusion (4).

Here in, we report a 17-year old female patient who presented with JAS and subsequently diagnosed with FMF and TA. In the literature, JAS coexisting with FMF and TA has not been reported yet.

Case

A 17-year-old female patient presented with the complaints of fever, abdominal pain and swelling in both feet. She was diagnosed with JAS two years ago with the complaints of inflammatory back pain, magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint showing active sacroiliitis and human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27) positivity. She described recurrent (periodic) fever, abdominal pain since she was 16 years old. She experienced intermittent attacks of abdominal pain and fever (39-40°C) for three to five days, then the symptoms resolved spontaneously and completely. She had a normal daily life during the symptom-free period. She was admitted to our rheumatology clinic for these reasons. Written informed consent was obtained from the patient. The general condition was moderate; she was well oriented and cooperative. Physical examination revealed feeble brachial and radial pulses on the right

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Betül Sargin
Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Division of Rheumatology, Aydın, Turkey
Phone: +90 554 592 94 30 E-mail: betul.cakir@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7175-5107
Received/Geliş Tarihi: 1 July 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 9 November 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

and left sides. Also, femoral-popliteal and dorsalis pedis pulses were normal bilaterally. Heart rate was 98 beats/min and temperature was 38.5°C. Her blood pressure was 160/80 mmHg on the right upper limb and 110/70 on the left upper limb. The blood pressure on the right and left lower limbs was 160/74 and 163/72 mmHg, respectively. Murmur was absent over the abdominal aorta and epigastric region. No symptoms of vascular insufficiency were observed. Respiratory system examination revealed that both hemithoraces equally contributed to breathing and lung crackles were present in the left lower lobe. Physical examination of the locomotor system revealed tenderness and pain in both feet. Her ophthalmologic examination was normal. The patient's laboratory findings are presented in Table 1. Blood tests revealed anemia with a hemoglobin level of 8.2 g/dL, hematocrit of 30.4%, white cell count of 9.32 μ L and platelet count of 517.000 μ L. Also, laboratory data showed normal serum potassium and creatinine levels as well as glomerular filtration rate. Urine analysis was also normal. FMF mutation analysis showed *M694V* heterozygote mutation. According to the Tel-Hashomer criteria, the diagnosis of FMF was established (5). She met two major criteria (recurrent fever and serositis) and one minor criterion (positive response to

colchicine treatment). Her electrocardiogram, transthoracic echocardiogram, magnetic resonance angiography (MRA) of the mesenteric arteries, thoracic, abdominal aorta and duplex ultrasonography were normal. MRA of the upper extremity showed left internal carotid artery stenosis and hypoplasia of the left vertebral artery. Furthermore, there was no flow in the left subclavian artery (Figure 1). To confirm the diagnosis of vasculitis a biopsy was taken from the left subclavian artery. Hypertrophy and mononuclear cell infiltration was seen in all the three layers in histological examination. Finally, angioplasty was performed. After surgery, her blood pressure was 110/70 mmHg on both the right and left upper limbs, 100/70 on both the right and left lower limbs. The patient was diagnosed as having FMF and TA simultaneously. Colchicine (1.5 mg), prednisolone (1 mg/kg body weight) and amlodipine (10 mg) were administered first. The patient had used acetylsalicylic acid (100 mg) and dipyridamole (150 mg) before and acetylsalicylic acid (100 mg) and clopidogrel (75 mg) after biopsy. Then, methotrexate (20 mg) and folic acid (5 mg) were started. Due to side effects, methotrexate was switched to azathioprine (150 mg) treatment. Her fever and abdominal pain regressed with colchicine treatment. She is currently under clinical follow-up.

Table 1. The laboratory values of the patient

Parameters	Result	Normal range
Hemoglobin	8.2 gr/dL	11.7-15.5 gr/dL
Hematocrit	30.4%	37-44
MCV	65.0 fL	80.4-95.9 fL
RDW	22.6	11.7-14.6
Leukocyte count	9.320 mkrL	3.800-11.000 mkrL
Platelet	517.000 mkrL	150.000-350.000 mkrL
Erythrocyte sedimentation rate	31 mm/h	0-20 mm/h
C-reactive protein	10.09 mg/L	0-6 mg/L
Urea	22 gr/dL	13-43 gr/dL
Creatinine	0.6 mg/dL	0.7-1.3 mg/dL
ALT	<6 IU/L	0-55 IU/L
Total protein	7.1 g/dL	6.4-8.3 g/dL
RF	1.95 IU/mL	0-18 IU/mL
C3	118.2 mg/dL	85-200 mg/dL
C4	38 mg/dL	20-50 mg/dL
c-ANCA/ p-ANCA	Negative	Negative
HLA-B27	positive	-
FMF mutation analysis	<i>M694V</i> heterozygote	-

MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Red cell distribution width, ALT: Alanin aminotransferase, RF: Rheumatoid factor, ANCA: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody, HLA-B27: Human leukocyte antigen-B27, FMF: Familial Mediterranean Fever



Figure 1. Upper extremity magnetic resonance angiography

Discussion

To our knowledge, this is the first reported case of JAS presenting with FMF and TA. In the literature, there have

been studies investigating the co-existence of FMF and AS and prevalence of AS or spondyloarthritis (SpA) among FMF patients. Dilsen (6) reported the first case of FMF in a patient with AS in 1963. After this report, Kasifoglu et al. (7) reported that the frequency of sacroiliitis was 7% among 256 FMF patients. Akar et al. (8) reported fifteen FMF patients (7.5%) and nine unaffected first-degree relatives fulfilled the modified New York criteria for AS among 157 FMF patients (78.1%) and 233 (73%) unaffected first-degree relatives. Akkoc and Gul (9) reported increased prevalence of AS or SpA among FMF patients. How FMF develops in patients with AS is poorly understood. Kasifoglu et al. (7) suggested that HLA-B27 positivity and/or *M694V* mutation may play a role in the development of sacroiliitis and the severity of seronegative SpA. Also, Akar et al. (8) indicated that factors other than HLA-B27 play a role in the association of FMF and SpA/AS. *MEFV* gene variations may be one of the geographic/region-specific potential pathogenetic links between these two disorders in the Turkish population. Akkoc and Gul (9) stated that *MEFV* gene mutations regulates interleukin-1 β (IL) activation. A genome-wide association study by Reveille et al. (10) included 2,053 unrelated AS cases among people of European descent and 5,140 ethnically matched controls, with replication in an independent cohort of 898 AS cases and 1,518 controls. It has been reported that four genetic loci associated with the risk of AS and identified a major role for the IL-23 and IL-1 cytokine pathways in AS. Therefore, association of FMF with AS can be explained. In their study in 2012, Zihni et al. (11) reported a case of co-existence of FMF with TA.

FMF-associated vasculitis mechanisms involve environmental factors on the context of genetic predisposition. FMF-associated vasculitis cases had *MEFV* gene mutations. These mutations may be considered in the pathogenesis.

FMF is a prototype of autoinflammatory diseases. It is caused by inherited loss-of-function mutations in *Pyrrin* which plays an important role in control and regulation of inflammation with an enzyme, Caspase-1, and its target cytokine, IL-1 β (12). Once activated, Caspase-1 proteolytically cleaves proIL-1 β into an active IL-1 β with a proinflammatory effect (13). Therefore, the mechanism of the overproduction of IL-1 in FMF can be explained.

Co-existence of AS with TA is infrequent, and their association is even rarer. In a study conducted by Gan et al. (14), 6 patients fulfilled diagnostic criteria for AS and TA. The Authors indicated that there was no association between HLA-B27 and the pathogenesis of AS with TA.

Our patient is the first reported case of JAS presenting with FMF and TA. We suggest that FMF and TA can be seen in JAS patients. TA patients should be carefully followed until a final diagnosis can be clearly made.

Ethics

Informed Consent: A consent form was completed by all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: G.G., B.S. Concept: B.S. Design: G.G., B.S. Data Collection or Processing: G.G., B.S. Analysis or Interpretation: G.G., B.S. Literature Search: G.G., B.S. Writing: B.S.

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

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

References

- Sandhya P, Danda D, Jeyaseelan L. Are Indian patients with juvenile-onset ankylosing spondylitis taller than reference population? *Indian J Med Res* 2015;141:446-53.
- Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
- Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
- Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, Gallardo X, Spinu C, Mata JM. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33:567-79.
- Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:57-64.
- Dilsen N. Familial Mediterranean fever (periodic disease) associated with ankylopoietic spondylitis (Apropos of a case). *Turk Tip Cemiy Mecm* 1963;29:160-7.
- Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and *MEFV* mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2009;28:41-6.
- Akar S, Soysal O, Balci A, et al. High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. *Arthritis Res Ther* 2013;15:21.
- Akkoc N, Gul A. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:388-94.

10. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome - wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:123-7.
11. Zihni FY, Kalfa M, Ocakçı PT, et al. Coexistence of Takayasu's arteritis with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2012;32:1675-8.
12. Bozkurt Y, Demir A, Erman B, Gül A. Unified Modeling of Familial Mediterranean Fever and Cryopyrin Associated Periodic Syndromes. *Comput Math Methods Med* 2015;2015:893507.
13. Doherty TA, Brydges SD, Hoffman HM, "Autoinflammation :translating mechanism to therapy," *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 90, no. 1, pp. 37-47, 2011.
14. Gan FY, Fei YY, Li MT, et al. The characteristics of patients having ankylosing spondylitis associated with Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2014;33:355-8.



Memenin Lobüler Karsinomunun Sıradışı Metastazi

Unusual Metastasis of Lobular Carcinoma of the Breast

● Songül Peltek Özer, ● Saime Gül Barut

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

Öz

İnvaziv lobüler karsinom memenin invaziv karsinomlarının ikinci en sık görüleni olup; invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Lobüler ve duktal karsinomların metastaz paternleri oldukça farklıdır. Çoğu serilerde lobüler karsinomun gastrointestinal, jinekolojik organlar ve peritona metastaz eğilimi varken; duktal karsinomun sıklıkla karaciğer, akciğer ve beyine metastaz yaptığı raporlanmıştır. Gastrointestinal sistem metastazları %6-18 oranında gözlenmiş olup; en sık etkilenen organ midedir. On yıl önce invaziv lobüler meme karsinomu, üç yıl önce diğer memesinde invaziv duktal meme karsinomu saptanan; şu an batında yaygın asit nedeniyle araştırılırken midesinde metastatik lobüler meme karsinomu saptanan hastayı sizlere sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: İmmünohistokimya, invaziv lobüler karsinom, mide, metastaz

Abstract

Invasive lobular carcinoma is the second most common type of invasive breast cancer accounting for approximately 5-10% of all invasive breast carcinomas. The metastatic patterns of lobular and ductal carcinomas are significantly different. Most series report a greater propensity for lobular carcinoma to metastasize to the gastrointestinal tract, gynecological organs and the peritoneum, while ductal carcinoma most frequently relapses in the liver, lungs and the brain. Gastrointestinal system metastases were observed in 6-18%, the most commonly affected organ is the stomach. We aimed to present a female patient who had been diagnosed with invasive lobular carcinoma of the breast ten years ago and had invasive ductal carcinoma of the other breast three years ago, investigated for excessive ascites and found to have invasive lobular breast carcinoma metastasis to the stomach.

Keywords: Immunohistochemistry, invasive lobular carcinoma, stomach, metastasis

Giriş

İnvaziv lobüler karsinom, memenin invaziv karsinomlarının ikinci en sık görüleni olup; invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur (1,2). Tanı anında hastaların %60'ında lenf nodu veya uzak organ metastazı vardır. Hastaların %30-80'inde cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) veya endokrin tedaviye rağmen metastaz gelişir (1,3). Meme karsinoları hemen her organa metastaz yapabilmekle birlikte lenf nodları, kemikler, akciğer, karaciğer, beyin en sık metastaz alan bölgelerdir (4,5). Lobüler ve duktal karsinomların metastaz paternleri oldukça farklıdır. Çoğu serilerde lobüler karsinomun gastrointestinal, jinekolojik organlar ve peritona metastaz eğilimi varken; duktal karsinomun sıklıkla karaciğer, akciğer ve beyine metastaz yaptığı raporlanmıştır (6-8). Gastrointestinal sistem metastazları %6-18 oranında gözlenmiş olup; en sık etkilenen organ

midedir (1,9-11). Primer gastrik karsinomdan klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak ayırmak oldukça zordur (12,13). Diğer yandan bu ayrımı yapmak metastatik meme karsinomunda cerrahiden ziyade sistemik tedaviler uygulandığı için önemlidir (14-16). Bu çalışmada 10 yıl önce invaziv lobüler meme karsinomu, üç yıl önce diğer memesinde invaziv duktal karsinom saptanan ve şu an yaygın asit nedeniyle ön planda karaciğer sirozu açısından araştırılırken midesinde metastatik invaziv lobüler karsinom bulunan olguyu sizlere sunmaya değer bulduk.

Olgu

Elli dokuz yaşındaki kadın hasta, bir aydır artan karın ağrısı, karında şişkinlik, halsizlik ve iştahsızlık şikayetleriyle dahiliye polikliniğine başvurmuş. Hastanın öyküsünde 10 yıl önce invaziv lobüler karsinom nedeniyle sol mastektomi yapıldığı; ameliyat materyalinin patolojik incelemesinde

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Songül Peltek Özer
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 544 482 40 92 E-posta: songulpeltek@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7334-219X

Geliş Tarihi/Received: 12 Mayıs 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12 Temmuz 2017

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

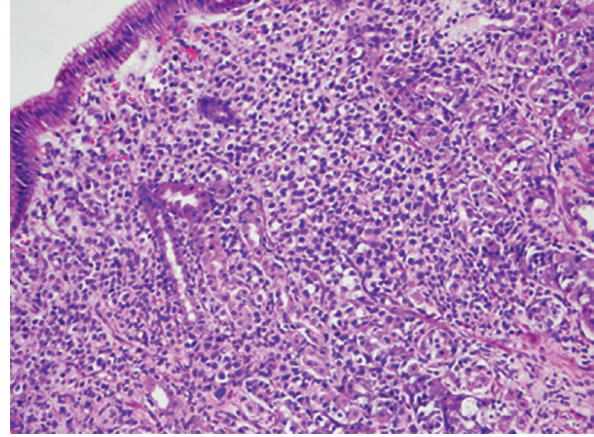
©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

aksiller lenf nodlarında tümör metastazlarının olduğu öğrenildi. Postoperatif dönemde adjuvan kemoradyoterapi alan hastada; üç yıl önce ise sağ aksillada kitle nedeniyle sağ aksiller diseksiyon yapıldığı, ameliyat materyalinin patolojik incelemesinde invaziv duktal karsinom metastazları saptanması ve kemik iliği incelemesinde de invaziv duktal karsinom metastazı görülmesi üzerine sağ mastektomi yapıldığı öğrenildi. Hastadan dış merkezde yapılan bütün bu operasyonlara ait raporları istenerek yeniden gözden geçirildi. 2007 yılında yapılan sol meme modifiye radikal mastektomi materyaline ait patoloji raporunda üst ve alt dış kadranlarda yerleşim gösteren invaziv lobüler karsinom olduğu, tümörün lenfatik, perinöral invazyon yaptığı ve 36 adet aksiler lenf nodunda metastaz saptandığı görüldü. 2014 yılında sağ aksiller bölgede kitle nedeniyle yapılan sağ aksiller diseksiyon materyalinin patoloji raporunda invaziv duktal karsinom ile infiltrate halde altı adet lenf nodu saptandığı; bunun üzerine yapılan sağ mastektomi operasyonuna ait patoloji raporunda üst dış kadran yerleşimli invaziv duktal karsinom olduğu ve immünohistokimyasal inceleme ile tanının desteklendiği görüldü. 2014 yılına ait kemik iliği biyopsi raporunda da saptanan karsinom infiltrasyonunun morfoloji ve immünofenotipleme sonucu invaziv duktal karsinom lehine değerlendirildiği görüldü.

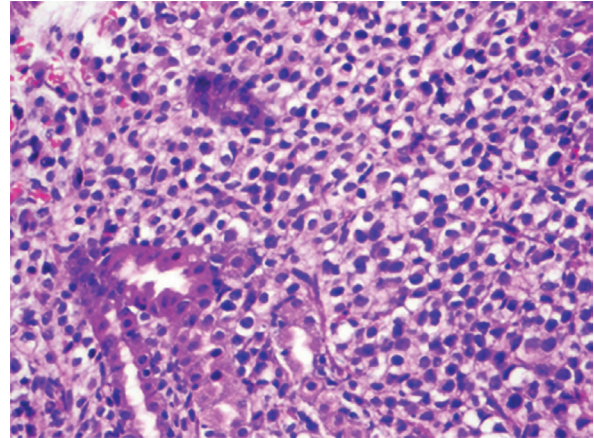
Hastanın fizik muayenesinde batın distansiyonu ve yaygın asit mevcuttu. Tam kan sayımı normaldi. Kan biyokimya testlerinde C-reaktif protein düzeyi: 104,7 mg/L, karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi: 61,23 ng/mL, CEA125 düzeyi: 1837,6 U/mL, karbonhidrat antijen (CA) 15-3 düzeyi: 95,5 U/mL, CA 19,9 düzeyi: 157,3 U/mL olup hepsi normal değerlerin üstündeydi.

Hastanın abdominal ultrasonografide manyetik rezonans incelemesinde asit ve karaciğerde hepatosteatoz dışında anormal bulgu görülmedi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde midede antrum korpus bileşkesinde ülser görüldü. Kolonoskopisinde özellik izlenmedi. Endoskopik mide biyopsisinin mikroskopik incelemesinde; mukoza, submukoza ve kas dokusunu yaygın olarak infiltrate eden az diferansiye küçük malign hücrelerden oluşan tümöral infiltrasyon görüldü. Tümöral hücreler dar sitoplazmalı, nispeten uniform görünümdeydi. Yer yer tek hücre infiltrasyonu yer yer ise kordonlar halinde dizilim dikkati çekiyordu. Yüzey epiteli intakt olup displazik değişiklik izlenmedi (Resim 1a, 1b). Yapılan immünohistokimyasal inceleme sonucu tümör hücrelerinde pansitokeratin (AE1/AE3) (Resim 2a), Gross Kistik Hastalık Sıvısı Proteinin [Gross Cystic Disease Fluid Protein-15 (GCD-15)] (Resim 2b), mammoglobulin (MGB1) (Resim 2c), östrojen reseptörü (ER) (Resim 2d), progesteron reseptörü (PR) ile pozitiflik görüldü. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2=cerb-B2) ile %50 hücrede tam membranöz

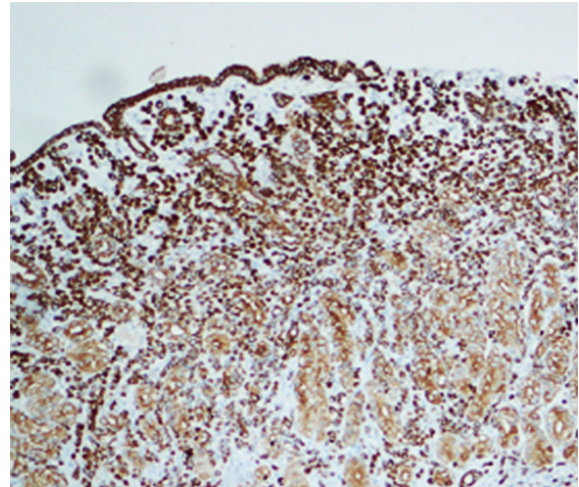
boyanma görüldü. E-kaderin, lökosit common antijen (LCA), sinaptofizin, kromogranin ile pozitiflik saptanmadı.



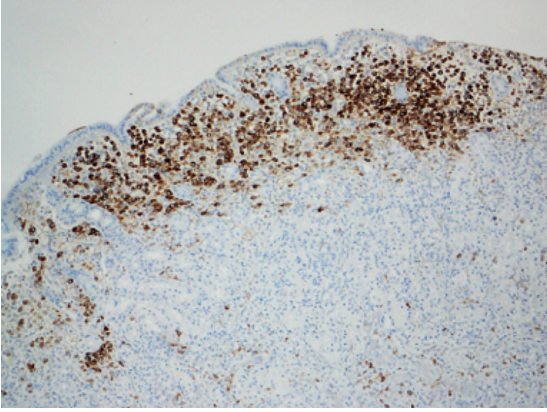
Resim 1a. Mideyi submukozal alandan başlayarak infiltrate eden metastatik lobüler karsinom infiltrasyonu (hematoksilen&ezoin X200)



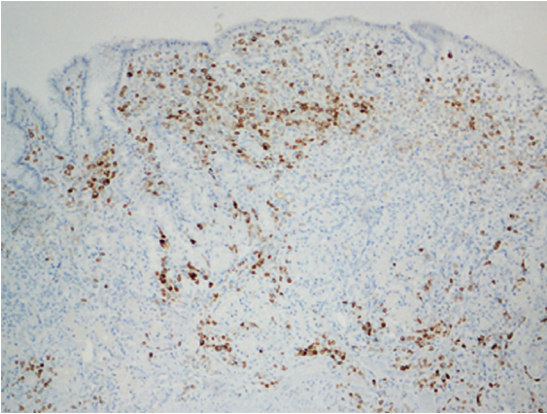
Resim 1b. Büyük büyütmede tek hücre infiltrasyonları şeklinde neoplastik hücreler (hematoksilen&ezoin X400)



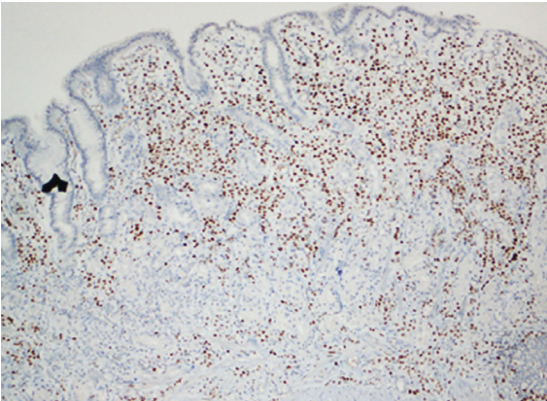
Resim 2a. Neoplastik hücreler ve mide yüzey epitelinde pansitokeratin pozitifliği (X100)



Resim 2b. Neoplastik hücrelerin Gross Kistik hastalık sıvısı proteini ile pozitifliği (X100)



Resim 2c. Neoplastik hücrelerin mammoglobin ile pozitifliği (X100)



Resim 2d. Neoplastik hücrelerin östrojen reseptörü ile pozitifliği (X100)

Olgu invaziv lobüler meme karsinomu metastazı olarak değerlendirildi.

Tartışma

İnvaziv lobüler karsinomlu hastaların tanı anında %60'ında lenf nodu veya uzak organ metastazı vardır. Hastaların %30-80'inde cerrahi, RT, KT veya endokrin

tedaviye rağmen metastaz gelişir (1,3). Otopsi serilerinde lobüler karsinomların ekstrahepatik gastrointestinal trakt metastazları %6-18 olarak gözlenmiş olup en sık etkilenen organ midedir. Bunu kolon ve rektum izler. Gastrik lezyonlar kolorektal lezyonlara göre daha sık görülür (%6-18'e kıyasla %8-12) (1,11). Mideye metastatik yayılım meme kanserinin başlangıcından yıllar sonra bile gelişebilir. Primer gastrik karsinomdan klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak ayırmak oldukça zordur. Diğer yandan bu ayrımı yapmak metastatik meme karsinomunda cerrahiden ziyade sistemik tedaviler uygulandığı için önemlidir (12-16). Klinik bulgular nonspesifik bulgulardan gastrointestinal kanama bulgularına dek değişkenlik gösterebilir. En sık epigastrik bölgede şişkinlik, ağrı, erken doyma, kilo kaybı, kusma ve kanama şikayeti ile başvururlar (12,17). Bizim olgumuz karın ağrısı, karında şişkinlik, halsizlik, iştahsızlık ile başvurmuştu. Endoskopik bulgular her zaman tanıya yardımcı olmayabilir. Çünkü memenin lobüler karsinomunun mideye metastazı karakteristik olarak diffüz şekildedir, lezyon submukoza ve seromusküler tabakada yerleşir. Yüzey epiteli tamamen normal görülebileceği gibi (olguların %50'sinde) erozyon veya ülser de görülebilir (6,12,16,17). Bizim olgumuzda endoskopik olarak ülser görülmüş olmasına rağmen tümör ile infiltre biyopsi örneklerinde yüzey epiteli intakt görünümdeydi. Endoskopik biyopsilerde örneklem sorunları nedeniyle, olguların yaklaşık yarısında tümör saptanamamaktadır (6,12,18). Buradan hareketle endoskopik biyopsilerin derin olması ve geniş alanlardan çok sayıda örneklem yapılması gerektiğini söyleyebiliriz. Histopatolojik incelemede de midenin primer tümörlerini metastatik lezyonlardan ayırmak oldukça zordur. Özellikle meme karsinomu öyküsü bilinmeyen olgularda yanlışlıkla primer mide karsinomu tanısı koyulabilmektedir. Lobüler karsinomlarda taşlı yüzük karakterinde hücrelerin varlığı ve tümör hücrelerinin diffüz infiltrasyonu primer mide karsinomlarından ayırmasını olanaksız hale getirmektedir. Bu noktada yüzeyel mukoza ve gland epitellerinde displazi, atipi yokluğu; tümör-normal mukoza geçişlerinin olmayışı metastatik karsinom yönünde düşündürür. İmmünohistokimyasal inceleme metastatik ve primer gastrik karsinomu ayırmada en tutarlı metoddur (1,4,6,12). İmmünohistokimyasal incelemede mutlaka GCDFP-15 ve MGB1 bakılmalıdır. GCDFP-15 malign bir lezyonu metastatik meme karsinomu olarak tanımlamada %55-76 sensitif; %95-100 spesifiktir. GCDFP-15 metastatik meme karsinomu tanısında önemli rol üstlenmektedir; ancak tükrük bezi, ter bezi, prostat gibi organların tümörlerinde de kısmen pozitif olabileceği akıldta tutulmalıdır (4,6,12,17). MGB1 metastatik meme karsinomu belirteci olarak GCDFP-15'ten daha sensitiftir (19). Eğer bu iki belirteç de pozitif ise midedeki lezyonun meme kanseri metastazından kaynaklandığı gösterilmiş

olur. ER ve PR pozitifliği meme kanserini düşündürmekle birlikte mide kanserli hastalarda %12-32 oranında ER ve PR pozitifliği olabileceği unutulmamalıdır (17). Bu oran birinci jenerasyon antikorlar ER β içindir ve bunlar artık kullanılmamaktadır. İkinci jenerasyon antikorlar ER α içindir. Van Velthuysen ve ark. (20) çalışmalarında ER α pozitif mide karsinomu bulamadıklarını ve ER α 'nın memenin gastrik metastazını göstermede güvenilir bir belirteç olduğunu bulmuşlardır (6,12). Bizim olgumuzda da tümör hücreleri GCDFP-15, MGB1, ER, PR pozitif. E-kaderin negatifliği hem meme karsinomunu midenin primer tümöründen ayırmada yardımcı oldu; hem de hastanın diğer memesinde ortaya çıkan invaziv duktal karsinomun metastazı olmadığını göstermede katkı sağladı. Hastanın bilateral total mastektomili olması ikinci bir primer tümör tanısından uzaklaştırdı. LCA negatifliği lenfomalar ile; sinaptofizin, kromogranin negatifliği midenin nöroendokrin tümörleriyle ayırıcı tanı sağladı.

İnvaziv lobüler meme karsinomu öyküsü olan hastalarda, nonspesifik bulgulardan yaygın asite kadar değişen her türlü gastrointestinal sistem yakınmasında, üzerinden kaç yıl geçmiş olursa olsun invaziv lobüler karsinom metastazı mutlaka akla getirilmelidir. Bu olguların endoskopik biyopsi örneklerinin mümkün olduğunca derin dokular içermesine özen gösterilmelidir. Ayırıcı tanıda immünohistokimyasal tetkiklerin yeni büyük önem arz etmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Rodrigo A, Pavlos P, Holly D, Jeffrey MF. Case report and literature review: Metastatic lobular carcinoma of the breast an unusual presentation. *Int J Surg Case Rep* 2011;2:301-5.
- Rakka EA, El-Sayed ME, Menon S, Lee AH, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:121-7.
- Bamias A, Baltayiannis G, Kaminam S, Fatouros M, Lymperopoulos E, Agnanti N. Rectal metastases from lobular carcinoma of the breast: report of a case and literature review. *Ann Oncol* 2001;12:715-8.
- Kemal D, Tahir EP. Memenin lobüler karsinomunun diffüz gastrik metastazı: Olgu sunumu. *Türk Patoloji Dergisi* 2006;22:108-11.
- Pera M, Riera E, Lopez R, Vinolas N, Romagosa C, Miquel R. Metastatic carcinoma of the breast resembling early gastric carcinoma. *Mayo Clin Proc* 2001;76:205-7.
- Pectasides D, Psyri A, Pliarchopoulou K, et al. Gastric metastases originating from breast cancer: report of 8 cases and review of the literature. *Anticancer Res* 2009;29:4759-63.
- Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993;114:637-41.
- Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984;50:23-30.
- Ayantunde AA, Agrawal A, Parsons SL, Welch NT. Esophagogastric cancers secondary to a breast primary tumor do not require resection. *World J Surg* 2007;31:1597-601.
- Fondrinier E, Guerin O, Lorimier G. A comparative study of metastatic patterns of ductal and lobular carcinoma of the breast from two matched series (376 patients). *Bull Cancer* 1997;84:1101-7.
- Cervi G, Vettoreto N, Vinco A, Cervi E, Villanacci V, Grigolato P. Rectal localization of metastatic lobular breast cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:453-5.
- Gregory EJ, Dirk CS, Matthew JF, Harriet D, Ula M, Robert C. M. Breast cancer metastasis to the stomach may mimic primary gastric cancer: report of two cases and review of literature. *World J Surg Oncol* 2007;5:75-6.
- Schwarz RE, Klimstra DS, Turnbull ADM. Metastatic breast cancer masquerading as gastrointestinal primary. *Am J Gastroenterol* 1998;93:111-4.
- Yim H, Jin YM, Shim C, Park HB. Gastric metastasis of mammary signet ring cell carcinoma: a differential diagnosis with primary gastric signet ring cell carcinoma. *JKMS* 1997;12:256-61.
- Taal BG, den Hartog Jager FC, Steinmetz R, Peterse H. The spectrum of gastrointestinal metastases of breast carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1992;38:130-5.
- Taal BG, Peterse H, Boot H. Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2214-21.
- Erdinç N, Tolga K, Ali A. Bilateral meme kanseri ve mide metastazı: Olgu sunumu. *Acta Oncol Tur* 2016;49:232-4.
- Lorimier G, Binelli C, Burtin P, et al. Metastatic gastric cancer arising from breast carcinoma: endoscopic ultrasonographic aspects. *Endoscopy* 1998;30:800-4.
- Yan Z, Gidley J, Horton D, Roberson J, Eltoun IE, Chhieng DC. Diagnostic utility of mammoglobin and GCDFP-15 in the identification of metastatic breast carcinoma in fluid specimens. *Diagn Cytopathol* 2009;37:475-8.
- Van Velthuysen ML, Taal BG, van der Hoeven JJ, Peterse JL. Expression of oestrogen receptor and loss of E-cadherin are diagnostic for gastric metastasis of breast carcinoma. *Histopathology* 2005;46:153-7.



Çölyak Hastalığı ile Birliktelik Gösteren Duodenal Adenokarsinomun Görüntüleme Bulguları

The Imaging Findings of Duodenal Adenocarcinoma in Patient with Celiac Disease

© Fatma Kulalı, © Aslıhan Semiz Oysu, © Yaşar Bükte

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

Öz

İnce barsak tümörleri, oldukça nadir görülmekte olup gastrointestinal tümörlerin yaklaşık %1-5'ini oluşturmaktadır. Ancak, gluten enteropatisi olarak da bilinen Çölyak hastalığında, ince barsak tümör riski oldukça artmaktadır. Çölyak hastalığında, en sık lenfoma gelişmektedir. En çok T-hücreli non-Hodgkin lenfoma görülür. Nadiren adenokarsinom ve adenom da saptanabilir. Adenokarsinom, daha çok ince barsak proksimal kesimlerinde gelişmektedir. İnce barsak adenokarsinomunun prognozu lenfomadan daha kötüdür. Literatürde, çok az sayıda Çölyak hastalığı ve ince barsak adenokarsinomunun birlikte görüldüğü olgu bildirilmiş olup görüntüleme özellikleri üzerine vurgu oldukça azdır. Bu sebeple, Çölyak hastalığı ve duodenal adenokarsinom birlikteliğinin izlendiği nadir görülen bu olgunun, bilgisayarlı tomografi bulguları ve manyetik rezonans görüntüleme özellikleri sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Adenokarsinom, Çölyak hastalığı, duodenum, kanser

Abstract

Small intestine tumors are extremely rare. They account for approximately 1-5% of all gastrointestinal tumors. However, the risk of development of small intestine tumor increases in patients with celiac disease. Celiac disease is also known as gluten-sensitive enteropathy. Lymphoma is the most common small intestine tumor in patients with Celiac disease. Adenocarcinoma and adenoma of the small intestine are less common. Adenocarcinoma is frequently seen in the proximal segments of the small intestine. The prognosis of adenocarcinoma is worse than lymphoma. In the literature, there are few reported cases of duodenal adenocarcinoma in patients with Celiac disease and the imaging findings were not emphasized enough. For this reason, in this study, computed tomography and magnetic resonance imaging findings in a patient with duodenal adenocarcinoma associated with Celiac disease are presented.

Keywords: Adenocarcinoma, Celiac disease, duodenum, cancer

Giriş

Çölyak hastalığı, gluten intoleransı ve ince barsak villilerinde hasar ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1). İnce barsak tümörleri, normal popülasyonda oldukça nadir görülmekle birlikte gastrointestinal sistem tümörlerinin yaklaşık %1-5'ini oluşturmaktadır (2). Ancak, Çölyak hastalığında ince barsak tümör riski artmıştır (2). En sık lenfoma gelişmekte olup nadiren adenokarsinom ve adenom da saptanabilir (2). Adenokarsinom, daha çok proksimal ince barsak segmentlerini etkilemektedir (3). Adenokarsinomun prognozu lenfomaya göre daha kötüdür (2,3). Bu sebeple, erken tanı önemlidir. Erken tanıda, görüntülemenin önemli bir rolü bulunmaktadır. Nadir görülen bir olgu olan Çölyak hastalığı ve duodenal adenokarsinom birlikteliğinin izlendiği olgumuzun

bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları aşağıda sunulmuştur. Bu olgu sunumu için, hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Olgu

Yaklaşık bir yıldır Çölyak hastalığı tanısı olan 32 yaşında kadın hasta, bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Daha önce de benzer şikayetleri olmuştu ve iki ay önce yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde, duodenal ülser ve darlık tanımlanmıştı. Alınan duodenal biyopsilerin sonucu benign olarak raporlanmıştı. Darlığa balon-buji dilatasyon yapılmıştı. Ancak, hasta iki ay sonra daha şiddetli şikayetlerle hastanemize tekrar başvurdu. Yapılan endoskopisinde darlığın balon-buji dilatasyona rağmen oldukça ilerlediği

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatma Kulalı

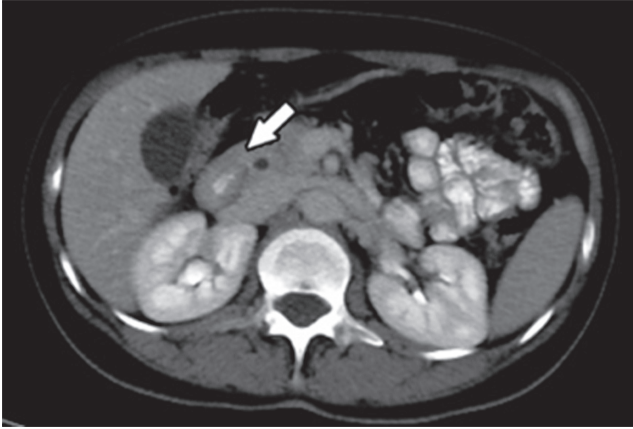
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 632 1818*1462 E-posta: ftkulali@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9392-6907

Geliş Tarihi/Received: 11 Mayıs 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13 Eylül 2017

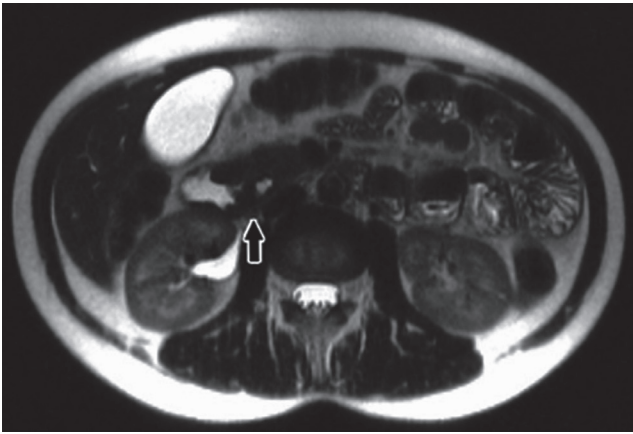
©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

saptandı. Alınan biyopsilerde patoloji sonucu, villuslarda orta derecede atrofi ve kript hiperplazisi şeklinde raporlandı. Endoskopi ve patoloji sonuçları arasındaki uyumsuzluk nedeni ile hastaya intravenöz ve oral kontrastlı tüm batin BT tetkiki yapıldı. Duodenum ikinci ve üçüncü kısımda, çepeçevre düzgün, yer yer nodüler duvar kalınlaşmaları ile karakterize lüminal daralma izlenmekteydi (Resim 1). Duvar kalınlaşmalarının benign-malign ayırıcı tanısını yapabilmek ve olası bir kitleyi daha ayrıntılı değerlendirmek için dinamik üst batin MRG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi tetkikleri yapıldı. MRG, tetkiklerinde duodenum ikinci ve üçüncü kısmını çepeçevre saran çoğunlukla simetrik yer yer polipoid duvar kalınlaşması ile karakterize kitle görünümü izlendi. Bu seviyede lümen belirgin daralmıştı. Duvar kalınlaşmaları ile karakterize kitle, T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens izlendi (Resim 2). Kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslarda yoğun kontrast tutulumu gözlemlendi



Resim 1. Kontrastlı aksiyel bilgisayarlı tomografi tetkikinde duodenal simetrik çepeçevre duvar kalınlaşması ile karakterize malign-benign ayırımı yapılamayan lezyon (beyaz ok)



Resim 2. Aksiyel T2 ağırlıklı sekansda hipointens, çevre yağlı dokuya uzanım göstermeyen düzgün konturlu duodenumda duvar kalınlaşmaları ve lüminal daralma ile karakterize kitle (siyah ok)

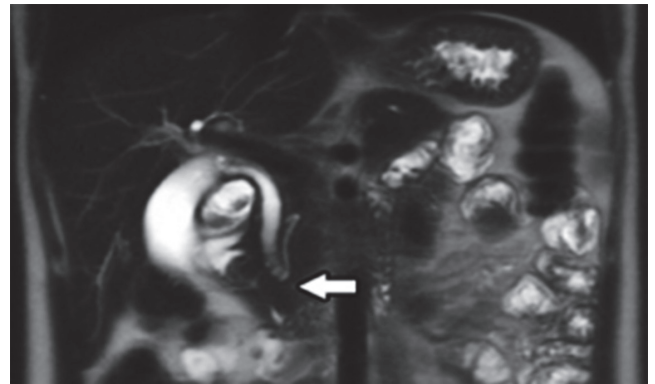
(Resim 3). Proksimalinde duodenumda dilatasyon mevcuttu. Tariflenen kitle ampulla vateri ve komşuluğunda pankreas başına da uzanmakta olup koledokta dilatasyona neden olmaktadır (Resim 4). Komşuluğunda paraaortik alanda milimetrik lenf nodları mevcuttu. Koledok içinde de kalkül saptandı. DAG'de, duvar kalınlaşmaları ve darlık lokalizasyonunda patolojik difüzyon kısıtlanması seçilmekteydi (Resim 5). Ayrıca, paraaortik milimetrik lenf nodları da patolojik difüzyon kısıtlanması göstermekteydi. Malign kriterler gösteren kitle ön tanısıyla opere edildi. Kitle ile birlikte komşu paraaortik lenf nodları da çıkarıldı. Patoloji sonucu, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olarak bildirildi. Kitle komşuluğundan çıkarılan paraaortik milimetrik lenf nodlarında da tutulum mevcuttu.

Tartışma

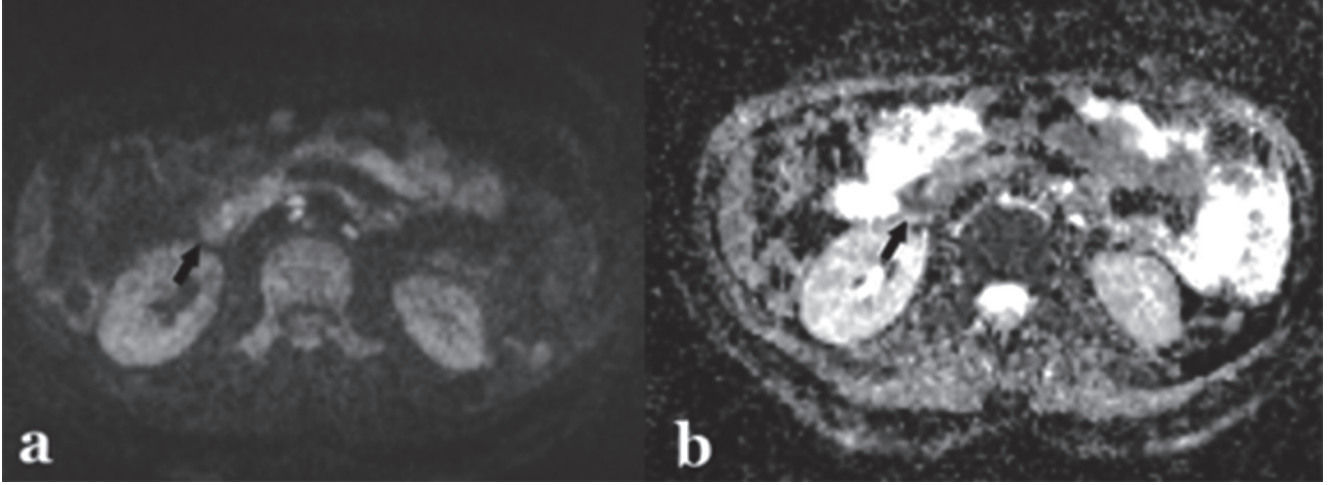
Çölyak hastalığı, dünyanın değişik ülkelerinde yaklaşık %0,5-1 sıklıkla görülmektedir (4). Çölyak hastalığı, gluten ile ilişkili otoimmün bir hastalık olup genetik geçiş göstermektedir (3,4). Çölyak hastalığında, otoimmün değişikliklere ve kronik enflamasyona sekonder daha çok



Resim 3. Kontrastlı aksiyel T1 ağırlıklı incelemede, kontrastlanan duodenal kitle (beyaz ok)



Resim 4. Koronal T2 ağırlıklı incelemede, obstrüksiyona neden olan duodenal kitle (beyaz ok), dilate koledok ve dolgun Wirsung kanalı



Resim 5. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde (a), hiperintens ve görünür difüzyon katsayısı haritasında (b), hipointens izlenen kitlenin patolojik difüzyon kısıtlanması (siyah ok)

intestinal villilerde atrofi ve fissür gelişimleri izlenmekte olup daha nadiren polip gelişimi, ülserasyonlar, kronik enflamasyona sekonder benign darlıklar ve malign kiteller görülebilmektedir (5). Otoimmün hastalığı olanlarda, barsak anslarında bir darlık saptandığında, ilk planda benign-malign ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Çölyak hastalığı, kadınlarda daha çok görülmekte olup ince barsak tümör birlikteliği daha çok erkeklerde izlenmektedir (2). Çölyak hastalığında ince barsak tümör riski yaklaşık 60-80 kat artmaktadır (6). İnce barsak lenfoması, adenokarsinoma nazaran, yaklaşık 10 kat daha fazla görülmektedir (7). Literatürde, Çölyak hastalığı ve duodenal adenokarsinomun birlikte olduğu olgu sayısı oldukça azdır (2). Literatürde, jejunal adenokarsinom ile birliktelik daha fazla görülmektedir (8,9). Bazen Çölyak hastalığı olan olgular, uzun süre asemptomatik olabilir ve Çölyak tanısı konulmadan önce, sadece ince barsak kitlesine bağlı bulgularla karşımıza çıkabilir (2). Görüntülemenin, lenfoma ve adenokarsinom gibi ince barsak tümörlerinin tanısında oldukça önemli bir yeri vardır. Özellikle semptomatik olgularda, alınan biyopsi sonucu benign bulgular olarak raporlansa bile, görüntüleme ile ayrıntılı inceleme gereklidir. Görüntülemelerde, BT ve MRG gibi kesitsel radyolojik incelemeler kullanılabilir. BT, daha ince kesitlerin uygulanabilmesi ve üç boyutlu rekonstrüksiyona izin vermesi nedeniyle barsak anslarının ayrıntılı incelemesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca, oral kontrast uygulaması ile ince barsak lümeninde uygun distansiyonu sağlamada ve oral kontrast madde pasajını değerlendirmede önemli bir tetkiktir. Ancak, saptanan duvar kalınlaşmasının ve darlığın, enflamasyona sekonder tutulum veya malign kitle ayırıcı tanısında bazen yetersiz kalmaktadır. BT ile benign-malign darlık ayrımı net yapılamayan hastalarda MRG, problem çözücü modalitedir. MRG, kitle özelliklerini tanımlamada, özellikle duodenal kitlenin komşu yapılarla ilişkisini ve

varyasyonları değerlendirmede, oldukça önemli bir tetkiktir (10). MRG ile birlikte DAG tetkikinin de yapılması, benign-malign darlık ayırıcı tanısını kolaylaştırmakta ve doğru tanı olasılığını artırmaktadır (11). Ayrıca, DAG, milimetrik lenf nodlarının benign-malign ayırımında da yol gösterici olabilmektedir.

İnce barsak lenfoması, polipoid, infiltratif veya ekzofitik kitle şeklinde izlenebilir. Eşlik eden mezenterik lenfadenopati, lenfomada daha çok görülür. İnce barsak adenokarsinomları, daha çok obstrüksiyon ve lüminal daralmaya neden olan duvar kalınlaşmaları ile karakterize infiltratif kitle şeklinde izlenirler (12). Barsak duvarında kas tabakasının tutulumuna sekonder anevrizmatik lüminal genişleme izlenebilir. Çevre yağlı dokuya sıklıkla spiküle uzanım gösterirler (12). Bizim olgumuzda, lüminal daralmaya ve obstrüksiyona neden olan, ancak çepeçevre düzgün duvar kalınlaşması ve yer yer lümen içine polipoid uzanımları olan kitle şeklinde izlenmekteydi. Çevre yağlı dokuya uzanım izlenmedi. İnce barsak lenfoması ve adenokarsinomu, değişken kontrastlanma gösterebilir ve her ikisi de, sıklıkla T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens izlenir. DAG, suyun difüzyon hareketini göstermektedir. Difüzyon kısıtlanması, artmış hücresel içerik veya apse gibi nedenlerle suyun difüzyonunun kısıtlanmasını ifade etmektedir. Görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritası, DAG sırasında eşzamanlı oluşturulan bir haritadır ve ölçümler ile difüzyon kısıtlılığı doğrulaması yapılmasına imkan sağlar. DAG'de hiperintens izlenen lezyonların ADC haritasında hipointens izlenmesi difüzyon kısıtlanmasını gösterir (11). Lenfoma, hücresel içeriğinin fazla olması nedeniyle adenokarsinoma nazaran daha belirgin difüzyon kısıtlanması gösterir ve ADC değeri daha düşüktür (11,13). Bizim olgumuzda da, kitle, ADC değeri $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{saniye}$ ile hafif difüzyon kısıtlanması göstermekteydi. Bizim olgumuzda, BT'de duvar kalınlaşmaları ile karakterize duodenal darlık tespit edildi.

Benign-malign ayrımı için MRG yapıldı. MRG ve DAG ile malign kitle ön tanısı rahatlıkla konuldu. Ancak, lenfoma ve adenokarsinom ayırıcı tanısında zorlanıldı. Bizim olgumuzda, adenokarsinomu ilk planda düşündürecek en önemli bulgu, difüzyon kısıtlanması olması ancak, ADC değerinin lenfomada beklenen değerlerden daha yüksek olmasıydı. DAG'de tespit edilen difüzyon kısıtlanması gösteren milimetrik lenf nodları nedeniyle operasyon sırasında bu lokalizasyondaki lenf nodları da rezeke edildi. Bu nedenle, Çölyak hastalarında kitleyi değerlendirirken ayrıntılı inceleme yapılmalı ve DAG mutlaka MRG tetkikine eklenmelidir. Operasyon öncesi ayrıntılı radyolojik inceleme, hastaya yaklaşım ve operasyonunun planmasında oldukça yol göstericidir.

Çölyak hastalığında, tümör gelişim riski yüksek olduğu için, endoskopik tetkiklerin yanı sıra BT ve MRG gibi non-invazif görüntüleme yöntemlerinin kullanılması erken tanıda önemlidir. Maligniteye bağlı darlık ve benign darlık ayırıcı tanısında ve kitle karakterizasyonunda, MRG'nin önemli bir rolü vardır. Birlikte DAG tetkikinin yapılması, doğru tanı etkinliğini artırmaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, et al. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease - A cohort study in the Netherlands. *Dig Liver Dis* 2016;48:499-505.
2. Rampertab SD, Forde KA, Green PH. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut* 2003;52:1211-4.
3. Freeman HJ. Malignancy in adult celiac disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:1581-3.
4. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036-59.
5. Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2005;62:55-61.
6. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
7. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96:126-31.
8. Ines MM, Ennaifer R, Omrani S, Ahlem LB, Oujji R, Hendaoui L. Computed Tomographic presentation of obstructive jejunal adenocarcinoma associated with celiac disease and incomplete intestinal malrotation. *Int J Surg Case Rep* 2016;18:9-11.
9. Fallah J, Afari ME, Cordova AC, Olszewski AJ, Minami T. Small Bowel Adenocarcinoma as the Cause of Gastrointestinal Bleeding in Celiac Disease: A Rare Malignancy in a Common Disease. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:865383.
10. Dusunceli Atman E, Erden A, Ustuner E, Uzun C, Bektas M. MRI Findings of Intrinsic and Extrinsic Duodenal Abnormalities and Variations. *Korean J Radiol* 2015;16:1240-52.
11. Lee NK, Kim S, Seo HI, Kim DU, Woo HY, Kim TU. Diffusion-weighted MR imaging for the differentiation of malignant from benign strictures in the periampullary region. *Eur Radiol* 2013;23:1288-96.
12. Masselli G, Colaiacomo MC, Marcelli G, et al. MRI of the small-bowel: how to differentiate primary neoplasms and mimickers. *Br J Radiol* 2012;85:824-37.
13. Lin C, Luciani A, Itti E, et al. Whole-body diffusion magnetic resonance imaging in the assessment of lymphoma. *Cancer Imaging* 2012;12:403-8.