



ISSN: 2146-2631
eISSN: 2587-053X

KAFKAS TIP BİLİMLERİ DERGİSİ

Kafkas Journal of Medical Sciences

Kafkas J Med Sci

Bu dergi Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin akademik yayın organıdır.
This journal is an official academic publication of Kafkas University Faculty of Medicine.

Endekslenme (Indexed in)

TÜBİTAK-ULAKBİM
Türkiye Atıf Dizini
Türk Medline
EBSCO
Google Scholar
DergiPark Akademik
DOAJ

Yönetim (Administration)

Prof. Dr. Sami ÖZCAN, İmtiyaz Sahibi / Dekan Vekili (*Owner / Vice Dean*)

Prof. Dr. Ayla ÖZCAN, Yazı İşleri Müdürü (*Publishing Manager*)

Editöryal Kurul (Editorial Board)

Editör (*Editor*)

Prof. Dr. Ayla ÖZCAN

Editör Yardımcıları (*Associate Editors*)

Dr. Öğr. Üyesi Binali ÇATAK
Uzm. Dr. Aysu Hayriye TEZCAN
Dr. Öğr. Üyesi Tolga KASACI
Dr. Öğr. Üyesi Bora UZUNER

Dil Editörü (*English Editor*)

Yrd. Doç. Dr. Tolga KASACI

Sekreteryaya (*Secretary*)

Dr. Öğr. Üyesi Pınar BAYRAM

İletişim (Correspondence)

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi
36300 KARS - TÜRKİYE
Tel: 474 225 11 96
Fax: 474 225 11 93
E-mail: edit.tipdergi@gmail.com
Web: <http://meddergi.kafkas.edu.tr>

Yayın Hizmetleri (Publication Service)

Tasarım ve Uygulama (*Graphic Design*)
BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay - Ankara
Tel: (312) 431 30 62
www.bayt.com.tr

Baskı (*Printing*)
Miki Matbaacılık Ltd. Şti.
Matbaacılar Sitesi, 560 Sk. No:27, İvedik - Ankara
Tel: (312) 395 21 28

Baskı Tarihi (*Printing Date*): 15 Ağustos 2018

Danışma Kurulu (Advisory Board)

- Prof. Dr. Ahmet Taha ALPER**, Siyami Ersek Eğitim Araştırma Hastanesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ebubekir BAKAN, Atatürk Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Okay BAŞAK, Adnan Menderes Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Duran CANATAN, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ali KOLUSAR, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Kürşat TÜRKDOĞAN, Sabahattin Zaim Üniversitesi, TÜRKİYE
Yrd. Doç. Dr. Helieh Saatara OZ, Kentucky Tıp Merkezi Üniversitesi, ABD
Prof. Dr. Ayla ÖZCAN, Kafkas Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Hilal ÖZCEBE, Hacettepe Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ, Çukurova Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Barış Doğu YILDIZ, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. İrina ZARNADZE, Javakhishvili Tiflis Devlet Üniversitesi, GÜRCİSTAN

Hakem Listesi (Referees List)

- | | |
|--|--|
| Ayla ÖZCAN
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Hülya ÇAKMUR
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Aysel MİLANLIOĞLU
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Hüsnü ÇELİK
Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Barış Doğu YILDIZ
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Köksal BİLGİN
Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Basri ÇAKIROĞLU
Hisar Intercontinental Hospital | Mehmet AZİRET
Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi |
| Kenan BİNNETOĞLU
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Mehmet YILDIZ
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Başol CANBAKAN
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Muhammet Bora UZUNER
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Boran URFALI
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi | Ömer ERTEKİN
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Bülent KAYA
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Ramazan KOCAASLAN
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Caner YILDIRIM
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Rukiye Ada BENDER
İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Eray ATALAY
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Salih Burçin KAVAK
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Esmâ OKATAN
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Süleyman Utku UZUN
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Gülname FİNDİK GÜVENDİ
Recep Tayyip Erdoğan, Tıp Fakültesi | Tolga ÇELİK
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Gülşen ÇIĞŞAR
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Turgut ANUK
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Hakan OĞUZTÜRK
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Yıldız DEĞİRMENCİ
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi |
| Hamit Sırrı KETEN
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi | Zeki GÜNLÜOĞLU
Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| Handan ÇİFTÇİ
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi | |

İçindekiler / Contents

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- Stres İnkontinansı Olan Hastalarda Transobturator Tape Operasyonu Komplikasyonu ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi** 77
Evaluation of The Transobturator Tape Operation Results and Complications in The Patient with Stress Incontinence
Bülent Katı, Kemal Gümüş, Hasan Anıl Kurt
doi: 10.5505/kjms.2018.91489
- İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Aktivasyonunda İnflamasyon ile Hemogram Parametrelerinin İlişkisi** 83
Relationship of Inflammation and Hemogram Parameters in the Activation of Inflammatory Bowel Diseases
Ece Sivrel Uzun, Engin Ersin Şimşek, Sabah Tüzün, Ekrem Orbay, Emel Ahışhalı, Mustafa Reşat Dabak
doi: 10.5505/kjms.2018.32650
- Myastenik ve Non-Myastenik Timus Tümörlerinde Genişletilmiş Timektomi İşleminin Sonuçları** 88
Outcomes of Extended Thymectomy in Myasthenic and Non-Myasthenic Thymus Tumors
Ezel Erşen, Hasan Volkan Kara, Burcu Kılıç, Mehlika İşcan, Akif Turna, Kamil Kaynak
doi: 10.5505/kjms.2018.26680
- Levotiroksin Sodyum Tedavisi Alan Hipotiroid Hastalarda 25-Hidroksi-Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi** 94
Evaluation of 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Hypothyroid Patients Receiving Levothyroxine Sodium Therapy
Harun Düğeroğlu, Yasemin Kaya
doi: 10.5505/kjms.2018.95914
- Kinking; A Rare Complication of Sleeve Gastrectomy** 99
Sleeve Gastrektominin Nadir Tanımlanan Bir Komplikasyonu; Kinkleşme
Mutlu Ünver, Türker Karabuğa, Şafak Öztürk, İsmail Özsan, Zafer Önen, Ünal Aydın
doi: 10.5505/kjms.2018.71245
- Profilaktik Servikal Serklaj Başarısını Etkileyen Faktörler** 103
Factors Affecting Prophylactic Cervical Cerclage Success
Hasan Çılgın
doi: 10.5505/kjms.2018.43898
- Hemodiyaliz Tedavisi Sürdürenlerde “Subjektif Global Değerlendirme” ile Objektif Parametrelerin Karşılaştırılması: Kesitsel Araştırma** 109
Comparison of Subjective Global Assessment with Objective Parameters in Patients Maintaining Hemodialysis Treatment: A Cross-Sectional Study
Halil İbrahim Erdoğan, Eray Atalay, Tolga Kasacı, Can Öner
doi: 10.5505/kjms.2018.10327
- Laktat Seviyesinin Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastalarda Prognostik Amaçlı Kullanımı** 115
Prognostic Usage of Lactate Levels in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding
İbrahim Can Ayık, Vermir Değerli, Gökhan Yılmaz, Emre Sevim
doi: 10.5505/kjms.2018.15945
- The Effect of Abdominal Subcutaneous Fat Tissue Thickness in Pelvic Trauma** 121
Abdominal Subkutan Yağ Doku Kalınlığının Pelvik Travma Üzerine Etkisi
Yeliz Aktürk, Serra Özbal Güneş
doi: 10.5505/kjms.2018.60243
- Histerektomi Olgularında Adenomyozis İnsidansı** 128
The Incidence of Adenomyosis in Hysterectomy Cases
Yakup Baykuş, Rulin Deniz, Ebru Çelik Kavak, Hasan Çılgın, Haldun Arpacı, Nazan Ardiç, Ömür Öztürk
doi: 10.5505/kjms.2018.38159

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Clinical and Radiological Significance of Transient Brain Lesion in the Corpus Callosum Splenium: 2 Case Reports 133

Korpus Kallozum Spleniumda Görülen Geçici Beyin Lezyonun Klinik ve Radyolojik Önemi: 2 Olgu Sunumu

Fettah Eren, Gözde Öngün, Şerefnur Öztürk

doi: 10.5505/kjms.2018.99705

Aksiller Lenfanjionu Olan Bir Yenidoğanda Lokal Bleomisin Tedavisi: Olgu Sunumu..... 137

Local Bleomycin Treatment in a Newborn with Axillary Lymphangioma: A Case Report

Yusuf Atakan Baltrak

doi: 10.5505/kjms.2018.27880

DERLEME / REVIEW

Ağrı Patofizyolojisinde Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanallarının Rolü 140

Role of Voltage-Gate Calcium Channels in Pain Pathophysiology

Mustafa Emre

doi: 10.5505/kjms.2018.43925



Stres İnkontinansı Olan Hastalarda Transobturator Tape Operasyonu Komplikasyonu ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of The Transobturator Tape Operation Results and Complications in The Patient with Stress Incontinence

Bülent Katı¹, Kemal Gümüş², Hasan Anıl Kurt²

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı; ²Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the characteristics of stress urinary incontinence (SUI) patients admitted to our clinic besides the success rate and complications of the Transobturator Tape (TOT) surgery, which was offered to some of these patients.

Material and Method: We retrospectively reviewed the SUI patients and the cases of TOT surgery in our urology clinic in State Hospital (Southeastern area in Turkey) between January 2014 and January 2017. The success rate and follow-up complications of TOT surgical treatments were evaluated by examining each of the case records. Among the patients who were followed during six months after the treatment, elderly patients who did not have urinary incontinence due to an increase in intraabdominal pressure were considered successful cases, while those with an ongoing urinary incontinence complaint were considered failures.

Results: The 252 patients were between 22 and 90 years old, with a mean age of 45.6 years. All patients were multiparous; the mean number of children per patient was 3.14. Difficult births were reported by 156 (61.9%) of the patients, and 98 (38.8%) of them were postmenopausal. Twenty-five patients (10%) had prior surgery as a treatment for incontinence, and 47 (18.6%) had urogenital prolapse. Out of 60 patients who complained of SUI, 52 (86.6%) were continent after one month after TOT operation. Forty-nine (81.6%) of the 60 patients were continent throughout 6 months after the TOT treatment.

Conclusion: The majority of patients in our region have many deliveries and they experience urinary incontinence. However, they do not know whether the urinary incontinence can be treated surgically and medically. The success rate with TOT is consistent with what was reported in the literature despite the less control patients. Our results show that it is appropriate to recommend TOT surgery to SUI patients who do not benefit from other medical treatments.

Key words: stress incontinence; transobturator tape; urinary incontinence

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, üroloji kliniğimize başvuran stres üriner inkontinanslı (SÜİ) hastaların özelliklerini ve bu hastalardan kendilerine Transobturator Tape (TOT) cerrahisi uygulanan hastalarda tedavi başarısının ve komplikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Güneydoğu bölgesinde bulunan bir devlet hastanesinin bünyesindeki üroloji kliniğimize Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında stres inkontinans şikayeti ile gelen ve TOT uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Olguların kontrollerine ait kayıtlar incelenerek, her birinin TOT başarısı ve tedavileri ve aynı zamanda takipte gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Operasyon sonrası ve altı ay boyunca takibe gelen hastalardan herhangi bir karın içi basınç artışına bağlı olarak idrar kaçırması gözlenmeyen hastaların tedavisi başarılı olarak kabul edildi; öte yandan devam eden idrar kaçırma şikâyetinin olması TOT başarısızlığı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalamaları 45,6 (22-90) yıl olan 252 kadın hastanın tamamı multipardı. Ortalama çocuk sayısı 3,14 idi. Hastaların 156'sında (%61,9) zorlu doğum hikâyesi mevcuttu. Hastaların 98'i (%38,8) postmenapozal dönemdeydi. Ayrıca, 25 hasta (%10) daha önce de bir inkontinans cerrahisi geçirmişti. Muayenesinde ürogenital prolapsusu bulunan 47 hasta (%18,6) mevcuttu. Toplamda yapılan 60 TOT operasyonu sonrası, bir ay sonra kontrole gelen hastalardan stres inkontinans şikayeti ortadan kalkan 52 (%86,6) hasta mevcuttu. Altı ay sonra kontrole gelen 52 hastanın ise 49'u (%81,6) kontinandı.

Sonuç: Bölgemizdeki kadın hastalar, genel olarak fazla sayıda doğum yapmakta ve bunun sonucu olarak idrar kaçırma problemi yaşamaktadırlar. Ancak bu problemi yaşayan hastalar bu durumun cerrahi ve medikal olarak tedavi olabileceğini bilmediği için, polikliniğimize bu nedenle başvuran kadın hasta sınırlıdır. Öte yandan, tedavi ettiğimiz hastalarımızdaki TOT operasyonu başarımlarımız alan yazınla uyumludur. Sonuç olarak, stres inkontinans şikayeti olan ve bu durumu komplike olmayan hastalarda TOT cerrahisi oldukça başarılı bulunduğu için medikal tedaviden fayda görmeyen hastalara TOT cerrahisinin önerilmesinin uygun olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: stres inkontinans; transobturator tape; üriner inkontinans

Bülent Katı, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, Tel. 0505 308 13 50 Email. bulentkati@yahoo.com
Geliş Tarihi: 06.05.2017 • Kabul Tarihi: 18.04.2018

Giriş

Üriner inkontinans çeşitleri içinde yer alan stres üriner inkontinans (SÜİ), Uluslararası Kontinans Birliği'nin 2002 yılındaki raporuna göre "öksürme, hapşırma, kıvrılma ve zorlama gibi karın içi basıncının arttığı durumlarda görülen istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır¹. Bunun kesin tanısı ise ürodinamide görülen detrüör kasılması olmadan intravezikal basıncın üretral kapanma basıncını geçmesiyle oluşan istemsiz idrar kaçırmasıdır. Pelvik taban yetmezliğine bağlı olarak veziköüretal segmentin hipermobilitesi sonucu geliştiği düşünülmektedir². Yurt içinde yapılan bir çalışmada kadınlarda SÜİ prevalansı 15–24 yaş arasında %4,7, 35–44 yaş arasında %21,6, 55–64 yaş arasında %25,1 ve 65 yaş üstünde ise %21,9 şeklindedir³. Yine Doğu Anadolu'da yapılan bir çalışmada SÜİ %10 gibi düşük oranda bulunmuşsa da %50 civarı olan mikst inkontinans miktarının arttığından bahsedilmiştir⁴. Avrupada yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır^{5,6}. SÜİ tedavisinde günümüzde yaşam tarzında değişiklik, pelvik taban kaslarını güçlendirme amaçlı egzersizler yanında mesane eğitimi ve medikal tedavi gibi seçenekleri mevcuttur. Ancak en sık kullanılan tedavi yöntemi minimal invazif bir seçenek olan trans-obturator tape (TOT) cerrahisidir⁷. SÜİ tedavisinde uygulaması basit bir teknik olarak TOT operasyonunun %80–92 civarında başarı sağladığı fakat bu başarının zamanla azaldığı belirtilmiştir⁸. Biz de Güneydoğu Anadolu bölgesindeki devlet hastanemize, SÜİ şikayeti ile başvuran hastaların genel profili ile cerrahi gerçekleştirdiğimiz hastalardaki başarı oranları ve komplikasyonları araştırdık.

Materyal ve Metot

Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2014–Ocak 2017 tarihleri arasında SÜİ şikayeti (öksürürken, hapşırırken, gülerken karın içi basıncı artışlarında idrar kaçırma) ile üroloji polikliniğimize başvurmuş 252 hastanın dosyaları incelendi. Bu çalışma için Harran Üniversitesi etik kurulundan 09,03,2107 (12154) tarihli etik kurul onayı alındı. Polikliniğimize başvuran hastalara verilen önerilerden ve medikal tedaviden fayda görmeyen hastaların tekrardan detaylı tıbbi hikayeleri ve fiziksel muayene notları incelendi. Q tip testi >30 derece olan ve stres testi pozitif olan hastalarda ve ileri pelvik organ prolapsusu olmayan hastalarda operasyona karar verilenler çalışmaya dahil edildi. Hikâyeleri ve tıbbi geçmişlerine göre mikst tip üriner inkontinans tarifleyen ve nörolojik bir hastalığa sahip olan hastalar ve

daha önce inkontinans cerrahisi geçirmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Muayenesi, testleri ve şikâyetleri tutarsız olan hastaların istenilmiş ürodinami raporları incelendi ve SÜİ özelliği taşımayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Altı ay boyunca kontrole gelmiş ve TOT cerrahisi yapılan 60 hasta, post-operatif dönemdeki komplikasyon ve tedavi başarıları incelenerek kaydedildi. TOT operasyonu dorsal litotomi pozisyonunda spinal anestezi eşliğinde mesaneye 16 F sonda uygulayarak Delorme'nin⁷ tarif ettiği şekilde dıştan içe teknik ile uygulanmıştı. Bu teknikde; üretral meanın 1 cm altından başlanarak vajen ön duvarına yaklaşık 2 cm longitudinal insizyon yapılmakta ve künt ve keskin diseksiyonla iskiopubik ramusun altına kadar periüretal diseksiyon yapılarak klitoris seviyesinde, labium majusun lateral kenarına, iskiyopubik ramusun 15 mm laterale bilateral 5 mm insizyon yapılmaktadır. Kanca şeklindeki TOT iğnesi, paraüretal diseksiyon yerindeki işaret parmağımızla iskiyopubik ramusun posterioru ve m. obturatorius internus palpe edilerek bekletilir ve cilt insizyonu yapılan yerden içe doğru 45 derecelik açı ile girerek iskiyopubik ramusun posterioruna kadar ilerletilir. Parmak uçları ile iğne hissedilince ve parmak kılavuzluğunda subüretal vajen duvarında çıkarılır. Diğer tarafa da simetrik olacak şekilde aynı işlem uygulanır. Düzey® marka (vaginal tape) meş kullandığımız operasyonlarda iğneler takıldıktan sonra çekilip cilt dışına uçları alınır ve düz kalması için pensetle orta kısım sabitlenir. Gerginliği fazla olmayacak şekilde hamak gibi subüretal kısma serilir ve fazla olan ciltten çıkan kısım kesilir ve daha sonra vajen dikkatlice kapatılır. Kanama kontrolü sağlanarak içeriye spanç tamponu konulup işleme son verilir. Hastalardan elde edilen tüm veriler SPSS 18,0 versiyonuna kaydedildi ve ki-kare ve t test kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı, p≤0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Yaş ortalamaları 45,6±13,7 (22–90) yıl olan 252 hastanın tamamı multipardı. Ortalama çocuk sayısı 3,14±1,2 idi. Hastaların 156'sında (%61,9) zorlu doğum hikâyesi mevcuttu. Hastaların 98'i (%38,8) postmenapozal dönemdeydi. Yirmibeş hasta (%10) daha öncede bir inkontinans cerrahisi geçirmişti. Muayenesinde ürogenital prolapsusu bulunan 47 (%18,6) hasta mevcuttu. (Tablo 1) SÜİ tanısı kesinleştirdiğimiz operasyona uygun 60 hastaya TOT cerrahisi uygulandı ve bu hastalar içinde daha önce bir inkontinans cerrahi geçiren hasta yoktu. Hastaların tümü medikal tedavi almış ancak inkontinans şikâyetleri geçmeyen hastalardı.

Tablo 1. Stres inkontinans şikayeti ile polikliniğe başvuran hastaların genel özellikleri

	n=252	p
Ortalama yaş	45,6±13,7 (22–90) yıl	p>0,05
Ortalama doğum sayısı	3,14±1,2 (1–9)	p>0,05
Zorlu doğum hikayesi olan hastalar	156 (%61,9)	p>0,05
Menapozda olan hastalar	98 (%38,8)	p>0,05
Pelvik organ prolapsusu olan hastalar	47 (%18,6)	p>0,05
Daha önce inkontinans cerrahisi geçirmiş hastalar	24 (%9,5)	p>0,05
Daha önce medikal tedavi almış hastalar	186 (%73,8)	p>0,05

Pelvik organ prolapsusu kontrolünde 13 hastada grade I sistosel gözlendi. Post operatif foley çekimi sonrası idrara sıkıştırılan hastalardan karın içi basıncı zorlayıcı hareket sonrası 7 (%11,6) hastada hafif kaçırma gözlenirken 5 (%8,3) hastada hissetmeden idrar kaçırma şikayeti mevcuttu. İdrar yapmakta zorlanan ve idrar retansiyonuna giren 3 (%5) hastaya sonda takılmak zorunda kaldı. Daha sonra sonda çekilmesi sonrası tüm hastalar idrarını yaptı. İki hafta sonra idrar yapmada zorlanma şikâyeti ile gelen bir hastanın vaginal subüreterik meşi cerrahiye alınarak insize edilerek kontrollerinde hastanın idrar yapabildiği gözlendi. Bir ay sonra kontrole gelen 60 hastadan stres inkontinansı geçen 52 (%86,6) hasta mevcuttu. Şikâyetleri devam eden 8 hastaya medikal tedavi başlandı ve kontrollerde 3 hastanın şikâyetlerinin azaldığı gözlendi. Altınca ayda kontrole gelebilen veya telefonla ulaşılabilen 60 hastadan 49'u (%81,6) kontinan olduğu görüldü.

TOT cerrahisi sonrası 5. ayda ve 8. ayında gelen 2 hastada meş reaksiyonuna bağlı vajinal ağrı, kanama şikâyetleri mevcuttu. Stres inkontinans şikâyetleri azalmış olsa da mevcuttu. Bu iki hastanın muayenesinde birinde meşin vajinal erezyonla çıktığı gözlendi ve cerrahi müdahale yapılarak meş eksizyonu yapıldı. (Şekil 1) Hasarlı vajinal kısımlar onarıldı. Diğerinde cilt kısmından meş erozyonu gözlendi. Yine çıkan kısım eksize edilerek cilt primer kapatıldı (Şekil 2).

Tartışma

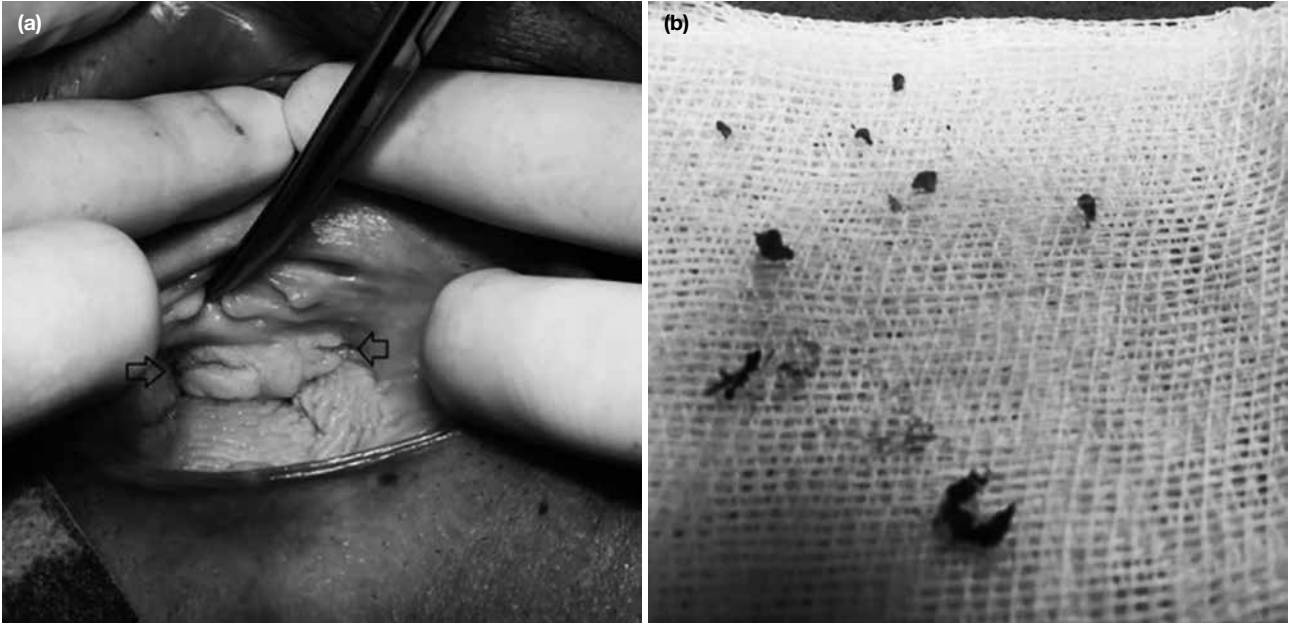
Stres üriner inkontinans; 60 yaşın altındaki kadınlardaki en sık üriner inkontinans tipi iken, bütün

inkontinans vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturur⁹. SÜİ tedavisinde öncelikle konservatif tedavi ya da ilaç tedavisi denenmekte ve bu seçeneklerin başarısızlığı durumunda cerrahi seçenek gündeme gelmektedir. SÜİ; geçirilmiş inkontinans operasyonu, gebelik düşüncesi, nörolojik alt üriner sistem bulguları, ilerlemiş pelvik organ prolapsus durumlarından biriyle birliktelik gösteriyorsa komplike SÜİ olarak tanımlanır. Bu durumlar yoksa komplike olmayan SÜİ şeklinde tanımlanır.

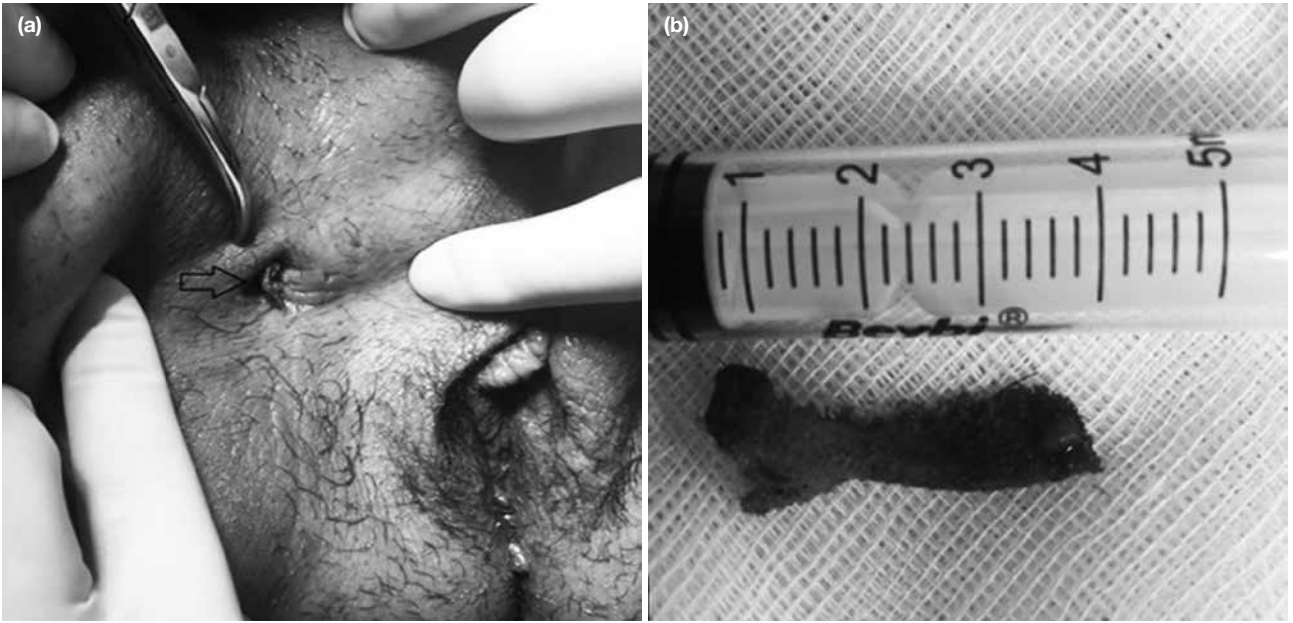
Tension free midüretal slingler (TVT) ilk kez 1996 yılında tanıtılmış ve uygulamaya başlanmış olup TVT ile Burch operasyonunun kıyaslandığı çalışmada, operasyon sonrası 2 yıl sonunda başarı oranlarının TVT'de %63 ile %85 arasında, Burch' de ise %51 ile %87 arasında olduğu belirtilmiştir¹⁰. Aynı çalışmada 5 yıllık başarı oranları TVT'de %81, Burch'de %90 olarak saptanmıştır.

TVT yöntemine alternatif olarak uygulanmaya başlanan TOT uygulaması ise etkinlik ve komplikasyon açısından güzel başarı oranları ortaya koymuştur. TOT operasyonu, TVT'nin olası komplikasyonlarından bağımsız fakat aynı etkinlikte bir yöntemin arayışı içinde 2001 yılında Delorme tarafından tarif edilmiştir.

Bizim çalışmamızda; SÜİ şikayeti ile gelen 252 hastadan şikâyetleri komplike olmayan 60'ına TOT uyguladık. Bu operasyon ilk olarak; iskiopubik ramusudan ilerleyip gracilis, addüktör brevis, obturator ekternus kası, obturator membran, obturator internus kası ve periüretal bağ dokusunu delerek vajinal kesiden dışarı çıkacak şekilde dıştan-içer uygulanmış ancak oluşabilecek mesane ve üretra hasarı riskinden dolayı içten-dışa tekniği de geliştirilmiştir¹¹. Bizim uyguladığımız operasyonlarda ise daha tecrübeli olduğumuz için dıştan içe tekniği kullanılmış olup herhangi bir üretra veya mesane yaralanması gelişmemiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda TOT operasyonu başarısı %85–95 arasında olduğunu belirtenler mevcuttur^{12,13}. Uzun dönem sonuçlarında hastalardaki başarı oranının %60'lara kadar gerilediğini gösteren çalışmaların yanında başarının düşmediğini gösteren çalışmalarda mevcuttur^{14,15}. TOT operasyonu uygulanan hastaların ilk ay kontrollerinde 52 hastanın (%86,6) şikâyetleri düzelmişken 6 ay sonra kontrole gelen veya telefonla ulaştığımız hastaların 49'unda (%81,6) başarı mevcuttu. Nispeten görülen bu başarı düşüklüğünü araştırdığımızda; hastaların önerilere uymaması yanında steril şartlar olmadan yoğun ve ağır işlerle uğraşmaları olduğunu düşünüyoruz.



Şekil 1. a, b. Subüretral yerleştirilmiş TOT meşinin bilateral vajinal muozayı erode ederek dışarı çıkması (a). Eksize edilmiş meş parçaları (b).



Şekil 2. a, b. TOT cerrahisinde yerleştirilen meşin sağ kasık girişi yerinde cildi erozyone ederek dışarı çıkması (a). Eksize edilen meş (b).

Operasyonlarda meş olarak kullanılan malzemenin tipi ve özellikleri de cerrahi başarı ve komplikasyon oranı için önemli bir faktördür. Meş çeşitleri, polimerin tipine, fiberlerin doğasına, ağırlığına, gözenek genişliğine ve por düzenine göre ayrılır. Bu farklılıklar vücut içinde çeşitli komplikasyonlarla sonuçlanırlar. Bundan dolayı biyokompabilitede değişikliklere ve enfeksiyon, erozyon veya rejeksiyon olasılıklarındaki farklılıklara

neden olurlar¹⁶. Mısır'da yapılan bir çalışmada; TOT uygulanan toplamda 431 bayan hastanın monofilament makropor polipropilen örgüden hazırlanmış jenerik bir bant kullanılanlar ile monarc bant kullanılan hastalar kıyaslanmıştır. Beş yıllık takip sonrasında gruplar arasında post operatif ürgensi, "de novo" ürgensi, "urge" inkontinans, işeme disfonksiyonu, üriner retansiyon, vajinal erozyon veya TOT ile ilişkili tekrar ameliyat

veya tekrarlayan inkontinans tedavisi sıklığı arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır¹⁷. Ameliyatlarımızda bant olarak %100 monofilaman polipropilen makropor meş (Düzey® medikal, vaginal tape Turkey) kullanıldı. Ancak buna rağmen 2 hastamızda gözlemlediğimiz meş reaksiyonu oluştu ve eksize etmek zorunda kaldık.

Muhtemel bir komplikasyon olan mesane perforasyonu; TVT'de yaklaşık %0,8-%21 oranında gözlemlenirken TOT'da daha az olduğunu bildirilmiştir¹⁸. Mesane perforasyonu görülen hastaların çoğunun daha önceden geçirilmiş pelvik organ prolapsusu operasyonu hikayesi olduğu ya da aynı operasyon esnasında pelvik organ prolapsus tamiri veya histerektomi uygulandığı raporlanmıştır. Mesanenin dolu olması da mesane perforasyon riskini arttırmaktadır. Minaglia ve ark.¹⁹ TOT cerrahisi sonrası gelişen 3 hastalık mesane perforasyonu vaka serisini yayınlamışlardır. Bu vakaların 2 tanesinin daha önceden geçirilmiş pelvik organ prolapsusu tamiri öyküsü vardı ve 5-7 günlük sonda tedavisi ile tedavi ettiklerini belirtmişlerdir. Krauth ve ark.²⁰ yaptığı 140 hastalık çalışmada ise TOT tekniği ile mesane perforasyon riskinin çok düşük olduğunu ve bu oranın yaklaşık %0,5 olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın hepsi nonkomplike yani ilerlemiş pelvik organ prolapsusu olmayan hastalar olduğundan ve cerrahi öncesi mesane boşaltımına dikkat ettiğimiz için mesane perforasyonu gerçekleşmedi. Şüpheli durumlarda meş yerleşimi sonrası sistoskopi yapılarak vaka daha sonra sonlandırıldı.

Yine aynı çalışmada postoperatif gözlenen %1,5 oranında geçici retansiyon, %2,3'lük geçici ağrı ve %2,5 civarında gözlenen üriner enfeksiyon komplikasyonlarından bahsedilmiş olup bizim kontrollerimizdeki hastalarda da post operatif gözlenen geçici retansiyon %5 oranında ve daha yüksekti. Post op kontrollerinde ağrı şikayeti olan hasta sayısı benzer olmakla beraber idrar yolu enfeksiyonuyla gelen hasta sayısı 9 (%15) olup çalışmalarına göre daha yüksekti.

Sonuç olarak; TOT operasyonu, SÜİ tedavisinde yaşam kalitesini artıran etkin, güvenilir ve kolay uygulanabilir, düşük komplikasyon oranına sahip bir ameliyat tekniğidir. Hastalar iyi seçildiğinde ve uygun endikasyon ile yapıldığında başarı oranı %90'lara çıkabilir. Fakat daha uzun takipli, farklı askı operasyonlarının karşılaştırıldığı yeni nesil meş çeşitleri çıktıkça bu çalışmalar daha ayrıntılı bilgiler sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek

Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
2. Abrams P, Artibani W. Definitions, classification and types of urinary incontinence. In: Abrams P, Artibani W, eds. *Understanding Stress Urinary Incontinence*. Berlarij: Eli Lilly and Company and Boehringer Ingelheim; 2004. Page 19-21.
3. Biri A, Durukan E, Maral Ş, Korucuoglu U, Biri H, Tras B, et al. Incidence of stress urinary incontinence among women in Turkey. *Int Urogynecol J* 2006;17:604-10.
4. Altintas R, Beytur A, Oguz F, Tasdemir C, Kati B, Cimen S, et al. Assessment of urinary incontinence in the women in eastern Turkey. *Int Urogynecol J* 2013;11:1977-82.
5. Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int* 2004;93:324-330.
6. Topazio L, Frey J, Iacovelli V, Perugia C, Vespasiani G, Finazzi Agrò E. Prevalence of "complicated" stress urinary incontinence in female patients: can urodynamics provide more information in such patients? *Int Urogynecol J* 2015;9:1333-9.
7. Delorme E, Droupy S, de Tayrac R, Delmas V. Transobturator Tape (Uratape®): A new minimally-invasive procedure to treat female urinary incontinence. *Eur Urol* 2004;45:203-7.
8. Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M. Transobturator tape for treatment of female stress urinary incontinence: objective and subjective results after a mean follow-up of two years. *Urology* 2007;69:703-7.
9. Botlero R, Urquhart DM, Davis SR, Bell RJ. Prevalence and incidence of urinary incontinence in women: review of the literature and investigation of methodological issues. *Int J Urol* 2008;15:230-4.
10. Ward KL, Hilton P, Browning J. A randomized trial of colposuspension and tension free vaginal tape for primary genuine stress incontinence. *Neurourology urodynamics* 2000;19:386-8.
11. de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol* 2003;44:724-30.

12. David-Montefiore E, Frobert JL, Grisard-Anaf M, Lienhart J, Bonnet K, Poncelet C, et al. Peri-operative complications and pain after the suburethral sling procedure for urinary stress incontinence: a French prospective randomised multicentre study comparing the retropubic and transobturator routes. *Eur Urol* 2006;49:133–8.
13. Porena M, Kocjancic E, Costantini E, Cecchetti G, Bini V, Crivellaro S, et al. Tension free vaginal tape vs transobturator tape as surgery for stress urinary incontinence: results of a multicentre randomised trial. *Neurourol Urodyn* 2005;24:416–8.
14. Abdel-Fattah M, Cao G, Mostafa A. Long-term outcomes of transobturator tension-free vaginal tapes as secondary continence procedures. *World J Urol* 2016 Nov 18. DOI 10.1007/s00345-016-1969-1.
15. Serati M, Braga A, Athanasiou S, Tommaselli GA, Caccia G, Torella M, et al. Tension-free Vaginal Tape-Obturator for Treatment of Pure Urodynamic Stress Urinary Incontinence: Efficacy and Adverse Effects at 10-year Follow-up. *Eur Urol* 2017;71(4):674–679.
16. Latthe PM, Singh P, foon R, Toozs-Hobson P. Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: A meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials. *BJU Int* 2011;106:68–76.
17. Abougamrah A, Ibrahim M, Elsabaa H, Ellaithy M, Sweed M. Treatment of stress urinary incontinence with a generic transobturator tape. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;130:226–9.
18. Levin I, Groutz A, Gold R, Pauzner D, Lessing JB, Gordon D. Surgical complications and medium-term outcome results of tension-free vaginal tape: a prospective study of 313 consecutive patients. *Neurourol Urodyn* 2004;23:7–9.
19. Minaglia S, Ozel B, Klutke C. Bladder injury during transobturator sling. *Urology* 2004;64:3761–2.
20. Krauth JS, Rasoamiaramanana H, Barletta H, Barrier PY, Grisard-Anaf M, Lienhart J, Mermet J, Vautherin R, Frobert JL. Sub-urethral tape treatment of female urinary incontinence-morbidity assessment of the trans-obturator route and a new tape (I-STOP): a multi-centre experiment involving 604 cases. *Eur Urol* 2005;47:102–6.



İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Aktivasyonunda İnflamasyon ile Hemogram Parametrelerinin İlişkisi

Relationship of Inflammation and Hemogram Parameters in the Activation of Inflammatory Bowel Diseases

Ece Sivrel Uzun¹, Engin Ersin Şimşek², Sabah Tüzün², Ekrem Orbay², Emel Ahışhalı³, Mustafa Reşat Dabak²

¹Büyükkada Merkez Aile Sağlığı Merkezi; ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği; ³Koç Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The evaluation of inflammatory bowel diseases (IBD) is based on a combination of clinical examination, laboratory marker and colonoscopic findings. There is no any gold standard test and cost effective, easy applicable markers are required. This present study aimed is determined the relationship between inflammation parameters and hemogram parameters in the IBD.

Material and Method: The present study included patients at ≥ 18 years of age with IBD, who presented between January 2010 and December 2015 and medical records of all patients were retrospectively assessed. Chron Disease (CH) Activity Index for the assessment of activity of CH and SEO Clinical Activity Index for the assessment of activity of ulcerative colitis (UC) were used. Additionally, hemogram, C-reactive protein (CRP) and eritrosit sedimentation rate (ESR) of all patients were evaluated.

Results: In this study 74 (39.57%) patients with the CD group and 113 (60.43%) patients with the UC group and total of 187 patients with IBD included. Twenty nine (39.19%) patients with CD and 42 (37.17%) patients with UC were in activation period. The platelet count and RDW were found to increase in the activation period of both disease ($p=0.001$ and $p=0.0001$ for CD; $p=0.001$ and $p=0.0001$ for UC, respectively). In remission period, while there were positive relationship CRP and ESR with platelet counts in the CD group, the positive relationship CRP with leucocyte count was found in the UC group. ($p=0.025$, $p=0.044$ and $p=0.003$ respectively). In the activation period, there were associated CRP and ESR with RDW in the UC group and the correlation between CRP with platelet count in the CD group was determined ($p=0.015$, $p=0.019$, and $p=0.025$, respectively).

Conclusion: Platelet count and level of RDW in the hemogram parameters, which a cost effective method for clinical practice, increase in the activation period of CD and UC.

Key words: inflammatory bowel diseases; Crohn disease; ulcerative colitis; total blood count; inflammatory mediators

ÖZET

Amaç: İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH)'nin değerlendirilmesi klinik muayene, laboratuvar belirteçleri ve kolonoskopik bulgulara dayalıdır. Herhangi bir altın standart test yoktur ve maliyet etkin, kolay uygulanabilir belirteçler gereklidir. Bu çalışmada İBH'da inflamasyon parametreleri ile hemogram parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya 18 yaş ve üzeri İBH olan, Ocak 2010 Aralık 2015 arasında başvuran hastalar dahil edilmiş ve tüm hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Crohn hastalığı (CH) aktivite indeksi CH'nin aktivitesini değerlendirmek için ve SEO klinik aktivasyon indeksi ise ülseratif kolit (ÜK)'nin aktivitesini değerlendirmek için kullanılmıştır. Ayrıca tüm hastaların hemogram, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 74 (%39,57) CH grubunda, 113 (%60,43) ÜK grubunda olmak üzere toplam 187 İBH hastası dahil edilmiştir. CH'li olan hastaların 29 (%39,19)'u ve ÜK olan hastaların 42 (%37,17)'i aktivasyon döneminde idi. Aktivasyon döneminde her iki grupta da trombosit sayısı ve RDW'de artış saptandı (sırasıyla, CD için $p=0,001$ ve $p=0,0001$; ÜK için $p=0,001$ ve $p=0,0001$). Remisyon döneminde, CH grubunda CRP ve ESH ile trombosit sayısı arasında pozitif ilişki mevcutken, ÜK grubunda CRP ile lökosit sayısı arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,025$, $p=0,044$ ve $p=0,003$). Aktivasyon döneminde, ÜK grubunda CRP ve ESR ile RDW arasında ilişki mevcut olup, CH grubunda CRP ile trombosit sayısı arasında korelasyon tespit edilmiştir.

Sonuç: Klinik pratikte maliyet etkin bir yöntem olan hemogram parametrelerinden trombosit sayısı ve RDW düzeyi CH ve ÜK'in aktivasyon döneminde artmaktadır.

Anahtar kelimeler: inflamatuvar barsak hastalıkları; Crohn hastalığı; ülseratif kolit; kan hücreci sayısı; inflamasyon mediatörleri

Giriş

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) genetik zeminde gelişen idiyopatik, kronik seyirli, aktivasyon ve remisyon dönemleriyle karakterize bir hastalıktır. İBH; Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki major klinik form ile %10 hastada görülen 'indeterminant kolit' ten oluşmaktadır¹. Nedeni tam

olarak bilinmemekte olup hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörlerle birlikte çeşitli çevresel faktörler de rol oynamaktadır^{2,3}.

İnflamatuvar barsak hastalığının seyri ve tedaviye verdiği yanıt hastalığın tutulum yeriyle ve inflamasyon düzeyi ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir⁴. Hastalığın tedavisinin düzenlenmesinde etkili olan aktivasyonunun değerlendirilmesinde birçok klinik ve laboratuvar belirteçler kullanılmaktadır¹. Yapılan çalışmalarda, eritrosit dağılım hacmi (RDW), C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeylerinin İBH'sı olan bireylerde anlamlı düzeyde değişkenlik gösterdiği saptanmıştır^{5,6}. Hemogram parametrelerinden biri olan RDW'nin; İBH'da inflamasyonu göstermede etkili olduğu belirtilmiştir⁷⁻⁹. MPV'nin ise İBH'nın aktivasyon döneminde normal popülasyona oranla daha düşük düzeylerde seyrettiğini saptayan çalışma mevcuttur⁶. Bu çalışmada, İBH'nın remisyon ve aktivasyon dönemlerindeki hemogram parametreleri ile inflamasyon ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmanın verisi "İnflamatuvar barsak hastalıklarının aktivasyonu ile hemogram parametrelerinin ilişkisi" adlı projeden elde edilmiş olup, polikliniğimize Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri ÜK ve CH hastalarının klinik muayene bulguları eksiksiz olarak kaydedilmiş olan takip dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm hastaların İBH tanıları ve tutulum yerleri klinik, endoskopik ve histopatolojik kriterler göz önüne alınarak konulmuştur.

Tüm hastalarda İBH'nın aktivitesiyle eş zamanlı olarak hemogram, albumin, CRP ve sedimentasyon gibi laboratuvar tetkikleri değerlendirilmiştir. Hastalığın aktivasyonunu değerlendirmek amacıyla CH hastalarında 'Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi-CDAI' ve ÜK hastalarında 'SEO Klinik Aktivasyon İndeksi' kullanılmış olup, her iki aktivasyon indeksinin de literatürde geçerlilik ve güvenilirliği mevcuttur^{10,11}. ÜK hastalığının aktivasyonunu göstermekte kullanılan SEO Klinik Aktivasyon İndeksi dışkıda kan varlığı, günlük dışkılama sayısı, sedimentasyon hızı, hemoglobün düzeyi ve albumin düzeyi olmak üzere beş parametreden oluşan bir ölçektir. Bu ölçek ile aktivasyon indeksi (dışkıda kan varlığı x 60) + (günlük dışkılama sayısı x 13) + (ESR x 0,5) + (hemoglobün x (-4)) + (albumin x (-15)

+200) formülü ile hesaplanmakta ve indeks puanı 150 ve üzeri aktivasyon olarak tanımlanmaktadır⁷. CDAI ile dışkılama sayısı, karın ağrısı, genel iyilik hali, komplikasyon varlığı, ishal nedeniyle ilaç kullanıp kullanmadığı, abdominal kitle varlığı, hastanın kilosuna ve hematokrit düzeyine göre belirlenmektedir. CDAI ise yedi gün boyunca her bir gün (sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı x 2) + (karın ağrısı şiddeti x 5) + (genel iyilik hali x 7) + (komplikasyon varlığı x 20) + (ishal nedeni ile ilaç kullanımı x 30) + (abdominal kitle varlığı x 10) + (hematokrit x 6) + (hasta kilosundaki standart sapma x 1) formülü ile hesaplanmakta ve indeks puanı 150 ve üzeri aktivasyon olarak değerlendirilmektedir⁸.

Bilinen herhangi bir hematolojik veya inflamatuvar hastalığı olan bireyler ile gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, yüzde) yanı sıra normal dağılım

gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında kare testi kullanılmıştır. Ayrıca normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanılırken normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizi için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı, Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır (Karar No: 2017/514/100/4. Tarih: 31/01/2017.).

Bulgular

Çalışmaya 74 (%39,57) CH ve 113 (%60,43) ÜK hastası olmak üzere toplam 187 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen CH hastalarının yaş ortalaması $40,63 \pm 14,49$ yıl ve 38 (%51,35)'i kadın idi. ÜK hastalarının ise yaş ortalaması $47,22 \pm 15,66$ ve 65 (%57,52)'i erkek idi. Çalışmadaki CH ve ÜK hastalarının aktivasyon ve remisyon dönemlerine göre laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Remisyon dönemindeki CH hastalarının inflamasyon ve hemogram parametreleri değerlendirildiğinde, CRP

Tablo 1. CH ve ÜK hastalarının aktivasyon ve remisyon dönemlerine göre laboratuvar tetkikleri

	Crohn hastalığı			Ülseratif kolit		
	Remisyon (n=45)	Aktivasyon (n=29)	p*	Remisyon (n=71)	Aktivasyon (n=42)	p*
Lökosit (10 ³ /µL)	8,19±3,32	9,93±3,43	0,033	8,14±2,72	8,65±3,14	0,369
Hemoglobin (g/dl)	13,47±1,49	12,1±2,03	0,001	13,49±1,55	11,04±2,1	0,0001
Hematokrit (%)	40,56±5,11	37,4±5,71	0,015	40,59±4,14	34,15±5,83	0,0001
Trombosit (10 ³ /µL)	288,89±93,41	374,28±115,12	0,001	272,14±75,59	337,76±121,03	0,001
RDW (%)	14,06±1,01	17,75±3,09	0,0001	13,82±0,97	17,72±4,62	0,0001
MPV (fL)	8,66±0,84	8,06±0,64	0,002	11,18±13,71	8,79±1,68	0,262
MCHC (g/dl)	33,01±2,49	32,16±2,11	0,129	33,35±0,87	39,15±44,9	0,278
PDW (%)	15,72±2,26	16,49±1,48	0,107	16,30±1,22	16,46±1,42	0,544
RBC (10 ⁶ /µL)	4,79±0,59	4,81±0,59	0,901	4,74±0,51	4,40±0,59	0,001
MCH (pg)	29,35±6,8	25,4±3,6	0,005	28,68±2,03	25,11±3,79	0,0001
MCV (fl)	84,84±6,97	78,25±9,06	0,001	85,99±5,95	76,27±14,19	0,0001
Albumin (g/dl)	4,51±0,28	3,86±0,67	0,0001	4,44±0,41	3,94±0,58	0,0001
	Ortanca (en düşük-en yüksek)		p†	Ortanca (en düşük-en yüksek)		p†
CRP (mg/L)	4,3 (2,30–181,00)	16,1 (3,19–174,00)	0,0001	3,45 (3,16–73,50)	13,00 (3,16–132,00)	0,0001
ESH (mm)	13,0 (4,00–121,00)	38,0 (9,00–80,00)	0,0001	21,00 (3,00–86,00)	41,50 (5,00–124,00)	0,0001

*Bağımsız t Testi.

†Mann-Whitney U testi.

*Veriler ortalama standart sapma ve ortanca (en düşük-en yüksek) olarak tanımlanmıştır.

CRP, C-reaktif protein; ESH, Eritrosit sedimentasyon hızı; MCH, Ortalama hemoglobin miktarı; MCHC, Ortalama hemoglobin konsantrasyonu; MCV, Ortalama eritrosit hacmi; MPV, Ortalama trombosit hacmi; PDW, Trombosit dağılım genişliği; RBC, Eritrosit sayısı; RDW, Eritrosit dağılım genişliği.

ile lökosit ve trombosit sayısı arasında ve ESH ile trombosit sayısı arasında pozitif ilişki saptanırken, CRP ile MCHC arasında ve ESH ile hemoglobin, hematokrit ve RBC arasında negatif ilişki gözlenmiştir (sırasıyla p=0,013, p=0,025, p=0,044, p=0,012, p=0,001, p=0,002 ve p=0,040). Aktivasyon dönemindeki CH hastaları değerlendirildiğinde ise, CRP ile trombosit düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki saptanırken, ESH ile hematokrit düzeyleri ve CRP ile PDW arasında anlamlı negatif ilişki tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,025, p=0,042 ve p=0,034).

Remisyon dönemindeki ÜK hastalarının inflamasyon ve hemogram parametreleri değerlendirildiğinde, CRP düzeyi ile lökosit düzeyi arasında pozitif ilişki saptanmıştır (p=0,003). Ayrıca ESH ile hemoglobin, hematokrit, RBC arasında negatif ilişki tespit edilmiştir (sırasıyla p<0,001, p<0,0001 ve p<0,0001). Aktivasyon dönemindeki ÜK hastalarında ise, CRP ve ESH ile RDW arasında pozitif anlamlı ilişki gözlenmiştir (sırasıyla p=0,015 ve p=0,019).

Tartışma

İnflamatuvar barsak hastalığının remisyon ve aktivasyon dönemlerinin belirlenmesinde klinik aktivite indeksleri ve endoskopik bulgularla birlikte laboratuvar bulgularındaki değişimler rol oynamakta ve buna göre tedavi şekli belirlenmektedir. Bu çalışmada remisyon ve aktivasyon dönemlerindeki İBH hastalarında inflamasyon parametreleri ile hemogram parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda İBH'da inflamasyona bağlı olarak RDW, trombosit ve lökosit yüksekliği meydana gelebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{5,12,13}. Ayrıca bazı çalışmalarda kronik inflamasyon göstergesi olarak RDW yüksekliği gözlenebileceği ve yaşlı bireylerde RDW yüksekliğinin önemli bir mortalite belirteci olabileceği saptanmıştır¹⁴⁻¹⁶. Bu çalışmada benzer şekilde hem CH hem de ÜK hastalarında aktivasyon döneminde RDW ve trombosit düzeylerinde anlamlı yüksek saptanmıştır. Bununla beraber, hem CH hem de ÜK hastalarında aktivasyon döneminde

lökosit sayısında artış saptanmış olmakla beraber sadece CH'da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. İBH'da inflamasyona bağlı olarak MPV düzeyinde azalma meydana gelmektedir^{17,18}. Bu çalışmada da hem CH hem de ÜK'de azalma gözlenirken bu azalma sadece CH'da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca yapılan bir çalışmada bu çalışma ile benzer şekilde İBH'nın aktivasyon döneminde hemogloblin, hemotokrit, MCV, MCH düzeylerinde düşüklük saptanmıştır¹⁹. Bu durumun demirin barsaktaki emilim bozukluğuna bağlı olarak geliştiği ve hastalığın aktif dönemini işaret ettiğini düşündürmektedir¹⁹.

İBH'da RDW yüksekliğinin trombosit sayısı, CRP ve ESH düzeyleri ile birlikte hastalığın aktivasyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{9,20,21}. Bu çalışmada ise CH'da hem remisyon hem de aktivasyon döneminde ESH ve CRP ile MPV ve RDW düzeyi arasında anlamlı ilişki gözlenmemiş olup, bunun en önemli nedeni bu çalışmada aktivasyon dönemindeki CH hastalarının sayısının düşüklüğü olabilir. Bu çalışmada ayrıca ÜK hastalarında aktivasyon döneminde literatürle benzer şekilde CRP ve ESH ile RDW arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmıştır^{9,20,21}. Ayrıca inflamatuvar hastalıklardan biri olan romatoid artrit'in akut döneminde CRP yüksekliğine RDW yüksekliğinin eşlik ettiği gözlenmiştir²². Başka bir kohort çalışmasında ise inflamasyon sürecinde CRP ve ESH yüksekliğine RDW yüksekliğinin eşlik ettiği saptanmıştır²³.

ÜK hastalarında yapılan bir çalışmada MPV ile CRP ve ESH düzeyi arasında ilişki gözlenmezken²⁴, başka çalışmalarda ise negatif ilişki saptanmıştır^{25,26}. Bununla beraber, başka çalışmalarda RDW düzeyi ile CRP ve ESH düzeyi arasında güçlü ilişki tespit edilmiştir^{20,27}. Sonuç olarak, RDW yüksekliğinin İBH'da aktivasyonun bir belirteci olarak CRP ve ESH yüksekliğiyle korele olarak saptanmıştır. İBH klinik bulgularla birlikte kolay ulaşılabilen hemogram tetkik parametrelerini değerlendirerek hastalığın aktivasyonunu saptaması ve kısa sürede hastaların ileri tetkik ve tedavisinin yapılacağı ikinci basamağa yönlendirilmesini sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Koçhan K, Erdem E, Babacan G, Paker N, Gökden Y, Saltürk A et al. İnflamatuvar barsak hastalıklarında aktivite tayininde endoskopik aktivite indeksleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki. *Akad Gastroenterol Derg* 2014;13(3):101-6.

2. Oktay E. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu. İstanbul:2001;199-206.
3. Bozdemir N, Kara İH, Birinci basamakta tanı ve tedavi. *Adana: Nobel Tıp Kitabevi*, 2010:321-322.
4. Griffiths AM, Buller HB. Inflammatory Bowel Disease In: Walker, Durie, Hamilton (Eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease 3rd edition Ontario: BC Decker Inc; 2000:613-52.*
5. Arhan M, Önal İK, Taş A, Kurt M, Kalkan İH, Özın Y, et al. The role of red cell distribution width as a marker in inflammatory bowel disease. *Turk J Med Sci* 2011;41(2):227-34.
6. Basar Ö, Ertugrul İ, İbis M, Ataseven H, Yüksel İ, Uçar E, et al. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ortalama trombosit hacmi ölçümünün hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *Yeni Tıp Derg* 2000:46-9.
7. Molnar T, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Nyari T, Wittmann T. RDW can be a useful additional marker in diagnosing Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2008;53:2828-9.
8. Clarke K, Sagunathy R, Kansal S. RDW as an additional marker in inflammatory bowel disease/undifferentiated colitis. *Dig Dis Sci* 2008;53:2521-3.
9. Cakal B, Akoz AG, Üstündağ Y, Yalınkılıç M, Ülker A, Ankaralı H. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009;54:842-7.
10. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87(8):971-5.
11. Jorgensen LG, Fredholm Petersen P, Hey H, Munkholm P, Brandslund I. How accurate are clinical activity indices for scoring of disease activity in inflammatory bowel disease. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(4):403-11.
12. Mitchell RM, Robinson TJ. Monitoring dietary compliance in coeliac disease using red cell distribution width. *Int J Clin Pract* 2002;56:249-50.
13. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of crohnic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
14. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;56:40-7.
15. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009;169:588-94.
16. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009;169:515-23.
17. Cengiz M, Şahin A, Özdil K, Sökmen HM. Kolorektal polip ve karsinom tanısında RDW ve MPV'nin rolü: vaka-kontrol çalışması. *Acta Oncolog Turcica* 2015;48(1):1-7.
18. Kayahan H, Akarsu M, Özcan MA, Demir S, Ateş H, Unsal B, et al. Reticulated platelet levels in patients with ulserative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1429-35.

19. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, Zholudev A, Saunders AC, Correia CE, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1101–6.
20. Yeşil A, Şenateş E, Bayoğlu İV, Erdem ED, Demirtunç R, Kurdaş Övünç AO. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut and Liver* 2011;5:460–7.
21. Song CS, Park DI, Yoon MY, Seok HS, Park HJ, Kim HJ, et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:1033–8.
22. Lee WS, Kim TY. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in rheumatoid arthritis. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:505–6.
23. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628–32.
24. Yüksel O, Helvacı K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvacı N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009;20(4):277–81.
25. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776–81.
26. Polińska B, Matowicka-Karna J, Kemona H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis. *Folia Histochem Cytobiol* 2011;49(1):119–24.
27. Ipek S, Cekic C, Alper E, Coban E, Eliacik E, Arabul M, et al. Can red cell distribution width be a marker of disease activity in ulcerative colitis? *Int J Clin Exp Med* 2015;8(8):13848–13853.



Myastenik ve Non-Myastenik Timus Tümörlerinde Genişletilmiş Timektomi İşleminin Sonuçları

Outcomes of Extended Thymectomy in Myasthenic and Non-Myasthenic Thymus Tumors

Ezel Erşen, Hasan Volkan Kara, Burcu Kılıç, Mehlika İşcan, Akif Turna, Kamil Kaynak

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: We retrospectively reviewed the results of patients who underwent extended thymectomy for thymic malignancy and planned to demonstrate the therapeutic effect of surgical treatment in patients with thymus tumors.

Material and Method: The results of 29 patients with thymic malignancy who underwent consecutively expanded thymectomy between October 2012 and January 2018 in our clinic were examined in detail. Preoperative, postoperative and postoperative follow-up parameters of the cases were recorded.

Results: 13 of the patients were male and 16 were female. The mean age was calculated as 41.4 ± 17.7 (range 9–75 years). Nine of the cases (31%) were accompanied by myasthenia graves (MG) disease. Mean FEV1 was 2678.17 ± 954.5 ml and mean FEV1 was calculated as 94 ± 19.8 ml. Thymectomy was performed with sternotomy in 20 patients and thoracoscopic thymectomy was performed in 9 patients. The mean duration of operation was 137.9 ± 31.8 minutes (133.1 ± 45.5 minutes in thoracoscopy group, 134.1 ± 26.5 minutes in sternotomy group), mean perioperative bleeding was 116.6 ± 107 ml, postoperative drainage amount was 417.3 ± 339.9 ml and duration of drainage was 2.6 ± 0.89 days. Complication rate was found to be 13.7% while mortality was not observed. When the postoperative pain scores of the patients were evaluated, the first 24 hour visual analogue pain score (VAS) averaged 3.4, 24–48 hours 2.71 and 48–72 hours 1.9. Mean hospital stay was 4.3 ± 2.5 days and mean follow-up was 34.7 months (1.5–124 months). Recurrence was developed only in one patient with type B2 thymoma and a myasthenic crisis was observed in one patient, on the 10th postoperative day. While no tumor metastasis was observed in any patient during the follow-up, the mean disease-free survival was 34.9 months.

Conclusion: Extended thymectomy can be safely performed with low morbidity and mortality using transsternal or thoracoscopic approach in myasthenic and non-myasthenic thymus tumors.

Key words: thymoma; thymectomy; video assisted thoracoscopic surgery; sternotomy; survival

ÖZET

Amaç: Timik malignite nedeniyle genişletilmiş timektomi uyguladığımız hastaların sonuçlarını geriye dönük olarak inceleyerek, cerrahi tedavinin timus tümörü olan hastalarda terapötik etkilerini ortaya koymayı planladık.

Materyal ve Metot: Kliniğimizde Ekim 2012-Ocak 2018 tarihleri arasında ardışık olarak genişletilmiş timektomi uyguladığımız timik maligniteli 29 hastanın sonuçları ayrıntılı olarak irdelendi. Olguların ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve sonrasındaki takip değerleri kayıt edildi.

Bulgular: Hastaların 13 tanesi erkek, 16 tanesi kadın idi. Ortalama yaş $41,4 \pm 17,7$ olarak hesaplandı (9–75 yaş dağılımı). Olgularının 9 tanesine (%31) myasthenia graves (MG) hastalığı eşlik etmekteydi. Ortalama FEV1 $2678,17 \pm 954,5$ ml ve ortalama FEV1 $\%94 \pm 19,8$ ml olarak hesaplandı. Timektomi 20 hastada sternotomi ile uygulanırken, 9 hastada torakoskopik timektomi uygulandı. Ortalama operasyon süresi $137,9 \pm 31,8$ dakika olarak hesaplanırken (Torakoskopi grubu $149,1 \pm 45,5$ dakika, sternotomi grubu $134,1 \pm 26,5$ dakika), ortalama peroperatif kanama $116,6 \pm 107$ ml, postoperatif drenaj miktarı ortalama $417,3 \pm 339,9$ ml ve dren kalış süresi $2,6 \pm 0,89$ gün idi. Mortalite izlenmezken, komplikasyon oranı $\%13,7$ olarak saptandı. Hastaların postoperatif ağrı skorları değerlendirildiğinde, ilk 24 saat görsel analog ağrı skoru (VAS) ortalaması 3,4, 24–48 saat 2,71 ve 48–72 saat arası 1,9 değerleri bulundu. Ortalama hastanede kalış süresi $4,3 \pm 2,5$ gün ve ortalama takip süresi 34,7 ay olarak hesaplandı (1,5–124 ay arası). Nüks, Tip B2 timoma olan bir olguda gelişirken, bir hastada postoperatif 10. günde myastenik kriz gözlemlendi. Takip süresince hiçbir hastada tümör metastazi izlenmezken, hastalısız sağkalım ortalaması 34,9 ay olarak saptandı.

Sonuç: Myasteninin eşlik ettiği veya eşlik etmediği timoma olgularında genişletilmiş timektomi videotorakoskopik girişim veya transsternal girişim kullanılarak düşük morbidite ve mortalite ile güvenle uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: timoma; timektomi; video yardımcı torakoskopik cerrahi; sternotomi; sağkalım

Ezel Erşen, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Tel. 0505 731 15 67 Email. ezel.ersen@istanbul.edu.tr
Geliş Tarihi: 08.02.2018 • Kabul Tarihi: 05.07.2018

Giriş

Timomalar, çoğunlukla anterior mediastende yer alan timus dokusundan kaynaklanan tümörlerdir. Ön mediasten tümörlerinin %47'sini ve yetişkinlerde mediastinal kitlelerin %20–30'unu oluşturlar¹.

Lezyonlar genelde lokal olarak büyüme gösterirler ve bazen plevra, perikard veya diyafram metastazı yapabilirler. Uzak metastaz nadir olarak görülür². Timusun ve anterior mediastinal yağ dokusunun en blok rezeksiyonu olarak tarif edilen bir prosedür olan genişletilmiş timektomi, timomaların standart cerrahi tedavisi olarak kabul görmektedir^{3,4}. Timektomi medyan sternotomi, video yardımcı torasik cerrahi (VATS) veya robotik cerrahi ile yapılabilir^{3,4,5}.

Komplet rezeksiyon uygulanan erken evre timomalar için mükemmel 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir⁴.

Bu çalışmada, Ekim 2012-Ocak 2018 arasında timoma nedeniyle timektomi uyguladığımız hastaların sonuçlarını geriye dönük olarak incelenip, cerrahi tedavinin timus tümörü olan hastalarda terapötik etkilerinin ortaya konulması amaçlandı.

Materyal ve Metot

Kliniğimizde Ekim 2012-Ocak 2018 tarihleri arasında 52 hastaya timektomi uygulandı. Bu hastaların 29 tanesine erken evre timus tümörü nedeniyle rezeksiyon uygulanmıştı. Bu 29 hasta değerlendirmeye alındı. Üç cm'den küçük olan ve enkapsüle tümörlü hastalarda torakoskopik girişim uygulandı.

Tüm olguların cinsiyetleri, yaşları, histopatolojik sınıflaması ve eşlik eden sistemik hastalıkları, preoperatif semptomları, kullanılan ilaçlar, preoperatif dönemde uygulanan intravenöz immunglobülin (İVİG) tedavisi kaydedildi. Olgulara uygulanan cerrahi türü (açık, torakoskopik), intraoperatif kanama miktarı, peroperatif komplikasyonlar, Görsel Analog Ağrı Skoru (VAS) değerleri ile postoperatif ağrı değerlendirilmesi, postoperatif yoğun bakım ihtiyacı, postoperatif komplikasyonlar ve takip değerleri (Drenaj miktarı, dren kalış süresi), hastanede kalış süresi, takip süresi, postoperatif adjuvan tedavi ihtiyacı irdelenerek değerlendirmeye alındı. Timoma histopatolojik sınıflamaları, Masaoka⁶, Müller-Hermelink⁷ ve Dünya sağlık örgütü (WHO)⁸ sistemleri kullanılarak yapıldı. Tanıtıcı istatistikler gösterilirken (ort ± std. sapma) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Sağkalım hesaplamaları için. Kaplan-Meier metodu kullanıldı.

Bulgular

Hastaların 13 tanesi erkek, 16 tanesi kadın idi. Ortalama yaş $41,4 \pm 17,7$ olarak hesaplandı (9–75 yaş dağılımı). Eşlik eden hastalıklar Tablo 1'de görülmektedir. Sekiz hasta asemptomatik iken, 4 hastada göğüs ağrısı, 4 hastada halsizlik, 2 hastada öksürük, 3 hastada yutma güçlüğü, 4 hastada diplopi, 4 hastada ptosis, 3 hastada kas güçsüzlüğü eşlik eden semptomlar olarak saptandı. Timektomi 20 hastada sternotomi ile uygulanırken, 9 hastada VATS timektomi uygulandı. Sternotomi yapılan hastaların 5 tanesi myastenik iken VATS uygulanan hastalardan 4 tanesi myastenik semptomlara sahipti. Erken evre timoma olgularının 9 tanesine (%31) myastenia gravis (MG) hastalığı eşlik etmekteydi. MG tanısı; tipik klinik belirtiler (Oküler tipte, göz kapakları ve ekstraoküler kaslara sınırlı güçsüzlük, jeneralize tipte, ek olarak bulber, ekstremit ve solunum kaslarında da güçsüzlük), antikolinesterazlara pozitif yanıt, anti-AChR antikor, ve elektrofizyolojik olarak düşük frekanslı ardışık sinir uyarım testi ile dekrement görülmesi veya tek lif EMG'de artmış jitter saptanması ile konuldu. Hastaların 6 tanesinde asetil kolin reseptör antikor pozitif olarak bulunurken, 8 hastanın elektromiyografi (EMG) sonuçları pozitif olarak yorumlanmıştı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Altı hasta preoperatif dönemde piridostigmin tedavisi alıyor iken 3 hasta kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duymaktaydı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 4 hastada ameliyat öncesi İVİG tedavisi uygulanmıştı. Ortalama operasyon süresi $137,9 \pm 31,8$ dakika olarak hesaplanırken (VATS grubu $149,1 \pm 45,5$ dakika, sternotomi grubu $134,1 \pm 26,5$ dakika), ortalama peroperatif kanama $116,6 \pm 107$ ml idi. Serimizde peroperatif mortalite görülmedi ve torakoskopik girişim uygulanan hiçbir hastada açığa geçme ihtiyacı doğmadı. Mediasten ve plevra drenajı için 1 veya 2 toraks dreni tercih edilirken, her iki plevranın açıldığı durumlarda 2 veya 3 dren kullanıldı. 18 hastada iki adet toraks dreni kullanılırken, 10 hastada 1 toraks dreni ve 1 hastada 3 toraks dreni kullanıldı. Postoperatif drenaj miktarı ortalama $417,3 \pm 339,9$ ml ve dren kalış süresi $2,6 \pm 0,89$ gün idi. Yedi hastada postoperatif yoğun bakım takibi gerekirken ortalama yoğun bakımda kalış süresi $0,52 \pm 1,03$ gün olarak görünmekteydi. Hastaların hiçbirisinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olmadı. Postoperatif komplikasyon olarak 2 hastada pnömoni, 1 hastada yara yeri enfeksiyonu ve 1 hastada dren sonrası kendiliğinden rezorbe olan minimal pnömotoraks ve bir hastada postoperatif

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Değişken	Değer
Ortalama yaş (yıl ± SS)	41,4±17,7
Erkek	13 (%44,8)
Kadın	16 (%55,1)
Myastenia eşlik eden hasta	9 (%31)
Asetil kolin reseptör antikor + (hasta)	6
Elektromiyografi pozitifliği (hasta)	8
EK hastalık (hasta, %)	
Diyabet	2 (%6,8)
Hipertansiyon	4 (%13,7)
Koroner arter hastalığı	2 (%6,8)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1 (%3,4)
Renal dysfunction	1 (%3,4)
Aritmi	2 (%6,8)
Astım	1 (%3,4)
Ailesel akdeniz ateşi (FMF)	1 (%3,4)
Otoimmün hepatit	1 (%3,4)
Otoimmün tiroidit	1 (%3,4)
Otoimmün ensefalit	1 (%3,4)

SS, standart sapma

10. günde myastenik kriz görüldü (komplikasyon oranı: %17,2). Hastaların postoperatif ağrı skorları değerlendirildiğinde ilk 24 saat VAS ortalaması 3,4, 24-48 saat VAS 2,71 ve 48-72 saat arası 1,9 değerleri bulundu (VAS skoru 0=Hiç ağrı yok, 10=Çok şiddetli ağrı). Hastaların 7 tanesinde ilk 24 saatte ek narkotik analjezik ihtiyacı oldu ve hastalara ortalama 35,7±45,6 mg Tramadol verildi. Tüm seride ortalama hastanede kalış süresi 4,3±2,5 gün idi. Timektomi uygulanan hastaların peroperatif ve postoperatif takip değerleri Tablo 2'de ayrıntılı olarak görülmektedir. Serimizde tümör boyutu 4,8±3,8 cm olarak saptandı (2,2 cm-11,5 cm arası). Hastaların Masaoka⁶, Müller-Hermelink⁷ ve WHO⁸ sistemleri kullanılarak yapılan sınıflandırmaları Tablo 3'te görülmektedir.

Komplet rezeksiyon oranı %96,5 olarak hesaplandı. Çalışmamızda, evre II timomalı hasta grubunda, makroskopik kapsüle ve etraf mediastinal yağlı dokuya invazyon gösterdiği için veya mediastinal plevrada büyük yapışıklıklar göstermesi rekürrens riskini artırdığından ve özellikle tip B2, B3 ve C histoloji grubunda adjuvan tedavi ihtiyacı doğdu. Postoperatif dönemde 5 hastaya kemoterapi+radyoterapi, 2 hastaya radyoterapi

Tablo 2. Timektomi uygulanan hastaların perioperatif ve postoperatif takip değerleri

Değişken	Değer
Ameliyat süresi (dk ± SS)	137,9±31,8
Kanama miktarı (ml ± SS)	116,6±107
Toraks tüpü kalış süresi (gün ± SS)	2,6±0,89
Ameliyat sonrası drenaj (ml ± SS)	417,3±339,9
Hastanede kalış süresi (gün ± SS)	4,3±2,5
Ameliyat sonrası ağrı skoru (VAS)	
İlk 24 saat	3,4
24-48 saat	2,71
48-72 saat	1,9

dk, dakika; ml, mililitre; SS, standart sapma; VAS, görsel analog ağrı skalası.

Tablo 3. Hastaların histopatolojik değerlendirmesi

Sınıflama	Sayı, %
DSÖ sınıflaması	
A	4 (%13,7)
B1	6 (%20,6)
B2	11 (%37,9)
B3	2 (%6,8)
C	3 (%10,3)
Müller-Hermelink sınıflaması	
Kortikal tip	12 (%41,3)
Medüller tip	9 (%31)
Mixt tip	2 (%6,8)
Timik karsinom	3 (%10,3)
Massaoka evrelemesi	
I	11 (%37,9)
IIA	7 (%24,1)
IIB	5 (%17,2)
III	2 (%6,8)
IVA	1 (%3,4)
IVB	1 (%3,4)

DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü

ve 1 hastaya kemoterapi uygulanmasına gerek görüldü. Serimizin ortalama takip süresi 34,7 ay olarak hesaplandı (1,5-124 ay arası). Bölgesel nüks (Uzak nüks-toraks dışında yerleşmesi veya intraparakimal pulmoner nodüller olması, bölgesel nüks-intratoraksik olup primer tümör veya timusla devamlılık arz etmemesi (plevral veya perikardiyal nodülleri kapsamaktadır), lokal nüks-primer tümörle aynı bölgede (küratif olarak tedavi edilmiş plevral implantlar dahil) veya komşu

lenf nodlarını içeren timus bölgesinde.) Tip B2 timoma olan bir olguda gelişti. Çalışmamızda bütün hastalar poliklinik ziyaretleri ile takip edildi. Takip süresince hiçbir hastada tümör metastazı izlenmedi. Hastaliksız sağkalım süresi ortalama 34,9 ay olarak saptandı. MG eşlik eden 9 hastanın 4 tanesinde takip sırasında semptomlarda komplet remisyona gözlenirken, 2 hastada kullanılan piridostigmin dozlarında azalma, 2 hastada kortikosteroid tedavi ihtiyacının ortadan kalkması gibi sonuçlar ortaya çıkmış, 1 hastada ise başta remisyona izlenmesine karşın takip sırasında semptomlarda progresyon ve ilaç dozunun artırılması ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

Tartışma

Timoma, nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte, erişkinlerde en sık görülen mediastinal neoplazmdır. Timektomi, erken evre timoma ve anterior mediastinal tümörlerin tedavisinde önemli bir tedavi metodu olup, hastalığın evresi ve radikal rezeksiyon, sağ kalımı en çok etkileyen faktörlerdir. Yaklaşık üçte biri myastenia gravis ile birlikte görülürler ve yapılan rezeksiyon myastenia gravis semptomlarını da önemli ölçüde düzeltir⁹. Bizim serimizde olgularının 9 tanesine (%31) MG eşlik etmekteydi. Timoma asemptomatik olabilir. Mediastinal yapıların basısına bağlı veya MG'in nöromusküler etkilerine bağlı olarak hastaların yaklaşık %40'ında lokal belirtileri bulunur (göğüs ağrısı, öksürük ve dispne vs.)¹⁰. Daha seyrek olarak, özellikle hızla büyüyen tümörlerde vena kava superior sendromu ve kilo kaybı görülebilir¹¹. Serimizde sadece sekiz hasta asemptomatik seyretmiş kalan 21 hastada değişik oranlarda semptomlar gözlenmiştir. Timomaların yaklaşık %40'ında sistemik sendromlar (myastenia gravis, saf kırmızı hücre aplazileri (PRCA), paratiroid adenomu ve hipogammaglobulinemi) bulunabilir¹².

Medyan sternotomi uzun zamandır kabul gören standart yaklaşım olmasına rağmen, son yıllarda transservikal girişim, VATS ve robotik cerrahi gibi minimal invaziv yöntemler ortaya çıkmıştır^{3,4,5}. Bu çalışmada timektomi, 20 hastada sternotomi ile 9 hastada ise VATS yöntemi ile uygulandı. Peroperatif değerlere bakıldığında literatürde sternotomi uygulanan hastalarda 88–227,9 dakika ve VATS uygulanan hastalarda 65–249,8 dakika arası ortalama operasyon süresi bildirilmiştir¹³. Bizim serimizde ortalama operasyon süresi literatüre¹³ uyumlu olarak 137,9±31,8 dakika olarak hesaplandı (VATS grubu 149,1±45,5 dakika, sternotomi grubu 134,1±26,5). Yine peroperatif kan kayıplarına

bakıldığında literatürde 105 ml ile 383,8 ml arası değerler bildirilmektedir^{13,14}. Bu değer bizim serimizde de bildirilen değerler içerisinde olup 116,6±107 ml idi. Postoperatif drenaj miktarlarına bakıldığında ise 226 ml ile 867 ml arası drenaj miktarı bildiren çalışmalar vardır^{13,14}. Ağrı değerlendirilmesi literatürde timektomi uygulanan vakalarda her ne kadar sık olarak değerlendirilmeye dahil edilmese de 12 saat için (1,8–2,9), 24 saat için (1,9–3,7) ve 48 saat için (1,8–2,9) bildirilen değerler vardır^{14,15}. Biz kendi serimizde ilk 24 saat VAS ortalamasını 3,4, 24–48 saat arası 2,71 ve 48–72 saat arası 1,9 olarak hesapladık.

Biz bu çalışmada 417,3±339,9 ml postoperatif drenaj miktarı saptadık. Açığa dönme oranı 1355 hastanın irdendiği bir meta-analiz çalışmasında¹³ %2,8 olarak saptanmıştır ancak bizim serimizde hiçbir vakada açığa dönme ihtiyacı olmamıştır. Postoperatif komplikasyonlar için %0-%45 arasında değerler bildiren yayınlar vardır^{13,14}. Bizim toplam komplikasyon oranımız %13,7 olarak hesaplanmıştır. Myastenik kriz, myasteninin eşlik ettiği timoma hastalarında hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Krizin nedeni cerrahi, ilaçlar, timoma, pnömoni ve gebelik gibi birçok faktördür¹⁷.

Literatürde timektomi sonrası myastenik kriz görülme oranı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir¹⁷. Biz kendi serimizde bir hastada postoperatif 10. günde myastenik kriz ile karşılaştık. Bu hastada myastenik kriz medikal tedavi ile kontrol altına alındı.

Hastanede kalış süresi için literatürde 2,9 ile 18,3 gün arasında değişen oranları görebilmekteyiz^{14,18}. 4,3±2,5 gün olarak saptadığımız ortalama hastanede kalış süresi de yine bu değerler ile uyumlu olarak görülmektedir.

Erken evre I timoma için tek başına cerrahi tedavi uygun seçimdir ve neredeyse %100'e yakın 10 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte, evre II-IV timomalarda kesin doğru tedavi için yol gösteren çok az randomize çalışma bulunmaktadır. Evre II hastalığı olan hastalarda postoperatif profilaktik radyoterapinin etkinliği halen tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda postoperatif dönemde 5 hastaya kemoterapi+radyoterapi, 2 hastaya radyoterapi ve 1 hastaya kemoterapi uygulanmasına gerek görüldü.

Literatürde beş yıllık hastaliksız sağkalım %83,3 ile %96 arasında değişmektedir^{19,20}. Son yıllardaki yayınlarda Masaoka evre I ve II timomalı hastaların beş yıllık sağkalım oranının sırasıyla %89 ila %100 ve %71 ila %95 arasında olduğu ortaya konmuştur²¹.

Çalışmamızda ortalama takip süresi 34,7 ay idi (1,5–124 ay arası) ve takip süresince hiçbir hastada tümör metastazı izlemedik, hastaliksız sağkalım ortalaması 34,9 ay olarak saptandı.

Lokal rekürrens ile ilgili literatür verisi sınırlıdır ve literatür değerlendirildiğinde yaklaşık %2,8 olarak bildirilmektedir^{13,21}. Biz de kendi serimizde Tip B2 timoma olan bir vakada rekürrens saptadık.

Timektomi geleneksel olarak transsternal yaklaşımla gerçekleştirilir. Derin sternal yara enfeksiyonu, %0,4–5 arasında bildirilmiştir²², bu durum artmış morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bunun görülme sıklığı ileri yaş, obezite, diyabet, sigara, KOAH ve steroid tedavisi ile artmaktadır. Myastenia gravisli birçok hasta steroid kullandığı için, sternal yara enfeksiyonu veya dehisens riskini artırmaktadır. Biz timektomi uyguladığımız hastaların yalnız bir tanesinde yara yeri enfeksiyonu ile karşılaştık. Hastalarımızın büyük çoğunluğunu sternotomi uygulanan vakalar olduğu gözönüne alındığında oranın oldukça az olduğu görülmektedir.

VATS yaklaşımında operasyonun başarısı için bazı kriterlere dikkat etmek gereklidir. Öncelikle torakoskopik rezeksiyon yapabilmek adına planlanan onkolojik cerrahiden uzaklaşmak veya rezeksiyon genişliğini azaltmak kabul edilemez. Eğer operasyon esnasında bir problem ile karşılaşılır veya maksimum rezeksiyon yapmaktan uzaklaşılacağı anlaşılır ise, açık cerrahiye geçmek başarısızlık olarak düşünülmemeli ve ana amaç planlanan genişlikte cerrahinin yapılabilmesini mümkün kılmak olmalıdır²³.

Her ne kadar bu çalışmamızda veriler oldukça ayrıntılı bir şekilde toplanmış olsa da, çalışmanın çeşitli sınırlamaları vardı. Birincisi, bu çalışma retrospektif olarak tasarlandı ve tüm hastalar seçim önyargı olasılığı gösteren tek klinik merkezde opera edilen hastalardı. Ayrıca hasta sayısı kapsamlı, çok değişkenli analiz için yeterince büyük olmayabilir. Bu nedenle, bu konuda daha ileri yorum yapmak için çok merkezli prospektif klinik çalışmaları da içeren, geniş ölçekli analizler yapılmalıdır.

Sonuç olarak, metastatik olmayan timoma tedavisinde komplet rezeksiyon, myastenin eşlik ettiği veya eşlik etmediği timoma olgularında videotorakoskopik girişim veya transsternal girişim kullanılarak güvenle uygulanabilir.

Kaynaklar

1. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum Pathol* 1978;9:495–515.
2. Qu YJ, Liu GB, Shi HS, et al. Preoperative CT findings of thymoma are correlated with postoperative Masaoka clinical stage. *Acad Radiol* 2013;20:66–72.
3. Yim AP. Video-assisted thoracoscopic resection of anterior mediastinal masses. *Int Surg* 1996;81, 350–53.
4. Cheng YJ, Kao EL, Chou SH. Videothoracoscopic resection of stage II thymoma: prospective comparison of the results between thoracoscopy and open methods. *Chest* 2005;128:3010–12.
5. Qian L, Chen X, Huang J, Lin H, Mao F, Zhao X, et al. A comparison of three approaches for the treatment of early-stage thymomas: robot-assisted thoracic surgery, video-assisted thoracic surgery, and median sternotomy. *J Thorac Dis* 2017;9:1997.
6. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485–92.
7. Kirchner T, Muller-Hermelink HK. New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. *Prog Surg Pathol* 1989;10:167–89.
8. Rosai J. Histological typing of tumours of the thymus. In: WHO International histological classification of tumours, 2nd Ed. New York: Springer-Verlag, 1999:5–15.
9. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6:1698–704.
10. Detterbeck F, Parsons A. Thymic tumors: a review of current diagnosis, classification, and treatment, in: J. Patterson, J. D. Lerut, T. W. Luketich, F. G. Rice (Eds.), *Thoracic and Esophageal Surgery*, 3rd ed., Elsevier, Philadelphia, 2008;1589–614.
11. Detterbeck FC, Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:2186–91.
12. Di Crescenzo V, Laperuta P, Garzi A, Napolitano F, Cascone A, Vatrella A. Small cell lung cancer associated with solitary fibrous tumors of the pleura: a case study and literature review. *Int J Surg* 2014;12(1):19–21.
13. Friedant AJ, Handorf EA, Su S, Scott WJ. Minimally invasive versus open thymectomy for thymic malignancies: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2016;11:30–38.
14. Fiorelli A, Mazzella A, Cascone R, Caronia FP, Arrigo E, Santini M. Bilateral thoracoscopic extended thymectomy versus sternotomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016;24:555–61.
15. Durmuş B, Kaya FN, Gören S, Acay G, Özden S, Şentürk S. Miyastenia Gravisli Olgularda Timektomi Uygulamasında Peroperatif Anestezi Yönetiminin Retrospektif Değerlendirilmesi. *GKDA Derg* 2014;20:154–61.
16. Kalita J, Kohat AK, Misra UK. Predictors of outcome of myasthenic crisis. *Neurol Sci* 2014;35:1109–14.
17. Xue L, Wang L, Dong J, Yuan Y, Fan H, Zhang Y, et al. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy for thymoma patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2017;52:692–7.

18. Toker A, Özkan B. Video Yardımlı Torakoskopik Timektomi. Türkiye Klinikleri özel sayısı 2009;2:78–83.
19. Manoly I, Whistance RN, Sreekumar R, Khawaja S, Horton JM, Khan AZ, et al. Early and mid-term outcomes of trans-sternal and video-assisted thoracoscopic surgery for thymoma. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2014;45:187–93.
20. Liman T, Taştepe İ, Demircan S, Topçu S, Çetin, G, Kuzucu A. Timomalarda tedavi ve prognoz. *Türk Göğüs Kalp Damar* 2000;10:793–96.
21. Odaka, M, Tsukamoto Y, Shibasaki T, Mori S, Asano H, Yamashita M, et al. Surgical and oncological outcomes of thoracoscopic thymectomy for thymoma. *J Visualised Surg* 2017;3:54.
22. Kirmani BH, Mazhar K, Saleh HZ, Ward AN, Shaw M, Fabri BM, et al. External validity of the Society of Thoracic Surgeons risk stratification tool for deep sternal wound infection after cardiac surgery in a UK population. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:479–84.
23. Toker A, Sonett J, Zielinski M, Rea F, Tomulescu V, Detterbeck FC. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:1739–42.



Levotiroksin Sodyum Tedavisi Alan Hipotiroid Hastalarda 25-Hidroksi-Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Hypothyroid Patients Receiving Levothyroxine Sodium Therapy

Harun Düğeroğlu, Yasemin Kaya

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

ABSTRACT

Aim: It was aimed to evaluate 25-hydroxy-vitamin D (25 (OH) D) levels in hypothyroid patients with levothyroxine sodium (LT4) therapy and euthyroidism.

Material and Method: 116 patients with hypothyroidism with LT4 treatment and euthyroidism in the Internal Medicine Polyclinic, as control group, 110 patients with similar age and sex without hypothyroidism were enrolled to study. Patients were recorded in terms of age, sex, LT4 drug doses and free T4, TSH, 25 (OH) D, BUN, Creatinine, Calcium (Ca), Phosphorus (P), Albumin values. There was a significant difference between the groups.

Results: In study, 25 (OH) D level was significantly lower in patients with hypothyroid patients receiving LT4 therapy and euthyroidism than in control group ($p < 0.001$). In the patient group there was no significant relationship between the 25 (OH) D levels and the LT4 drug doses received by the patients ($r = 0.060$ $p = 0.52$). There was no relationship in the 25 (OH) D levels between the women and the men ($p = 0.75$).

Conclusion: It was concluded that 25 (OH) D levels may be lower in hypothyroid patients treated with LT4 and that low vitamin D levels may be involved in the etiology of hypothyroidism and that active vitamin D supplementation in addition to LT4 therapy with hypothyroidism may be beneficial.

Key words: levothyroxine sodium; hypothyroid; 25-hydroxy-vitamin D; vitamin D deficiency

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile levotiroksin sodyum (LT4) tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid hastalarda 25-Hidroksi-Vitamin D (25 (OH) D) düzeyinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya İç Hastalıkları polikliniğinde LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroidili 116 hasta ile, kontrol grubu olarak benzer yaş ortalamasında ve cinsiyette hipotiroid olmayan 110 hasta alınmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, aldıkları LT4 ilaç dozları ile

serbest T4, TSH, 25 (OH) D, BUN, Kreatinin, Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Albümin değerleri açısından kaydedildi. Gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmada LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid tanılı hastalarda, kontrol grubu hastalarına göre 25 (OH) D düzeyi, anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Hasta grubunda 25 (OH) D düzeyleri ile hastaların aldıkları LT4 ilaç dozları arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($r = 0,060$ $p = 0,52$). Kadınlar ve erkekler arasında 25 (OH) D düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki yoktu ($p = 0,75$).

Sonuç: LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid hastalarda, 25 (OH) D düzeyinin düşük bulunması, hipotiroidinin etiolojisinde düşük vitamin D düzeyinin rolünün olabileceği, ayrıca düşük vitamin D düzeyi olan hipotiroidili hastalara LT4 tedavisine ilave olarak aktif vitamin D verilmesinin faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: levotiroksin sodyum; hipotiroidi; 25-hidroksi-vitamin D; vitamin D eksikliği

Giriş

Tiroid hormonlarının yetersiz sentezlenmesi ve/veya salınması sonucu ortaya çıkan bir hastalık olan hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir (HT). HT, ilk kez 1912 yılında tanımlanan ve toplumda en sık rastlanan otoimmün tiroidittir. Çevresel (%30) ve genetik (%70) faktörlerin birbirleri ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır¹. Genetik faktörler arasında immün regülatör genler, majör histocompatibilite genleri (HLA) ve tiroid spesifik genler (Tg, TSHR) rol oynamaktadır². Çevresel faktörler arasında ise; sigara, alkol, diyetle iyot alımı, stres, selenyum ve vitamin D eksikliği, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, gebelik durumu ve ilaçlar rol oynamaktadır^{1,2}. HT, genellikle asemptomatik olmasına rağmen, bazı hastalarda boyunda sıkışma hissi, sıcaklık ve ağrı olmaktadır³. Hastaların yaklaşık %20'nde tanı konulduğunda

Harun Düğeroğlu, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye, Tel. 0530 464 15 75
Email. harun.dugeroğlu@hotmail.com
Geliş Tarihi: 02.04.2018 • Kabul Tarihi: 11.05.2018

hipotiroidizm bulunmaktadır⁴. Hastalara yapılan ultrasonografide, tiroid bezi diffüz olarak büyümüşür ve yaygın hipoeoik bir görünümü vardır⁴. HT, otoimmün bir hastalık olması nedeni ile pernisiyöz anemi, myastenia gravis, idiyopatik hipoparatiroidizm, vitiligo ve adrenokortikal yetmezlik gibi birçok otoimmün hastalıkla birlikteliği vardır³. Etiyolojide çevresel faktörler içerisinde vitamin D Eksikliği de rol oynamaktadır². D vitamini, diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlendiğinden hormon olarak adlandırılır. D vitaminin, kemik metabolizması üzerine etkisi ve vücuttaki Ca dengesi üzerine etkisi bilinmektedir. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitaminin bu etkilerinin yanında, otoimmün hastalıklar, kalp hastalıkları, bazı kanser türlerinde, inflamatuvar barsak hastalıklarında, diyabet ve romatolojik hastalıkların oluşumunda Vitamin D eksikliğinin rolünün olduğu saptanmıştır⁵⁻⁹. Birçok dokuda Vitamin D reseptörlerinin (VDR) tespit edilmesi, bu tür çalışmaların yapılmasına vesile olmuştur. Aktive makrofajlar, B ve T lenfositler, Dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler başta olmak üzere birçok immün sistem hücrelerinde VDR'nin tespit edilmesi, vitamin D'nin immün sistem regülasyonunda rolü olduğunu göstermiştir^{10,11}. İmmün sistem üzerine vitamin D'nin etkilerinden yola çıkarak, hipotiroidinin en sık nedeni olan HT'nin patogeneğinde vitamin D'nin rolü olabileceği söylenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda VDR polimorfizminin, HT sıklığını arttırdığı bulunmuştur¹². Bu çalışma ile LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid hastalarında, Vitamin D düzeylerini tespit edilmesi ve Vitamin D düzeyi düşük saptanan hastalara, LT4 tedavisine ilave olarak yeterli dozda aktif vitamin D replasmanının yararlı olup olmayacağını araştırılması amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmaya İç Hastalıkları polikliniğinde LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroidili 116 hasta alınmıştır. Hastaların verileri retrospektif olarak arşiv kayıtlarından alınmıştır. Ayrıca, benzer yaş ortalamasında ve cinsiyette hipotiroid olmayan kontrol grubu olarak 110 hasta alınmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, aldıkları LT4 ilaç dozları, serbest T4, TSH, 25 (OH) D, BUN, kreatinin, Ca, P, albümin değerleri açısından kaydedildi. Hastalarda 25 (OH) D düzeyi 18 ng/mL'nin altında olanlar Vitamin D eksikliği olarak kabul edildi. Çalışmaya LT4 tedavisi alan, ancak ötiroid hale gelmemiş hipotiroidili hastalar, D vitamini ve immünoşüpresif ilaç kullanan hastalar, primer hiperparatiroidi tanılı

hastalar, osteoporoz tedavisi alan hastalar, gebeler, akut ve kronik enfeksiyonu olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalar, sigara ve alkol kullanan hastalar ve kayıtlı arşiv verileri yetersiz ve eksik olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların biyokimyasal parametreleri Abbott Architect c8000 otoanalizöründe, tiroid hormonları ve 25 (OH) D düzeyleri Abbott Architect i2000-SR otoanalizöründe çalışılmıştır.

Tüm veriler SPSS 22.0 programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında Student T testi uygulandı. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. P değeri 0,05 den küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden 116 hipotiroidili hasta alınmıştır. Ayrıca, hipotiroid olmayan benzer yaş ortalaması ve cinsiyette 110 kontrol hastası alınmıştır. Hipotiroidili hastaların 90'ı kadın (%77,5), 26'sı erkek (%22,4) idi. Kontrol grubunun ise 83'ü kadın (%75,4), 27'i erkek (%24,5) idi. LT4 tedavisi alan hasta grubunun yaş ortalaması 47,17±11,09 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 48,10±8,30 yıl idi. Hasta grubu ve kontrol grubuna ait verilerin ortalama değerleri, alt sınır ve üst sınır değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmada LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid hastalarda, kontrol grubu hastalarına göre 25 (OH) D düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla hasta grubunda 15,12±6,42, kontrol grubunda 23,3±7,13 p<0,001) (Tablo 2). Hasta grubunda 25 (OH) D düzeyleri ile hastaların aldıkları LT4 ilaç dozları arasında anlamlı bir ilişki yoktu (r=0,060 p=0,52). Ayrıca, 25 (OH) D düzeyinin TSH, BUN ve kreatinin ile negatif korele iken, diğer parametrelerle pozitif yönde bir korelasyonu mevcuttu. Ancak bu korelasyon anlamlı değildi (Tablo 3). Hasta grubunda, kadınlar ve erkekler arasında 25 (OH) D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırasıyla 14,55±6,04 ve 7,10±7,37 p=0,75). Ancak, hasta grubunda kadın hastaların yaş ortalaması, erkek hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla kadınlar: 48,72±10,16 ve erkekler: 41,80±12,6 p=0,005) (Tablo 4).

Tablo 1. Hasta grubu ve kontrol grubunun ortalama, minimum ve maximum değerleri

	Hipotiroidili Hasta Grubu (n=116)			Kontrol Grubu Hastalar (n=110)				
	N	Mean ± SD	Min.	Max.	N	Mean ± SD	Min.	Max.
Cinsiyet								
Kadın (n)	90				83			
Erkek (n)	26				27			
Yaş (yıl)		47,17±11,09	18	64		48,10±8,30	20	63
Serbest T4 (ng/dL)		1,12±0,20	0,68	1,70		1,13±0,20	0,68	1,55
TSH (ug/mL)		2,09±1,09	0,35	4,01		1,84±1,25	0,39	4,01
25 (OH) D (ng/mL)		15,12±6,42	4,60	32,20		23,3±7,13	8,0	45,0
LT4 İlaç Dozu (mcg)		90,9±37,2	25	150		-	-	-
BUN (mg/dL)		16,88±6,49	8,0	32,7		16,49±6,44	7,8	31,3
Kreatinin (mg/dL)		0,77±0,13	0,56	1,11		0,76±0,12	0,53	1,07
Albümin (g/dL)		4,36±0,32	3,70	5,18		4,40±0,29	3,80	5,22
Kalsiyum (mg/dL)		9,50±0,53	8,32	9,81		9,17±0,40	8,15	9,42
Fosfor (mg/dL)		3,44±0,45	2,10	4,60		3,64±0,56	2,24	4,78

Serbest T4, Serbest Tiroksin; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; 25 (OH) D; 25-Hidroksi-Vitamin D; LT4, Levotiroksin; BUN, Blood Urea Nitrojen; SD, Standart Deviyasyon; Min. Minimum; Max, Maximum.

Tablo 2. Hasta grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=116)	Kontrol grubu (n=110)	P
Yaş (yıl)	47,17±11,09	48,10±8,30	0,401
Cinsiyet			
Kadın (n)	90	83	0,723
Erkek (n)	26	27	0,632
Serbest T4 (ng/dL)	1,12±0,20	1,13±0,20	0,312
TSH (ug/mL)	2,09±1,09	1,84±1,25	0,084
25 (OH) D (ng/mL)	15,12±6,42	23,3±7,13	<0,001
BUN (mg/dL)	16,88±6,49	16,49±6,44	0,622
Kreatinin (mg/dL)	0,77±0,13	0,76±0,12	0,541
Albümin (g/dL)	4,36±0,32	4,40±0,29	0,303
Fosfor (mg/dL)	3,44±0,45	3,64±0,56	0,912
Kalsiyum (mg/dL)	9,50±0,53	9,17±0,40	0,224

Serbest T4, Serbest Tiroksin; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; 25 (OH) D, 25-Hidroksi-Vitamin D; BUN, Blood Urea Nitrojen.

Tablo 3. 25 (OH) D'nin diğer parametreler ile korelasyonu

25 (OH) D (ng/mL)	r	p
Yaş (yıl)	0,120	0,161
Serbest T4 (ng/dL)	0,008–0,043	0,924
TSH (ug/mL)	0,060–0,110–0,110	0,642
LT4 ilaç dozu (mcg)	0,090	0,523
Kreatinin (mg/dL)	0,410	0,204
BUN (mg/dL)	0,070	0,237
Albumin (g/dL)		0,291
Kalsiyum (mg/dL)		0,302
Fosfor (mg/dL)		0,392

Serbest T4, Serbest Tiroksin; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; LT4, Levotiroksin; 25 (OH) D; 25-Hidroksi-Vitamin D; BUN, Blood Urea Nitrojen.

Tablo 4. Hasta grubunda kadın ve erkek hastaların verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Kadın Hastalar (n=90)	Erkek Hastalar (n=26)	P
Yaş (yıl)	48,72±10,16	41,80±12,6	0,005
Serbest T4 (ng/dL)	1,23±0,99	1,12±1,01	0,571
TSH (ug/mL)	2,13±1,14	2,07±1,01	0,835
25 (OH) D (ng/mL)	14,55±6,04	17,10±7,37	0,754
LT4 İlaç Dozu (mcg)	88,8±36,54	100,96±38,39	0,142
Kreatinin (mg/dL)	0,76±0,12	0,78±0,15	0,604
BUN (mg/dL)	16,6±6,22	17,8±7,4	0,401
Albümin (g/dL)	4,34±0,29	4,44±0,41	0,165
Fosfor (mg/dL)	3,4±0,43	3,4±0,57	0,534
Kalsiyum (mg/dL)	9,6±0,54	9,33±0,57	0,563

Serbest T4, Serbest Tiroksin; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; LT4, Levotiroksin; 25 (OH) D; 25-Hidroksi-Vitamin D; BUN, Blood Urea Nitrojen.

Tartışma

Hipotiroidizmin en sık görülen şekli Hashimoto tiroiditidir^{13–16}. Birçok otoimmün hastalıklar gibi, HT'de Kadınlarda özellikle 30–50 yaş arasında sıklığı artmaktadır¹⁷. Bu çalışmada hastaların %77,5'i kadın hasta grubuydu. Yapılan çalışmaların çoğunda kadın erkek oranı 7/1 idi¹⁸. Bizim çalışmamızda da bu oran yaklaşık 7/1 idi (kadınlar %77,5 ve erkekler %22,4).

Yapılan çalışmaların çoğunda HT ile Vitamin D eksikliği arasında bir ilişki olabileceği ve bu hasta

gruplarında vitamin D eksiklik prevalansının yüksek olduğu tespit edilmiştir¹⁹⁻²¹. Kivity ve ark.'nın²² yaptığı çalışmada da Vitamin D eksiklik prevalansının, otoimmün tiroid hastalarında, normal sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptamışlardır²². Yine benzer bir çalışmada Bozkurt ve ark.'ı tarafından yapılmıştır²³. Bu çalışmada da otoimmün tiroid hastalarında, kontrol grubuna göre Vitamin D eksiklik prevalansı daha yüksek bulunmuştur²³. Bizim çalışmamızda da LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid grubunda ortalama 25 (OH) D düzeyi düşük bulunurken ($15,12 \pm 6,42$ ng/mL), kontrol hasta grubunda bu değer normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen alt değere yakın bulundu ($23,3 \pm 7,1$ ng/mL). Ancak gruplar arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0,05$). Vitamin D düzeyinin her iki grupta da düşük saptanması, vitamin D eksikliğinin bölgemizde hala ciddiye alınması gereken önemli bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir. Erkal ve ark.'nın²⁴ yaptığı çalışmada ülkemizde yaşayan insanların %78'inde 25 (OH) D düzeyini 25 ng/mL'nin altında bulmuşlardır²⁴. Vücuttaki vitamin D'nin aktive olması için yeterli güneş ışınlarına ihtiyaç vardır²⁵. Ancak, çalışmamızın yapıldığı Karadeniz Bölgesinde yeterli güneş ışınlarının olmaması ve buna ilave olarak zaten yeterli güneş ışını almayan hastalarla çalışmamızı sonbahar mevsiminde yapmamızda önemli bir kısıtlayıcı faktördü. Bu durum hastalarımızda ve kontrol grubumuzda D vitamin düzeyinin bu kadar düşük olmasının sebeplerinden biri olabilirdi.

Aktive makrofajlar, B ve T lenfositler, Dendritik hücreler başta olmak üzere birçok immün sistem hücrelerinde Vitamin D reseptörlerinin (VDR) tespit edilmesi, vitamin D'nin immün sistem regülasyonunda rolü olduğunu göstermiştir^{10,11}. İmmün sistem üzerine vitamin D'nin etkilerinden yola çıkarak, hipotiroidinin en sık nedeni olan HT'nin patogeneğinde vitamin D'nin rolü olabileceği söylenmiştir¹⁰. Yapılan çalışmada VDR polimorfizminin, HT sıklığını arttırdığı bulunmuştur¹². Ayrıca, Youshiyuki ve ark.'nın²⁶ yaptığı çalışmaya göre HT'li 130 kadın hastada VDR fok I polimorfizminin HT ile birlikteliğini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Vitamin D düzeyinin düşük saptanmasının hastalarda görülen hipotiroidi etiolojisinde rol oynayıp oynamadığına yönelik daha geniş çaplı araştırmalara ve genetik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, hastalarda tespit edilen Vitamin D eksikliğinin, hastalardaki hipotiroidi tablosundan bağımsız olarak, farklı bir nedeninin olabileceği de unutulmamalıdır. Böyle bir ihtimalin varlığını tespit etmek için gerekli laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri

yapılmalıdır. Ancak, bizim çalışmamızın retrospektif olması ve dosya taraması sonrası kayıtlı bilgiler üzerinden değerlendirildiği için, hastalarda tespit edilen vitamin D eksikliğinin etiolojisine yönelik ek bilgiler bulunmamaktaydı. Bu yüzden etioloji ayırımında, vitamin D eksikliği bulunan ve hipotiroidi tedavisi alan hastaların olduğu daha geniş çaplı ve sayıda prospektif kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mansournia ve ark.'nın²⁷ yaptığı çalışmada, yeterli dozda LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroidili hastalarda, vitamin D seviyesini düşük bulmuşlardır. Çalışmalarının sonuç kısmında LT4 alan hastalarda vitamin D seviyesinde ölçülerek, düşük çıkması durumunda, tedaviye aktif D vitamininde eklenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da, hastalar LT4 tedavisi ile ötiroid seyretmelerine rağmen, ortalama 25 (OH) D seviyeleri düşük saptanmıştır. Ayrıca, bu hastalarda LT4 ilaç dozları ile 25 (OH) D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Bu nedenle Vitamin D seviyesi düşük saptanan hasta gruplarına aktif D vitamini verilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda hasta grubundaki kadın hastaların sayısının ve yaş ortalamasının, erkek hastalara göre daha yüksek olmasının birkaç sebebi vardı. Bunun bir nedeni, otoimmün hipotiroidinin kadın popülasyonunda daha sık görülmesidir²⁸. Bizim hasta grubumuzunda çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı. Ayrıca, ileri yaş kadın hastalarda, erkeklere göre komorbid hastalıkların ve otoimmün hastalıkların daha fazla görülmesinde bir diğer neden olabilirdi²⁹.

Çalışmamızda hasta grubundaki kadın ve erkek hastaların 25 (OH) D düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmamasını, özellikle bölgemizde yağışların bol olması ve yılın büyük bir çoğunluğunun bulutlu olması nedeni ile güneş ışınlarının yeterince alınmaması her iki cinsiyette de 25 (OH) D düzeylerinin düşük saptanmasına neden olabilir. Sözen ve ark.'nın³⁰ yaptığı bir çalışmada, Türkiye genelinde bakılan vitamin D düzeylerini düşük bulmuşlar ve bunu da toplumun yeterince güneş ışınlarına maruz kalmamalarına bağlamışlardır. Bu durumun özellikle güneş alan bölgelerde de geçerli olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid hastalarda, 25 (OH) D düzeyinin düşük bulunması, hipotiroidinin etiolojisinde düşük vitamin D düzeyinin rolünün olabileceği, ancak vitamin D eksikliğine sebep olan diğer nedenlerinde araştırılması gerektiğine, ayrıca D vitamini düşük seyreden hasta

gruplarına LT⁴ tedavisine ilave olarak aktif vitamin D verilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda hasta sayısı fazla olan ve daha uzun süreli hasta takiplerinin olduğu ileri randomize, kontrollü ve prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005;2:1.
2. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab* 2016;31(2):213–22
3. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am. Fam. Physician* 2006;73:1769–76.
4. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New Engl J Med* 2003;348:2646–55.
5. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678–88.
6. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005;172:769–70.
7. Hollick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135:2739–48.
8. Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003;78:912–9.
9. Hollick MF. Vitamin D. important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005;98:1024–7.
10. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B et al. Vitamin D and 1, 25 dihydroxyvitamin D3 as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;90:449–52.
11. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174–9.
12. Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FC. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* 2006;20:109–12.
13. Safit HF. Thyroid disorders. In Fitzgerald PAed. *Handbook of Clinical Endocrinology*, 2nd ed. Appletonand Lange Publ 1992:2256–64.
14. Greenspan FS. The thyroidgoland. In Greenspan and Baxter ed. *Basic and Clinical Endocrinology*, Fourth Ed, Appletonand Lange Publ 1994:160–226.
15. Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease Thyroiditis in Leslie J, De Groot ed. *Endocrinology*, Third Ed 1995:726–40.
16. Larsen PR, Ingbar SH. The Thyroid Gland in Wilson JD, Foster DW ed. *Villiams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company 8th ed 1992:357–87.
17. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am. Fam. Physician* 2000;61:1047–52.
18. Çorapoğlu D, Uysal AR, Çetinarslan B. Haşimoto tiroiditli olgularımızın klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi. *Ankara Üniv Tıp Fak Derg* 1996;49:33–7.
19. Varenna M, Manara M, Cantatore FP, Del Puente A, Di Munno O. Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-Hydroxy-vitaminD levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:714–9.
20. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2011;21:891–96.
21. Arslan MS, Topaloglu O, Ucan B ve ark. Isolated vitamin D deficiency is not associated with nonthyroidal illness syndrome, but with thyroid autoimmunity. *Sci World J* 2015;2:239.
22. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011;8:243–7.
23. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract* 2013;19:479–84.
24. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17:1133–40.
25. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005;81:1287–9.
26. Youshiyuki B, Matsuo T, Yoshio B. Vitamin D receptor gene polymorphism in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2002;11:607–8.
27. Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. The association between serum 25OHD3 levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2014;37:473–6.
28. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases. *J Thyroid Res* 2011;12:675–83.
29. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev* 2013;35:75–83
30. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Derg* 2011;42:14–7.



Kinking; A Rare Complication of Sleeve Gastrectomy

Sleeve Gastrektominin Nadir Tanımlanan Bir Komplikasyonu; Kinkleşme

Mutlu Ünver¹, Türker Karabuğa², Şafak Öztürk¹, İsmail Özsan¹, Zafer Önen¹, Ünal Aydın³

¹İzmir Medicalpark Hospital, General Surgery Department; ²İzmir Sada Hospital, General Surgery Department, İzmir;

³Gayrettepe Florence Nightingale Hospital, General Surgery Department, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: Our aim was to emphasize an uncommon complication of sleeve gastrectomy.

Material and Method: Sixty-two morbidly obese patients underwent laparoscopic sleeve gastrectomy. All patients were required to have psychological, routine laboratory examination, upper gastrointestinal endoscopy, pulmonary function studies and a medical evaluation. All patients were preoperatively evaluated by a dietician. The procedure was performed by a standard technique.

Results: A total of 62 patients (43 females, 19 males) underwent laparoscopic sleeve gastrectomy. Four of the 62 patients (1 male, 3 female) were admitted with a complaint of nausea, vomiting and liquid intolerans 7 to 10 days after discharge. Upper gastrointestinal contrast swallow study revealed "Kinking" of the remnant stomach.

Conclusion: Kinking is a complication to be known and rather than management, prevention of this complication must be supplied by further efforts.

Key words: kinking; sleeve gastrectomy; vomiting; complication

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız sleeve gastrektominin nadir görülen bi komplikasyonuna vurguda bulunmaktır.

Materyal ve Metot: Laparoskopik sleeve gastrektomi uygulanan 62 hastanın tamamına; psikiatri konsültasyonu, rutin biyokimya ve endokrinolojik testler, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve pulmoner fonksiyon testleri uygulandı. Standart cerrahi teknik uygulandı.

Bulgular: 62 (43 kadın, 19 erkek) hastamızın tamamına sleeve gastrektomi uygulandı. Hastalarımızdan 4 (1 erkek, 3 kadın)'ü ameliyat sonrası 7. ve 10. günler arasında bulantı, kusma ve sıvı alım intoleransı ile başvurdu. Hastalara uygulanan oral kontrastlı skopi-lerde kinkleşme olduğu saptandı.

Sonuç: Kinkleşme sleeve gastrektomi için bilinmesi gereken bir komplikasyondur. Postoperatif dönemde bu komplikasyonun yönetimi yerine engellemeye çalışılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: kinkleşme; sleeve gastrektomi; kusma; komplikasyon

Introduction

Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), also known as longitudinal or vertical gastrectomy, is a relatively new and effective surgical option for the management of morbid obesity. Laparoscopic sleeve gastrectomy was subsequently found to be effective as a single procedure for the treatment of morbid obesity¹. Although LSG functions as a restrictive procedure, it may also cause early satiety by removing the ghrelin-producing portion of the stomach².

The known complications of this procedure can be divided into two subgroups as acute and chronic complications. Acute complications are bleeding, staple line leak and abscess, chronic complications are stricture, nutritional deficiencies and gastroesophageal reflux disease (GERD).

Here we aimed to emphasize a complication which is avoided to define and based on four of our patients, a literature review was made up.

Material and Method

Between March 2010 and September 2011, sixty-two morbidly obese patients underwent laparoscopic sleeve gastrectomy in our surgical department. The patients' demographic data is given in Table 1. All patients were required to have psychological screening, routine laboratory examination, electrocardiogram, upper gastrointestinal endoscopy, pulmonary function studies and a medical evaluation. All patients were preoperatively evaluated by a dietician and also by related specialties based on their individual needs. All patients were scheduled for sleeve gastrectomy as a primary definitive procedure. Informed consent was provided by all patients and laparoscopic sleeve gastrectomy was performed as described in surgical technique section.

Table 1. Patient demographics

Patients	Female	Male
n (62)	43 (% 69.3)	19 (% 30.7)
Median age: years (range)	39.6 (25–58)	43.3 (27–62)
Median BMI: kg/m ² (range)	44.6 (38–55)	46.9 (41–58)

Surgical technique

the patients are placed in a steep reverse Trendelenburg position with the surgeon standing between the legs, the camera surgeon on the left, and the assistant surgeon to the right of the primary surgeon. The first 10 mm trocar is inserted by camera guided blunt dissection and carbon dioxide pneumoperitoneum is done at a pressure of 15 mmHg. A Nathanson liver retractor (Cook Incorporated, Bloomington, IN, USA) is placed through the epigastric port and the left lateral segment of the liver is elevated. Additional three trocars were positioned in the usual manner. Using a 10-mm LigaSure device (Covidien), the greater curvature of the stomach was mobilized, starting from a point 6 cm proximal to the pylorus, staying close to the wall of the stomach all the way up the greater curvature to the angle of His.

It is important to identify and mobilize the angle of His with exposure of the left crus of the diaphragm to facilitate the complete resection of the fundus. Once the stomach was completely mobilized, a 32-French orogastric tube was inserted orally into the pylorus. This calibrated the size of the gastric sleeve, prevented constriction at the gastroesophageal junction and provided a uniform shape to the entire stomach. Gastric transection was started at a point 6 cm proximal to the pylorus, leaving the antrum and preserving gastric emptying. We staple the greater curvature strictly along the stomach tube using a 60-mm Endo-GIA stapler (Ethicon Endo-Surgery). The starting point is 5–6 cm prepyloric to the point of the angle of His. It is important to inspect the stomach anteriorly and posteriorly to ensure that there is no redundant posterior stomach. Typically, four to five staple-lines are needed. The dissected part of the stomach is withdrawn from the left lateral 15 mm trocar. The possible areas of bleeding are clipped by 10 mm medium size laparoscopic clip. Intraoperative leak test was employed with methylene blue. Closed suction drains were routinely used. An upper gastrointestinal

contrast swallow study with Gastrographin was performed on postoperative day 1 (Fig. 1), and if it was negative, the patient was put on liquid diet. Patients were discharged on postoperative day 3 or 4.

Results

A total of 62 patients (43 female, 19 male) underwent laparoscopic sleeve gastrectomy between March 2011 and September 2012. There were no need for conversion to open surgical procedure. Patients were discharged on postoperative day 3 or 4. There was no perioperative mortality. Four of the 62 patients (1 male, 3 female) were admitted with a complaint of nausea, vomiting and liquid intolerans 7 to 10 days after discharge from hospital. The patients were hospitalized, oral fluid and food intake was stopped and parenteral nutrition was admitted. Upper gastrointestinal contrast swallow study revealed “Kinking” of the remnant stomach (Fig. 2). Kinking can be defined as the organo-axial rotation due to the laxation of the stomach with the greater curvature moving inferior over antrum. Non operative observation were decided and after three days of conservative treatment with fluid resuscitation, a control contrast study was carried out and the passage of the contrast to the duodenum was verified. Oral liquid intake was started and four of the patients were discharged on fourth day of the rehospitalization. A slight intolerans to liquids continued for two or three months but the patients were adapted and no endoscopic or surgical intervention was carried out for this complication.

Discussion

Laparoscopic sleeve gastrectomy was initially described as the first step of a staged procedure for super morbidly obese patients followed by biliopancreatic diversion with duodenal switch or laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB)^{3,4}. It has been reported in many studies as an excellent procedure for weight loss and resolution of comorbidities^{5,6}. Some of the benefits of LSG over other procedures are; because the intestinal passage is still intact after LSG endoscopy of the remaining stomach and access to the duodenum is still possible, the risk of internal hernias is absent. In case of insufficient weight loss, LRYGB or biliopancreatic diversion with duodenal switch can be performed as a second-stage procedure. However, LSG is not free of complications. The most frequent complications are leaking, hemorrhage, abscess,

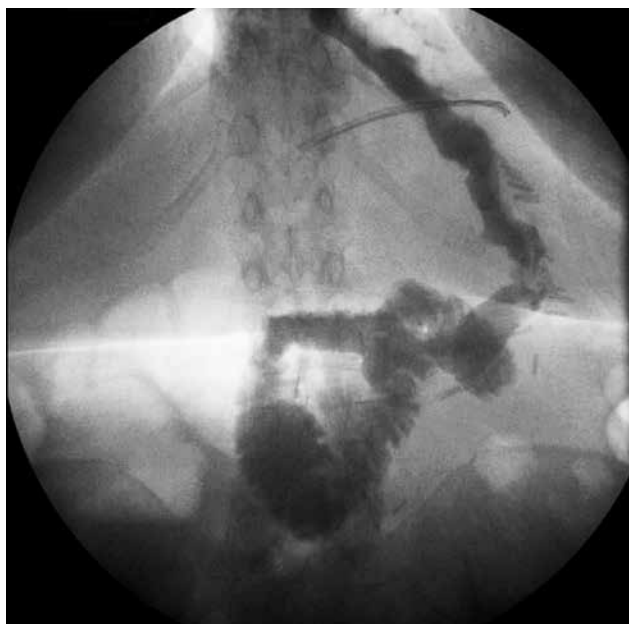


Figure 1. Contrast swallow study on postoperative day 1.



Figure 2. Contrast swallow study demonstrating the 'kinking'.

splenic injury, sleeve stenosis, and GERD. Fridman et al. reported a study consisting 2199 bariatric procedures and 619 of them was LSG. They reported a leak rate of 0.3% and 1.8% of complication or failure related reoperations. Stenosis was found to be the most common reason of reoperation in LSG group. The other complications were hiatal hernia, weight regain and leakage⁷. In a prospective randomized trial⁸, the complication rate was found to be 8.4% among 107 patients of LSG. There was no leak or bleeding but a severe obstruction which required reoperation. Other complications such as dysphagia and GERD was classified as minor complications. Noel et al. proposed a 3 port technique for LSG among 750 consecutive patients. The complication rate was 4.8% overall. The rate of leak was 2.4% in their whole series (18 cases). Hematoma and stricture were the other observed complications. They did not mentioned any minor or different complications such as liquid intolerance, dysphagia vs. in their study⁹. Kueper et al. described the preliminary early results of their study over 16 LSG procedure. Only two patients, one with wound infection and the other with bleeding requiring relaparoscopy, had complications¹⁰.

The most common surgical emergencies after bariatric surgery were reviewed by Companile et al¹¹. The data of this review confirmed that the suture line leakage

rate ranges between 0.7 and 7% depending on the series and the patient characteristics¹². Midgastric stenosis was another complication of LSG with an incidence of 0.7–4% due to calibrating on a too narrow tube or over sewing of the staple line¹³. Postoperative hemorrhage and staple line leakage are reported to be the major and GERD to be minor complication by Mittermair et al.¹⁴. Weiner et al. described the early postoperative complications in a retrospective study consisting of 686 LSG procedure. Complication rate was 7.14% (49/686). The most common complications were reported to be staple line leakage and bleeding. Elevated inflammatory markers, respiratory complications, wound infections, intolerans to oral fluids and trocar site hernia were less common complications. Postoperative dysphagia and fluid intolerance were managed by oral corticosteroid preparations for subsequent follow-up¹⁵. Although there are some uncommon complications reported in the literature. Alharbi described a case of gastrobronchial fistula which occurred in late period after laparoscopic sleeve gastrectomy¹⁶. Del Castillo Dejardin et al. described an unusual case of gastric volvulus after sleeve gastrectomy¹⁷. They mentioned that sleeve gastrectomy leaves the stomach with no fixations along the entire great curvature, which may predispose to volvulus. As this complication were not reported

before they could not recommend any maneuver to fix tubularized stomach. As seen in the literature review the most common severe complications are bleeding, staple line leakage and stricture. Besides that there are various problems observed postoperatively called as minor complications. We especially aimed to emphasize the 'liquid intolerance' symptom. It is usually recognized as a simple symptom but according to our opinion it can be the first sign of 'kinking' and must be verified with a contrast swallow study. It does not life threatening but impairing the quality of life. Knowledge of the type of bariatric procedure performed and the post-surgical anatomical variations of the gastro-intestinal tract is key to the management of patients presenting with postoperative complications. Further efforts and studies are needed to avoid 'kinking' rather than the postoperative management.

References

1. Moon Han S, Kim WW, Oh JH. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at 1 year in morbidly obese Korean patients. *Obes Surg* 2005;15:1469–75.
2. Gumbs AA, Gagner M, Dakin G, Pomp A. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2007;17:962–9.
3. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, Pomp A. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes. Surg* 2003;13:861–4.
4. Lee CM, Cirangle PT, Jossart GH. Vertical gastrectomy for morbid obesity in 216 patients: report of two-year results. *Surg Endosc* 2007;21:1810–16.
5. Trieu HT, Gonzalvo JP, Szomstein S, Rosenthal R. Safety and outcomes of laparoscopic gastric bypass surgery in patients 60 years of age and older. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:383–6.
6. Arias E, Martinez PR, Li VKM, Ka Ming Li V, Szomstein S, Rosenthal RJ. Mid-term follow-up after sleeve gastrectomy as a final approach for morbid obesity. *Obes Surg* 2009;19:544–8.
7. Fridman A, Moon R, Cozacov Y, Ampudia C, Lo Menzo E, Szomstein S, et al. Procedure-Related Morbidity in Bariatric Surgery: A Retrospective Short- and Mid-Term Follow-Up of a Single Institution of the American College of Surgeons Bariatric Surgery Centers of Excellence. *J Am Coll Surg* 2013;217(4):614–20.
8. Peterli R, Borbely Y, Kern B, Gass M, Peters T, Thurnheer M, et al. Early Results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS) A Prospective Randomized Trial Comparing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass. *Annals of Surgery* 2013;258(5):690–5.
9. Noel P, Iannelli A, Sejour E, Schneck AS, Gugenheim J. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: How I Do It. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23(1):14–6.
10. Kueper MA, Kramer KM, Kirschniak A, Konigsrainer A, Pointner R, Granderath FA. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Standardized Technique of a Potential Stand-alone Bariatric Procedure in Morbidly Obese Patients. *World J Surg* 2008;32:1462–65.
11. Campanile FC, Boru CE, Rizzello M, Puziello A, Copaescu C, Cavallaro G, et al. Acute complications after laparoscopic bariatric procedures: update for the general surgeon. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:669–686.
12. Tan JT, Kariyawasam S, Wijeratne T, Chandraratna HS. Diagnosis and management of gastric leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2010;20(4):403–9.
13. Dapri G, Cadière GB, Himpens J. Laparoscopic seromyotomy for long stenosis after sleeve gastrectomy with or without duodenal switch. *Obes Surg* 2009;19(4):495–9.
14. Mittermair R, Sucher R, Perathoner A. Results and complications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today* 2013.
15. Weiner RA, El-Sayes IA, Theodoridou S, Weiner SR, Scheffel O. Early Post-operative Complications: Incidence, Management, and Impact on Length of Hospital Stay. A Retrospective Comparison Between Laparoscopic Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Obes. Surg* 2013.
16. Alharbi SR. Gastrobronchial fistula a rare complication postlaparoscopic sleeve gastrectomy. *Ann Thorac Med* 2013;8(3):179–80.
17. Del Castillo Dejardin, Pereferrer FS, Gonzalez MH, Blasco SB, Vilanova AC. Gastric volvulus after sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Surgery* 2013;123(3):431–3.



Profilaktik Servikal Serklaj Başarısını Etkileyen Faktörler

Factors Affecting Prophylactic Cervical Cerclage Success

Hasan Çılgın

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: We aimed to determine the factors affecting the success of prophylactic cerclage the role of which is controversial in preventing preterm labor in singleton pregnant women.

Material and Method: In this study main criterion of which for the failure of cerclage was early preterm delivery before the 32 week cases with prophylactic cerclage in one center were examined retrospectively. As an indication for prophylactic cerclage, patients with two or more late miscarriage history or in patients with story of early preterm delivery while the ultrasound scan of the cervix was shorter than 25 mm in the current pregnancy. Age, BMI, uterine intervention story, miscarriage story in second trimester, history of the conization, positive vaginal culture before cerclage, gestational week during cerclage, CRP levels one week after cerclage and changes in cervical length in ultrasonography two weeks after cerclage were tested. Descriptive statistics and binary logistic regression analyzes were performed.

Results: Cervical cerclage was applied to 152 women between 2011 and 2018. 54 singleton pregnancies whose clinical follow-up was regular, McDonald's prophylactic cerclage was administered and thus meet the study criteria were included in the study. The multivariate analyzes in our study showed that following factors were independent prognostic factors for the failure of cerclage; history of cerclage in previous pregnancy [OR=2.124 (1.846–4.111) p=0.016], administration of cerclage after the 20th gestational week [OR=1.126 (1.020–1.232) p=0.04] and the uterus instrumentation story [OR=1.342 (1.214, 7.873) p=0.015].

Conclusion: This study showed that past uterine interventions, presence of cerclage anamnesis and intervention after 20 weeks of gestation were independent risk factors for cerclage success. Uterine instrumentation has significant clinical consequences therefore, women who are considered for surgical curettage should be informed about potential risks and medical management or cervical ripening should be considered.

Key words: cervical insufficiency; early preterm birth; profilactic cerclage; uterine instrumentation

ÖZET

Amaç: Preterm doğumu önlemedeki rolü tartışmalı olan profilaktik serklajın tekil gebe kadınlardaki başarısını etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Serklaj başarısızlığının ana ölçütü 32 haftadan önce erken preterm doğum olan bu çalışmada tek merkezde profilaktik servikal serklaj uygulanan vakalar retrospektif olarak incelendi. Profilaktik serklaj için endikasyon olarak, ya önceki gebelikte iki ya da daha fazla geç düşük öyküsü ya da erken preterm doğum öyküsü olan hastalarda mevcut gebeliğinde transvajinal ultrasonda serviksin 25 mm kısa olması kriterleri arandı. Başarıyı öngören faktörler olarak yaş, vücut kitle indeksi, uterin müdahale öyküsü, ikinci trimestirdaki düşük hikayesi, geçirilmiş konizasyon, serklaj öncesi pozitif vajinal kültür, serklajın yapıldığı gebelik haftası, serklajdan bir hafta sonraki C-reaktif protein düzeyleri ve transvajinal ultrasonografi ile serklajdan iki hafta sonraki servikal uzunluktaki değişiklikler test edildi. Tanımlayıcı istatistikler ve ikili lojistik regresyon analizleri yapıldı.

Bulgular: 152 kadına 2011 ve 2018 yılları arasında servikal serklaj uygulandı. Klinik takipleri düzenli, McDonald usulü profilaktik serklaj atılan ve böylece çalışma kriterlerini karşılayan 54 tekil gebeliği olan hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda çok değişkenli analizler, serklajın başarısızlığı için önceki gebeliğinde serklaj atılmasının [OR=2,124 (1,846–4,111) p=0,016], serklajın 20. gebelik haftasından sonra atılmasının [OR=1,126 (1,020–1,232) p=0,04] ve uterus enstrümantasyonu hikayesinin [OR=1,342 (1,214, 7,873) p=0,015] bağımsız öngörücüsü faktörler olduğunu gösterdi. Profilaktik serklaj uygulanan hastaların 33 ü (%61) 32 haftadan sonra doğurdu.

Sonuç: Bu çalışma geçirilmiş uterin müdahalelerin, serklaj öykünün varlığının ve 20 gebelik haftasından sonra yapılan uygulamanın profilaktik serklaj başarısında bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterdi. Uterin enstrümantasyonun özellikle düşük/düşük yönetiminde göz önünde bulundurulması durumunda doğurganlık çağındaki kadınlar için anlamlı klinik sonuçları vardır. Dolayısıyla cerrahi tahliye düşünülen kadınlar potansiyel riskler hakkında bilgilendirilmeli ve tıbbi yönetim veya servikal olgunlaştırma düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: servikal yetmezlik; profilaktik serklaj; erken preterm doğum; uterus enstrümantasyonu

Hasan Çılgın, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, Tel. 05332279980 Email. munzurluhasan@yahoo.com
Geliş Tarihi: 26.03.2018 • Kabul Tarihi: 30.05.2018

Giriş

Günümüzde dünya çapında değişen sıklıkta görülen servikal yetmezlik; ağrısız servikal kısılma ve dilatasyonu takiben ikinci trimesterde tekrarlayan gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. İlk olarak Shirodkar tarafından 1955'te tanımlanan servikal serklaj, obstetrik pratikte yeni olmamakla birlikte, kullanımıyla ilgili birçok klinik soru belirsizliğini korumakta ve bu uygulamayı açıklamaya yönelik çalışmalar tıp literatüründe devam etmektedir¹. Prospektif randomize çalışmaların planlanmasındaki zorluklar, yetersiz örneklem büyüklükleri ve vaka serilerinin olmaması nedeniyle servikal serklajın etkinliği tartışılmaktadır. Uluslararası literatür, bu tedavi seçeneğinin sadece belirli endikasyonlarda kullanılmasını önermektedir²⁻³.

Hastanın iki veya daha fazla geç düşük veya erken preterm doğum öyküsü ve önceki gebeliğinde preterm doğumu olan kadınlarda ise transvajinal ultrasonografide serviksin kısa olması profilaktik serklaj endikasyonlarını, fizik muayenede gözle görülebilir şişkin zarlarla birlikte servikal dilatasyon ise acil serklaj endikasyonlarını içerir⁴⁻⁵.

Serum C-reaktif protein düzeyleri ve serklaj sonrası ultrasonografik servikal uzunluk, profilaktik serklajın başarısının belirleyicileri olarak tanımlanmasına rağmen, profilaktik serklaj başarısını öngörme ile ilgili objektif veriler hala azdır⁶.

Özellikle erken preterm doğum, kalıcı ve büyüyen bir obstetrik problem ve neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olduğu için servikal serklajın başarısını öngörmeyi belirleyen faktörlere yönelik bilgiler araştırma için önemli bir alan olmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, serklaj sonrası gebelikleri erken preterm doğum açısından değerlendirerek klinik olarak yararlı olabilecek öngörücü bazı faktörlerin serklaj başarısızlığı ile ilişkisini araştırmak ve böylece klinisyenlerin hastalarını daha spesifik olarak seçmesine yardımcı olmaktır.

Materyal ve Metot

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekoloji ve Obstetrik Anabilim Dalı'nda 8 yıllık bir süre boyunca profilaktik serklaj yapılan hastaların değerlendirildiği retrospektif kohort çalışması yapıldı. Gebelikte serklaj geçiren kadınlar, hastane veri tabanı üzerinden tespit edildi ve kayıtlar, analize dahil edilmek üzere retrospektif olarak incelendi. Toplam 152 hastaya 2011 ile 2018 yılları arasında servikal serklaj uygulandığı tespit edildi.

Profilaktik serklaj için endikasyon olarak, ya önceki gebelikte iki ya da daha fazla geç düşük (20 inci gebelik haftasından sonra) öyküsü ya da erken preterm doğum öyküsü olan hastaların mevcut gebeliğinde transvajinal ultrasonografide serviksin 25 mm'den kısa olması kriterleri belirlenmiştir. Servikal uzunluk ölçümleri için yapılan tüm ultrason muayeneleri uluslararası kabul edilen standartlara göre sertifikalı operatörlerce gerçekleştirilmiştir. En az üç ölçümden en kısa olanı elde edilmiş ve analizde kullanılmıştır. Çoğul gebelikler (n=12), acil serklaj uygulanan (n=36), eksik verisi (n=26) olanlar, fetal komplikasyonlar için elektif preterm doğum yaptırılması gerekenler (n=4) ve başka bir bölümde doğuranlar ve bu nedenle takipten kaybolan (n=12) kadınlar çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak çalışmaya sadece profilaktik serklaj yapılan 62 hasta dahil edilmiştir. Hamilelik öncesi laparoskopik serklaj öyküsü olan 2 hasta ve hamilelikte abdominal serklaj uygulanan 6 hasta çalışmadan çıkarıldıktan sonra fetal anatomi, gelişim ve kromozomal anomaliler açısından değerlendirilen, servikal yetmezlik açısından anamnezleri alınan, varsa önceki gebeliklerin sonuçları ve önceden herhangi bir cerrahi işlemin uygulanıp uygulanmadığı not edilen, transvajinal yolla serviks uzunluğu ölçülen ve funnelling bulgusunun olup olmadığı kaydedilen ve McDonald yöntemini ile transvajinal serklaj uygulanan 54 hasta analiz için uygun bulunmuştur. Tüm hastalara profilaktik olarak azitromisin 1000 mg verilmiştir. Tüm hastalar için indüksiyon anestezisi altında Mersilene tape ile McDonald tekniği uygulanmıştır. Profilaktik serklaj sonrası tüm hastalara tek doz 100 mg indometasin rektal yolla verilmiştir.

Bu çalışmanın bağımlı değişkeni erken preterm doğum olup doğumun gebeliğin 32. haftasından önce olması erken preterm doğum olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmadaki bağımsız değişkenler ise; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), uterin cerrahi öyküsü, ikinci trimesterdeki düşük hikayesi, geçirilmiş konizasyon, serklaj öncesi pozitif vajinal kültür, serklajın yapıldığı gebelik haftası, serklajdan bir hafta sonraki C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, serklajı takiben 2 hafta içindeki servikal uzunluk değişiklikleri olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel analiz, IBM Microsoft SPSS 22,0 sürümü ile gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ve ikili lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Parametrik ve parametrik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında sırasıyla student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçları tahmin eden faktörleri

belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldı. Tek değişkenli analizde p değeri $\leq 0,2$ olan değişkenler için çok değişkenli modeller gerçekleştirildi. p değerleri $\leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Mevcut çalışma için etik onay (çalışma numarası: 80576354-050-99/50) 01/03/2017 tarihinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya, McDonald usulü profilaktik servikal serklaj uygulanan 7'si invitro fertilizasyon sonucu gebe kalan toplam 54 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 30,4 (min-max=20-38) yıl ve ortalama BMI 27,4 (min-max=22-32) idi. Gebelik sırasında serklajın uygulandığı ortalama gebelik haftası 16 hafta 5 gündü (12 hafta 3 gün ile 24 hafta 6 gün). Çalışmaya dahil edilen 54 kadının otuz dördüne (%63) anamnez endikasyonu ile, yirmisine (%37) ise USG endikasyonu ile serklaj yapılmıştır. İki veya daha fazla abortus hikâyesi olan 34 hastanın 9 'unda servikal serklaj hikayesi ve USG ile serklaj endikasyonu konan 20 hastanın 6 'sında funelling bulgusu vardı. Transvajinal USG' de servikal serklaj öncesi ölçülen ortalama servikal uzunluk 15,4 mm iken serklajdan 2 hafta sonra ortalama servikal uzunluk 19,6 mm olarak ölçülmüştür. Bakteriyel vajinoz dahil servikal kültürü pozitif gelen 13 hasta serklaj öncesinde hastane protokolüne göre tedavi edilmiştir. Kadınlardan dördünde 24'üncü gebelik haftasından önce preterm erken membran rüptürü (EMR) geçirmiştir. Kadınlardan 21'i 32'inci gebelik haftasından önce, 5'i 32 ile 34 gebelik haftaları arasında ve 28'i ise 34'üncü gebelik haftasından sonra doğurdu. Doğum şekline gelince olguların 28'i sezaryen ve 26'sı ise vajinal yoldan doğum yapmıştır (Tablo 1).

Doğum zamanını etkileyen potansiyel prognostik faktörlerin tek değişkenli analizi uterin cerrahi hikayesi (OR 7,20 95 %CI (1,46, 28,80), $p=0,015$), önceki serklaj hikayesinin (OR 2,846 95 %CI (2,411-8,115), $p=0,023$), ve serklajın uygulandığı gestasyonel haftanın (OR 1,242 95 %CI (1,167, 1,405), $p=0,030$), çok değişkenli analiz için uygun olduğunu ortaya konmuştur. Tek değişkenli analizde p değeri $\leq 0,2$ olan değişkenler için çok değişkenli analizler gerçekleştirildiğinde bu üç parametrenin erken preterm doğumu öngörmede bağımsız prognostik faktörler olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Tartışma

Profilaktik serklajı değerlendiren fakat örneklem büyüklükleri küçük olan sadece iki randomize, kontrollü çalışma olduğu için obstetrideki uzun tarihine rağmen, servikal serklajın preterm doğumu önlemedeki rolü tartışmalıdır⁷⁻⁹.

Bu çalışmada servikal yetersizlik olgularında, serklajın uygulanması ile doğum arasındaki latent periyodun; bir önceki gebeliğinde servikal serklaj atılan, daha önce herhangi bir uterin cerrahi müdahale yapılan ve serklajı 20. gebelik haftasından sonra atılan olgularda daha kısa olduğu saptanmıştır. Çalışmamız ayrıca 32 haftadan önce olan erken doğum ile yaş, VKİ, konizasyon hikayesi, pozitif servikal sürüntü, serklaj sonrası CRP değeri, serklajdan iki hafta sonra transvajinal ultrasonografi-deki servikal uzunluk ve ikinci trimester düşük hikayesi arasında anlamlı ilişki olmadığını ortaya çıkarmıştır.

Yapılan bir çalışmada profilaktik serklaj yapılan olgularda serklaj sonrası servikal uzunluğun 32 haftadan önce doğumu öngörebildiğini göstermiştir¹⁰. Aynı çalışmada servikal uzunluğu 25 mm'den kısa olan kadınlarda 32 haftalık gebelikten önce doğum olasılığı anlamlı bulunmuştur (OR 0,4, %95 GA 0,17-0,92 $p=0,021$)¹⁰. Aksine çalışmamızda, profilaktik serklaj sonrası 2 hafta içindeki servikal uzunluk değişiklikleri, doğumdaki gestasyonel hafta ile ilişkili bulunmamıştır. Dolayısı ile sonuçlarımıza göre rutin ultrason serklajdan sonraki ilk 2 haftada klinik değişimin olmadığı durumlarda prediktif değer açısından etkin değildi. Bu bulgumuz Taghavi ve ark.'nın çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir¹¹. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, transvajinal ultrasonla elde edilen serklaj sonrası servikal uzunluğun gestasyonel yaştan kötü bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir¹².

Bulgularımız uterin anomalisi olup müdahale edilen olgular hariç tutulduğunda uterin enstrümantasyonun varlığının serklaj başarısızlığı için belirgin risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz serviksın mekanik dilatasyonunu içeren uterin küretaj öyküsünün, preterm doğum riskinin artmasıyla ilişkili olup olmadığını değerlendirmiştir¹³. Bu metaanaliz, düşüklerde ve gebeliğin sonlandırılması tedavisinde en az bir önceki uterin enstrümantasyon öyküsü olan kadınların 32 haftadan önce preterm doğum riskinin arttığını ortaya koymuştur (OR=1,69. 95 %GA 1,20-2,38)¹³. Benzer şekilde çalışmamız da uterus enstrümantasyonu öyküsünün, 32'nci gebelik haftası öncesi doğum ile ilişkili faktör olduğunu ortaya

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve profilaktik serklaj sonrası gebelik sonuçları

Değişkenler	Ortanca	Dağılım	Ortalama
Yaş (yıl)	31	20–38	30,4
Gravide	3	2–9	4,2
BMI (kg/m ²)	25	22–32	27,4
Parite	1	1–6	2,2
Doğumda gebelik haftası	30,2	18–40	32,4
Serklajdaki gebelik haftası	19,4	12,3–24,6	16,5
USG'de ortalama servikal uzunluk (mm)	Serklaj zamanında, (mm)	17	6–40
	Serklajdan 2 hafta sonra, (mm)	18	7–42
Fetal ağırlık (gr)	2450	370–3450	2140
Serklaj sonrası CRP değeri	3	3–26	4,8
		Sayı (n)	Yüzde (%)
Doğum yöntemi	Sezeryan	28	52
	Vajinal	26	48
Uterus enstrümantasyonu hikayesi		21	39
Konizasyon hikayesi		4	7
II trimesterde düşük hikayesi		9	16
Serklaj Endikasyonu	>2 geç düşük	34	63
	USG <2,5 cm servikal uzunluk + en az 1 önceki düşük/erken preterm doğum	20	37
	Servikal serklaj hikayesi	9	16
	Funnelling olanlar	6	11
Serklaj öncesi pozitif servikal kültür		13	24
Erken membran rüptürü (EMR)		4	7
Doğum zamanı	<32	21	39
	32–34	5	9
	>34	28	52

Tablo 2. Profilaktik serklaj sonrası erken preterm doğum ile ilişkili faktörlerin tek ve çok değişkenli analizi

Erken preterm doğum ile ilişkili faktörler	ERKEN PRETERM DOĞUM			
	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	OR (95 %CI)	p	OR (95 %CI)	p
Yaş	1,14 (0,96–1,35)	0,216		
Vücut kitle indeksi	0,94 (0,86–1,09)	0,60		
Konizasyon hikayesi olanlar (olmaynlara göre)	0,845 (0,12–5,60)	0,86		
Uterus cerrahi hikayesi olanlar (olmaynlara göre)	7,20 (1,46–28,80)	0,015	1,342 (1,214–7,873)	0,016
Serklaj öncesi servikal sürüntü sonucu pozitif olanlar negatif olanlara göre	1,5 (0,33–5,78)	0,74		
İkinci trimester düşük hikayesi olanlar (olmaynlara göre)	1,32 (0,18–8,22)	0,84		
Önceden serklaj hikayesi olanlar (olmaynlara göre)	2,846 (2,411–8,115)	0,023	2,124 (1,846–4,111)	0,026
Serklaj sonrası CPR değeri	0,86 (0,75–1,12)	0,341		
Serklaj sırasındaki gebelik haftası	1,242 (1,167–1,405)	0,030	1,126 (1,020–1,232)	0,04
Serklajdan 2 hafta sonraki servikal uzunluktaki değişiklik (mm)	0,98 (0,92–1,14)	0,186		

koymuştur. İkinci trimesterdeki düşük öyküsü ile ilişkisi olmayan 32'nci gebelik haftası öncesi doğumun endikasyondan ziyade uterus enstrümantasyonu öyküsü olduğunu düşündürmektedir. Bunun olası bir açıklaması, serviksin enstrümantasyonunun yapısal desteği zayıflatması olabilir ki bu da artan bir patojene karşı koruma sağlayan mekanik bariyerin tehlikeye girme ihtimalini artırır.

Özellikle CRP'nin profilaktik serklajın başarısını öngörmede, bir biyobelirteç olarak faydasını değerlendiren bir çalışma, serklaj öncesine göre ve serklaj sonrası CRP'yi 34. haftadan sonra doğum yapanlarda anlamlı olarak düşük bulmuştur (serklaj öncesi CRP, $1,1 \pm 1,0$ vs. $11,4 \pm 6,2$ mg/dL, $p < 0,001$; serklaj sonrası CRP, $0,6 \pm 0,5$ vs. $7,4 \pm 7,2$ mg/dL, $p < 0,001$)¹⁴. Bu çalışmanın aksine çalışmamız serklaj sonrası CRP değerinin erken preterm doğumu öngörmede faydalı olmadığını ortaya koymuştur ($p=0,341$).

Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmamızda serklaj sonrası servikal uzunluktaki artışın diğer çalışmalarla bildirilenden daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Bu çalışma tasarımları ve çalışma popülasyonları arasındaki heterojenlik ile açıklanabilir. Bazı çalışmalarda, serklaj sonrası servikal uzunluk serklajın 72 saatinde ölçülürken, diğerlerinde ise servikal uzunluğun gebelik yaşına göre havuzlanmış ölçümünün yapıldığı görülmüştür¹⁵⁻¹⁷. Yapılan bir çalışmada serklaj ile serviks ölçümü arasındaki süre uzadıkça servikal uzunluktaki artışın daha az olduğunu ortaya koymuşlardır ve bu durumun çalışmamızın bulgularına daha yakın olduğu görülebilir¹⁷. Yine yapılan başka çalışmalarda ultrason endikasyonuna karşı hikayeye dayalı profilaktik serklaj oranları ve serklaj öncesi servikal uzunluklar önemli ölçüde değişmektedir. Örneğin, Song¹⁰ ve arkadaşlarının çalışmasında serklaj öncesi servikal uzunluk 30,2 mm (%95 GA 10,0-52,5) iken, bizim çalışmamızda bu yaklaşık 12 mm daha kısa idi. Servikal uzunluktaki çelişkili ölçüm sonuçları son olarak, klinik başvurudaki varyasyon nedeniyle, çalışmalarda uygulanan cerrahi yöntemlerdeki büyük farklılıklarla açıklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamız, önceki uterusun enstrümantasyonunun, bir önceki gebeliğinde serklaj öyküsünün ve 20. gebelik haftasından sonra serklajın atılmasının profilaktik serklaj sonrası erken premature doğum için bağımsız belirleyici faktörler olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar aynı zamanda hastalara profilaktik servikal serklajın etkinliğinin yanı sıra işlemden sonraki hamileliklerinin yönetiminde de yardımcı olmaktadır.

Ayrıca kadınlara uygun danışmanlık sadece profilaktik endikasyona dayalı serklajın potansiyel faydalarını içermez, fakat aynı zamanda erken doğuma yaklaşırsa perinatal merkeze erken intrauterin transfer avantajları, tokoliz ve antenatal kortikosteroid olanakları sunar.

Kaynaklar

1. Noori M, Helmig RB, Hein M, Steer PJ. Could a cervical occlusion suture be effective at improving perinatal outcome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2007;114:532-536.
2. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:859-866.
3. Ragab A, Mesbah Y. To do or not to do emergency cervical cerclage (a rescue stitch) at 24-28 weeks gestation in addition to progesterone for patients coming early in labor? A prospective randomized trial for efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:1255-1260.
4. Abbott D, To M, Shennan A. Cervical cerclage: a review of current evidence. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:220-223.
5. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S et al. Cerclage for Short Cervix on Ultrasound in Singleton Gestations without Prior Spontaneous Preterm Birth: a Systematic Review and Meta-analysis of Trials using individual patient-level data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2017;50:569-577.
6. Yim HJ, Song JE, Kim JE, Son GH, Lee KY. Preoperative and postoperative serum C-reactive protein levels to predict the outcome of ultrasound-indicated cerclage. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59:97-102.
7. Campbell, S. Prevention of spontaneous preterm birth: universal cervical length assessment and vaginal progesterone in women with a short cervix: time for action! *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018:151-158.
8. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(375): e371-e378.
9. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20-24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013;30:283-288.
10. Song RK, Cha HH, Shin MY, Choi SJ, Oh SY, Kim JH et al. Post-cerclage ultrasonographic cervical length can predict preterm delivery in elective cervical cerclage patients. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59:17-23.
11. Taghavi K, Gasparri M L, Bolla D, Surbek D. Predictors of cerclage failure in patients with singleton pregnancy undergoing prophylactic cervical cerclage. *Archives of Gynecology and Obstetric* 2018;297:347-352.

12. Owen J, Szychowski J. Association between post-randomization sonographic cervical length and birth gestational age in a multicenter trial of ultrasound-indicated cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201: S197.
13. Lemmers M, Verschoor MA, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne JA et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31:34–45.
14. Yim HJ, Song JE, Kim JE, Son GH, Lee KY. Preoperative and postoperative serum C-reactive protein levels to predict the outcome of ultrasound-indicated cerclage. *Obstet Gynecol* 2016;59:97–102.
15. Song RK, Cha HH, Shin MY, Choi SJ, Oh SY, Kim JH et al. Post-cerclage ultrasonographic cervical length can predict preterm delivery in elective cervical cerclage patients. *Obstet Gynecol* 2016;59:17–23.
16. Drassinower D, Vink J, Zork N, Pessel C, Vani K, Brubaker SG et al. Does the rate of cervical shortening after cerclage predict preterm birth? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2233–2239.
17. Dijkstra K, Funai EF, O'Neill L, Rebarber A, Paidas MJ, Young BK. Change in cervical length after cerclage as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:346–350.



Hemodiyaliz Tedavisi Sürdürenlerde “Subjektif Global Değerlendirme” ile Objektif Parametrelerin Karşılaştırılması: Kesitsel Araştırma

Comparison of Subjective Global Assessment with Objective Parameters in Patients Maintaining Hemodialysis Treatment: A Cross-Sectional Study

Halil İbrahim Erdoğan¹, Eray Atalay², Tolga Kasacı¹, Can Öner³

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı; ²Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kars; ³Dr Lütü Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: There are two kinds of nutritional status assessment for patients which maintain hemodialysis treatment. One of them is the objective and the other is the subjective scoring system. In this study, hypoalbuminemia which is suggested as a diagnostic marker for malnutrition by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) is compared with sga scoring system for the patients biodemographic features.

Material and Method: This cross-sectional study was conducted with the datas of 191 patients maintaining hemodialysis treatment in four public hemodialysis centers located in Kars and Ardahan. Patients seperated into two groups according to SGA score and serum albumin levels. The group which dependent variable is SGA is further divided into two according to their nutritional Status which is good and not good (SGA score: 1–14 and 15–49) and the other group which dependent variable is serum albümin is further divided into two as well (serum albümin levels: lower than 3.8 g/dl and higher than 3.8 g/dl). Patients age, duration of hemodialysis, vascular access, diabetes mellitus presence are considered as the independent variables and are compared with dependent variables.

Results: The analysis results of 191 patients datas revealed that, the percentage of patients whose nutritional Status is not fine is 39%, serum albümin levels lower than 3.8 g/dl is 51.3%, womens percentage is 40.8, age 65 and older is 51.3%, duration of hemodialysis gelonger than 5 years is 40.8%, barody mass Index below 23 is 43.5%, Kt/V ratio lower than the target value is 22.5%. There is no significant statistical difference between SGA score and independent variables. The objective parameter serum albümin levels and patients gender, Kt/V ratio, anemisi, serum CRP, vascular access have significant statistical differences.

Conclusion: In hemodialysis patients, objective parameters are more effective markers than SGA in evaluating nutritional status.

Key words: subjective global assessment; hypoalbuminemia in hemodialysis patients; malnutrition

ÖZET

Amaç: Hemodiyaliz tedavisi sürdüren hastaların nutrisyonel durumunun bozulmasının göstergeleri olarak serum albümin düzeyi, günlük protein alımı, kas kitle ölçüm değerlendirmeleri gibi objektif parametrelerin yanısıra ‘Subjektif Global Değerlendirme’(SGD) olarak adlandırılan skorlama ile de değerlendirilmektedir. Bu araştırmada Uluslararası Böbrek Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (ISRNM) tarafından malnütrisyon için tanısai bir kriter olarak önerilen hipoaübünemi ile SGD’ nın hastaya ait biyodemografik özelliklerinin karşılaştırılarak aralarında fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Kesitsel tipte yapılan bu çalışma Kars ve Ardahan da kamuya ait 4 hemodiyaliz merkezinde tedavi sürdüren 191 hastanın verilerinin analizi ile yapılmıştır. Hastalar SGD skoru ve albümin düzeyine göre iki ayrı grup olarak analiz edildi. Bağımlı değişkeni SGD olan grup nutrisyonel durumuna göre iyi olan ve iyi olmayan (SGD skor: 1–14 ve 15–49) olarak ikiye bölünürken, bağımlı değişkeni albümin olan grup (albümin düzeyi: 3,8 g/dl’den düşük ve 3,8 g/dl ve üzeri olarak) ikiye bölündü. Hastanın yaşı, diyaliz süresi, vasküler erişim yolu, vücut kitle indexi, diyaliz yeterliliği, C-reaktif protein düzeyi, hemoglobin düzeyi, diabetes mellitus varlığı gibi özellikleri ise bağımsız değişkenler olarak belirlenerek gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Bu araştırmadaki 191 hastanın sonuçları analiz edildiğinde; nutrisyonel durumu iyi olmayanların oranı %30,9, albümin düzeyi <3,8 g/dl olanlar %51,3, kadınların oranı %40,8, yaşı 65 ve üzeri olanlar %51,3, beş yıldan fazla zamandır hemodiyaliz tedavisi sürdürenlerin oranı %40,8, Vücut kitle indeksi cut-off 23’den aşağı olanların oranı %43,5, hedef Kt/V düzeyinin altında olanların oranı %22,5 idi. SGD skoruna göre değerlendirilen hastaların hiç birinde bağımsız değişkenler ile istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, objektif bir kriter olan serum albümin düzeyi ile hastanın cinsiyeti, Kt/V’si, anemisi ve serum C-reaktif proteini ve vasküler erişim yolu ile istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Sonuç: Hemodiyaliz hastalarının nutrisyonel durumunu değerlendirmede objektif klinik parametreler SGD’dan daha etkili bir belirteçtir.

Anahtar kelimeler: subjektif global değerlendirme; hemodiyaliz hastalarında hipoaübünemi; malnütrisyon

Halil İbrahim Erdoğan, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, Tel. 0532 256 70 80 Email. halil-dr@hotmail.com
Geliş Tarihi: 12.03.2018 • Kabul Tarihi: 26.06.2018

Giriş

Hemodiyaliz tedavisi sürdüren son dönem böbrek yetmezliği hastalarının nutrisyonel durumunda bozulma mortalite için güçlü bir belirteç olan mal-nutrisyon kliniğine yol açmaktadır. Bu durum protein alımının azalması, inflamasyon ve çeşitli diğer komorbid hastalıkların eşlik etmesi ile ortaya çıkmaktadır. ISRNM (International Society of Renal Nutrition and Metabolism) tarafından vücut protein ve yağ kitlesi ile birlikte enerji kaybının eşlik ettiği nutrisyonel bozukluk, 'protein-enerji kaybı' olarak tanımlanmaktadır¹.

Hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda nutrisyonel bozukluğun tespiti için çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Bu parametreler serum albümin düzeyi, c reaktif protein veya IL-1, IL-6, TNF- α gibi diğer inflamatuvar belirteçler, vücut kitle indeksi (VKİ), kas kitle kaybı ölçümleri, biyoelektriksel empedans analizi, dual energy X-ray absorptiometrisi (DEXA) ya da antropometrik ölçümlerle yapılabildiği gibi SGD ile de değerlendirilmektedir¹.

SGD ilk olarak opere edilen hastaların değerlendirilmesinde kullanılırken daha sonraları hemodiyaliz hastalarında ve CANUSA (Canada and the United States) çok merkezli çalışmasında periton diyalizi hastalarının nutrisyonel durum ve mortalite araştırmasında kullanıldı²⁻⁵. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarının nutrisyonel durumunun değerlendirilmesinde SGD ile serum albümin düzeyinin hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerleri ile karşılaştırılarak etkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

Kesitsel tipte yapılan çalışmanın evrenini Kars ve Ardahan ilinde kamuya ait 4 hemodiyaliz merkezinde bulunan 207 hasta oluşturmuştur. Araştırmada örneklem seçilmemiş olup, evrenin tümüne ulaşılması hedeflenmiştir. Üç hasta hariç evrenin tümüne ulaşılmıştır. Dışlama kriterlerinden sonra araştırmaya alınan hasta sayısı 191 kişi olarak belirlendi. Araştırmanın verileri etik kurul onayı alındıktan sonra 5-26 Şubat 2018 tarihleri arasında toplanmıştır.

Hemodiyaliz merkezlerinde hastalara low-flux (düşük akışlı) membran kullanılmakta olup, haftada 3 kez 4 saat hemodiyaliz uygulanmaktadır.

Dışlama kriteri: diyaliz tedavisinde iki aydan daha az sürede olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, laboratuvar analizleri için serum örnekleri alındığında

parenteral nutrisyon uygulananlar ve akut bir enfeksiyonu olanlar, aşırı volüm yükü olanlar ve hasta verilerinde eksiklik olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hazırlanan SGD formlarına hastaların aldıkları toplam skorlar kaydedildi. Daha sonra demografik (yaş, cinsiyet), klinik (VKİ, vasküler erişim yolu, diabetes mellitus varlığı, diyalize girdiği süre) ve laboratuvar değerlerini [(serum albümini, diyaliz öncesi Blood Urea Nitrogen (BUN)), Kt/v, hemoglobin değeri, serum c reaktif protein (CRP), fosfor ve (paratiroid hormon) PTH düzeylerine ait verileri elde edildi.

SGD da toplam 7 değerlendirme kriteri vardır. Değerlendirmede hastaların nutrisyonel durumunda hafif veya hiç değişikliği olmayanlara 1-2 puan, orta düzeyde değişikliği olanlara 3-5 puan ve ciddi değişikliği olanlara 6-7 arası puanlar verildi. İlk 4 değerlendirme hastanın sorgulanması ve demografik kayıtlarının incelenmesi ile elde edildi. Bunlar; son 2 hafta-6 ay arasında 0,5-1 kg ya da ağırlığının %5 veya daha fazlası kadar kilo kaybı, diyet alım değişimi, gastrointestinal semptomların varlığı ve fonksiyonel durum değerlendirilmesinden oluşurken, kalan 3 değerlendirme araştırmayı yapan iki hekim tarafından fiziksel ve görsel olarak incelenerek puanlandırıldı. Subkutan yağ doku kaybı, kas zayıflığı ve ödem varlığından oluşan fiziksel muayenede hafif, orta düzeyde ve vücudun çoğu alanlarında olmak üzere değerlendirildikten sonra puanları kaydedilerek toplamda 1-14 arası puan alanlar "SGD skoru iyi" 15-49 arası puan alanlar ise "SGD skoru iyi değil" olarak iki gruba bölündü.

Değişkenler ile ilgili açıklamalar: Diyetisyen görüşmesi: hastalara SGD yapılmadan diyetisyen bulunan merkezlerde diyetisyen ile diyetisyen bulunmayan merkezlerde ise hastaların nutrisyonel durumunu izleyen deneyimli hemodiyaliz hemşiresi ile hastaların genel diyet uyumları değerlendirildi.

Serum örneklerinin alınması: merkezlerde kan örnekleri standart olarak hemodiyaliz öncesi serum fizyolojik veya heparin verilmeden önce, hemodiyaliz sonrası için ise kan pompa hızı 15 saniye boyunca 100 ml/dakikaya düşürüldükten sonra alındı^{6,7}

Serum albümini, hemodiyaliz yeterliliği ve VKİ: ISRNM'ye göre hastaların nutrisyonel durumunun bozulmasının göstergesi olarak bromocresol green yöntemi ile belirlenen albümin cut-off değeri 3,8 g/dl düzeyi hipoalbüminemi olarak alındı¹. Kt/V için (single pool) Daugirdasın ikinci jenerasyon formülü kullanılarak cut-off değeri 1,4 olarak alındı⁷.

VKI ölçümü için hastalar diyaliz sonrasında ayakkabı giymeksizin hafif giysilerle tartılarak vücut ağırlığının (kg) metre cinsinden boy ölçüm değerinin karesine bölünmesi ile cut-off değeri 23 kg/m² alındı¹.

Bağımlı değişkenleri: SGD ve serum albümin düzeyi

Bağımsız değişkenler: hastanın yaşı, cinsiyeti, HD tedavisinde bulunduğu süre, Kt/V, prediyaliz BUN, VKI, diyabet varlığı, CRP, fosfor düzeyi ve PTH gibi parametreler ise bağımsız değişkenler olarak belirlendi.

Araştırmada kullanılan diğer cut-off değerler: CRP için 0,5 mg/dl (normal: 0–0,5), fosfor için: 3,5 mg/dl (normal: 2,5–4,5) alındı⁸. PTH için: üst sınırın 2 katı, 2–9 katı, 9 kattan daha fazla olarak üç gruba bölündü⁹ (normal: 12–88pg/ml). prediyaliz serum BUN 60 mg/dl seviyesi ile bağımlı değişkenler karşılaştırıldı.

İstatiksel değerlendirme: Araştırmanın verileri SPSS Statistics of Windows v.21,0 paket programında analiz edildi. Frekans, yüzde (%) ve bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenler üzerine etkisinin olup olmadığı ise ki kare test ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

Helsinki Deklarasyonuna göre her bir hastadan sözlü onam alınarak çalışma yürütüldü.

Bulgular

Çalışmaya alınan hasta sayısı 204 olup 13 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bikarbonat diyalizi uygulanan hastaların tümü low-flux membran kullanmakta idi. Araştırmaya alınan 191 hastanın sonuçları analiz edildiğinde; SGD skoru iyi olmayanların oranı %30,9, albümin düzeyi <3,8 g/dl olanlar %51,3, kadınların oranı %40,8, yaşı 65 ve üzeri olanlar %51,3, beş yıldan fazla zamandır hemodiyaliz tedavisi sürdürenlerin oranı %40,8, VKI sınır değerinin altında olanların oranı %43,5, Kt/V <1,4 olanların oranı %22,5 idi.

SGD skoruna göre iki gruba bölünen hastaların hiç birinde bağımsız değişkenler ile SGD skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, objektif bir kriter olan serum albümin düzeyi ile hastanın yaşı, cinsiyeti, diyaliz yeterliliği parametresi olan Kt/V, prediyaliz BUN düzeyi, hemodiyaliz erişim yolu, hemoglobin düzeyi ve serum CRP ile istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tablo 1'de hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin SGD ve albümin düzeyi üzerine etkisi sunuldu. Bağımlı değişken olarak SGD alındığında bağımsız değişkenlerin hiç birisinde SGD ile ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Albümin bağımlı değişken alınan grupta ise yapılan ikili karşılaştırmada hastanın yaşı (p=0,025), cinsiyeti (p=0,003), Kt/V'si (p=0,040), BUN değeri (p=0,035), vasküler erişim yolu (p=0,008), hemoglobin düzeyi (p=0,001) ve CRP düzeyi (p=0,002) ile istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tablo 2'de 3,8 g/dl cut-off değerine göre albümin bağımlı değişkeni ile anlamlı fark bulunan bağımsız değişkenlerin binary logistic regresyon analizi sonuçları verilmiştir.

Buna göre malnütrisyondan önemli bir kriteri olan hipotalbüminemi için CRP<0,5 mg/dl referans değerine göre yüksek olanlar 2,4 kere, AVF vasküler erişim yoluna sahip olanlar referans alındığında kalıcı kateter veya yapay grefti olanlar 2,5 kere, Kt/V ≥1,4 olanlar referans alındığında düşük olanlar 3,5 kere, erkekler referans alındığında kadınlarda 2,8 kere, hemoglobin ≥11 g/dl referans alındığında düşük olanlarda 5,4 kere daha fazla prediktif bulundu.

Tartışma

Araştırmada hemodiyaliz hastalarının SGD skoru ile serum albümin düzeyi üzerine etkisi olabilecek hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerleri ile ikili karşılaştırma yapıldı. Bu karşılaştırmada SGD skoru ile bağımsız değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, serum albümin düzeyi ile hastanın yaşı, cinsiyeti, Kt/V, diyaliz öncesi BUN düzeyi, hemodiyaliz erişim yolu, hemoglobin düzeyi ve serum CRP ile istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Genellikle 4 soru ve 3 görsel değerlendirme ile toplamda 7 ayrı skala ile SGD yapılsa da önceki çalışmalarda farklı modifikasyonlar geliştirilerek kullanılmıştır^{1,5,10}.

HD hastalarının klinik ve nutrisyonel durumunun değerlendirilmesi için yapılan bir çok çalışmada SGD'nın sağkalım ile güçlü bir ilişkisi gösterilmişse de malnütrisyondan derecelendirilmesinde altın standart bir yöntem değildir^{3,6,10}. Literatür tarandığında değişik sonuçlar vardır. Çalışmamızın aksine Fiedler ve ark¹¹. çalışmasında SGD objektif analizlerinden daha üstün bulunmuştur

Araştırmada serum CRP düzeyi 0,5 mg/dl den daha yüksek olanlarda hipotalbüminemi için odds ratio 2,4 kat daha fazla bulundu. Hemodiyaliz hastalarında gerek diyaliz işlemi ile gerekse CRP, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler birikerek negatif akut faz reaktanı olan albümin düzeyinin düşmesine yol açarlar. İnflamasyon durumunda hastanın iştahı azalarak

Tablo 1. 191 hastanın biyodemografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin SGD skoru ve albümin düzeyi üzerine etkisi

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken			Bağımlı değişken			Toplam Sayı (%)	
	SGD skoru		P	Albümin (gr/dl)		P		
	1-14 (iyi)	15-49 (iyi değil)		<3,8	≥3,8			
Yaş (yıl)	<65	69 (74,2)	24 (25,8)	0,139	40 (43,0)	53 (57,0)	0,025	93 (48,7)
	≥65	63 (64,3)	35 (35,7)		58 (59,2)	40 (40,8)		98 (51,3)
Cinsiyet	Kadın	57 (73,1)	21 (26,9)	0,324	50 (64,1)	28 (35,9)	0,003	78 (40,8)
	Erkek	75 (66,4)	38 (33,6)		48 (42,5)	65 (57,5)		113 (59,2)
Diyaliz süresi (yıl)	<5	79 (69,9)	34 (30,1)	0,773	57 (50,4)	56 (49,6)	0,773	113 (59,2)
	≥5	53 (67,9)	25 (32,1)		41 (52,6)	37 (47,4)		78 (40,8)
Kt/V	<1,4	32 (74,4)	11 (25,6)	0,392	28 (65,1)	15 (34,9)	0,040	43 (22,5)
	≥1,4	100 (67,6)	48 (32,4)		70 (47,3)	78 (52,7)		148 (77,5)
BUN (diyaliz öncesi)	<60	36 (61,0)	23 (39,0)	0,106	37 (62,7)	22 (37,3)	0,035	59 (30,9)
	≥60	96 (72,7)	36 (27,3)		61 (46,2)	71 (53,8)		132 (69,1)
Vasküler Erişim	AVF	99 (68,8)	45 (31,3)	0,851	66 (45,8)	78 (54,2)	0,008	144 (75,4)
	*kk+yg	33 (70,2)	14 (29,8)		32 (68,1)	15 (31,9)		47 (24,6)
**VKI (kg/m ²)	<23	56 (67,5)	27 (32,5)	0,667	43 (51,8)	40 (48,2)	0,904	83 (43,5)
	≥23	76 (70,4)	32 (29,6)		55 (50,9)	53 (49,1)		108 (56,5)
Diabetes mellitus	Var	38 (65,5)	20 (34,5)	0,478	35 (60,3)	23 (39,7)	0,099	58 (30,4)
	Yok	94 (70,7)	39 (29,3)		63 (47,4)	70 (52,6)		133 (69,6)
Hemoglobin (gr/dl)	<11	70 (65,4)	37 (34,6)	0,213	72 (67,3)	35 (32,7)	0,001	107 (56,0)
	≥11	62 (73,8)	22 (26,2)		26 (31,0)	58 (69,0)		84 (44,0)
CRP (mg/dl)	<0,5	63 (69,2)	28 (30,8)	0,972	36 (39,6)	55 (60,4)	0,002	91 (47,6)
	≥0,5	69 (69,0)	31 (31,0)		62 (62,0)	38 (38,0)		100 (52,4)
Fosfor (mg/dl)	<3,5	12 (54,5)	10 (45,5)	0,116	15 (68,2)	7 (31,8)	0,092	22 (11,5)
	≥3,5	120 (71,0)	49 (29,0)		83 (49,1)	86 (50,9)		169 (88,5)
PTH* (pg/ml)	<176	24 (66,7)	12 (33,3)	0,932	23 (63,9)	13 (36,1)	0,151	36 (18,8)
Üst limit: 88 pg/ml	176-792	86 (69,9)	37 (30,1)		62 (50,4)	61 (49,6)		123 (64,4)
	>792	22 (68,8)	10 (31,3)		13 (40,6)	19 (59,4)		32 (16,8)
Toplam		132 (69,1)	59 (30,9)		98 (51,3)	93 (48,7)		191 (100,0)

*kk, kalıcı kateter; yg, yapay greft.

**VKI, Vücut Kitle İndeksi.

PTH*, seviyeler üst sınır değerinin 2 katı, 2-9 katı ve 9 katı olarak gösterilmiştir.

Tablo 2. Binary lojistik regresyon analizi sonuçları (Backward: LR)

Bağımlı değişken olarak albümin <3,8 g/dL düzeyi							
Bağımsız değişkenler	B	S.E	Wald	Odds Ratio	%95 Confidence Interval (CI)	p	
CRP (mg/dl)	≥0,5	0,866	0,352	6,063	2,4	1,2-4,7	0,014
	<0,5				Referans		
Vasküler erişim	kk+yg	0,916	0,409	5,018	2,5	1,1-5,6	0,025
	AVF				Referans		
Kt/V	<1,4	1,246	0,442	7,967	3,5	1,5-8,3	0,005
	≥1,4				Referans		
Cinsiyet	Kadın	1,019	0,371	7,568	2,8	1,3-5,7	0,006
	Erkek				Referans		
Hemoglobin (gr/dl)	<11	1,690	0,360	22,079	5,4	2,7-10,1	0,001
	≥11				Referans		

AVF, Arteriovenöz fistül; kk, kalıcı kateter; yg, yapay greft

protein alımının düşmesinin yanı sıra negatif anabolik durum oluşmaktadır^{12,13}.

Hemodiyaliz hastalarında vasküler erişim yolu için (arteriovenöz fistül) AVF önerilse de diyabet gibi aterosklerotik zemini olan hastalarda ya da fistül imkanı kalmayan hastalar ile yaşam beklentisi azalan ileri düzeyde yaşlılarda kalıcı kateter veya greft kullanılmaktadır. Ancak kalıcı kateter ya da yapay greft kullanımı inflamasyona ve hipoalbuminemiye neden olarak nutrisyonel kötüleşmeye yol açmaktadır¹⁴.

Araştırmada CRP \geq 0,5 mg/dl düzeyi ile albumin cut-off değeri ile yapılan ikili karşılaştırmada CRP \geq 0,5 mg/dl olanların %32 (32/100)'de kalıcı kateter veya yapay grefte sahip iken CRP $<$ 0,5 mg/dl olanların %16,5'da (15/91) kalıcı kateter veya greft kullanılmakta idi (p=0,013).

Diyaliz yeterliliği için aylık olarak ölçülen Kt/V 1,4 değerinden daha düşük olanlarda albumin cut-off değeri 3,8 g/dl'den düşük olanlarda odds ratio 3,5 kere daha fazla bulundu. SGD skoru açısından ise diyaliz yeterliliği ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Yeterli diyaliz sağlanması sitokinlerde azalma ile hastalarda malnütrisyonu neden olan düşük albumin düzeylerini düzeltmektedir^{12,13,15}.

Cinsiyete göre SGD skorlamasında fark bulunmaz iken albumin bağımlı değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Araştırmada kadınlarda hipoalbuminemi için odds ratio erkeklere göre 2,8 kere daha fazla bulundu. Cinsiyet ile malnütrisyon ilişkisi önceki çalışmalarda incelenmiş ancak farklı sonuçlar bulunmuştur. Naoki ve ark¹⁶'nın yakın zamanlarda yaptığı çalışmada çalışmamızla benzer biçimde kadınlarda daha fazla oranda hipoalbuminemi saptarken, daha önceki çalışmalarda ise aksine sonuçlar bulundu¹⁷.

SGD skoru bağımlı değişkenine göre hastalarda anemi durumu açısından fark yok iken, albuminin bağımlı değişken olarak alındığı grupta anemik olmayanlar referans alındığında anemisi olanlar da hipoalbuminemi için odds ratio 5,4 kere daha fazla idi. Hemodiyaliz tedavisi sürdüren hastalarda malnütrisyon ile anemi ilişkisi başka çalışmalarda da gösterilmiştir¹⁸. Malnütrisyonunda çoğu kez TNF- α , CRP gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı gibi hepcidin ve ferritin düzeyleri de artarak anemiye neden olabilmektedir^{12,13,19,20}.

Bu araştırmada sonuç olarak hemodiyaliz hastalarının nutrisyonel durumunu değerlendirmede objektif klinik parametrelerin SGD'dan daha etkili bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz.

Kaynaklar

1. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(4):391–98.
2. Fiedler R, Jehle PM, Osten B, Dorligschaw O, Girndt M. Clinical nutrition scores are superior for the prognosis of haemodialysis patients compared to lab markers and bioelectrical impedance. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;24:3812–17.
3. Cooper BA, Bartlett LH, Aslani A, Allen BJ, Ibels LS, Pollock CA. Validity of subjective global assessment as a nutritional marker in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;40(1):126–32.
4. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1993;8(10):1094–98.
5. Canada-USA Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(2):198–207.
6. Fouque D, Vennegoor M, Wee PT, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBP guideline on nutrition. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22(2):ii45-ii87.
7. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy:2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):884–930.
8. Kovesdy C, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:999–1007.
9. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney international* 2017;92(1):26–36.
10. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr* 2004;14(4):191–200.
11. Fiedler R, Jehle PM, Osten B, Dorligschaw O, Girndt M. Clinical nutrition scores are superior for the prognosis of haemodialysis patients compared to lab markers and bioelectrical impedance. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;24:3812–17.
12. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80(2):299–307.
13. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney international* 2002;61(6):2240–49.

14. Goldstein SL, Ikizler TA, Zappitelli M, Silverstein DM, Ayus JC. Non-infected hemodialysis catheters are associated with increased inflammation compared to arteriovenous fistulas. *Kidney Int* 2009;76(10):1063–69.
15. Fouque D, Pelletier S, Guebre-Egziabher F. Have recommended protein and phosphate intake recently changed in maintenance hemodialysis?. *J Ren Nutr* 2011;21(1):35–38.
16. Kimata N, Karaboyas A, Bieber BA, Pisoni RL, Morgenstern H, Gillespie BW, et al. Gender, low Kt/V, and mortality in Japanese hemodialysis patients: opportunities for improvement through modifiable practices. *Hemodial Int* 2014;18(3):596–606.
17. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney international* 1998;53(3):773–82.
18. Kadiri MEMB, Nechba RB, Oualim Z. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(4):695–704.
19. Stoian I, Manolescu B, Atanasiu V, Lupescu O, Buşu C. IL-6-STAT-3-hepcidin: linking inflammation to the iron metabolism. *Rom J Intern Med* 2007;45(3):305–09.
20. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19(1):141–49.



Laktat Seviyesinin Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastalarda Prognostik Amaçlı Kullanımı

Prognostic Usage of Lactate Levels in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding

İbrahim Can Ayık¹, Vermir Değerli², Gökhan Yılmaz³, Emre Sevim⁴

¹Mardin Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Mardin; ²Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir;

³Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri; ⁴Mersin Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Mersin, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Glasgow Blatchford Score (GBS) and Rockall score is the most widely used scoring system for risk classification of patients with upper gastrointestinal bleeding. Lactate levels is not used by any of those scoring systems. Lactate levels is a determinant factor in a variety of conditions including shock, trauma and sepsis. The aim of our study was to investigate prognostic value of serum lactate levels in patients who have GI bleeding.

Material and Method: Patients with the age 18 and older who were diagnosed upper gastrointestinal system bleeding, between May 1, 2015 and May 31, 2016, were enrolled in the study. The age, sex, hemoglobin and lactate values in emergency admission, the need for blood transfusion, chronic disease and GBS values were recorded in the data sheet. We investigated the association between blood transfusion and intensive care with lactate level. SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) program was used to analyze the variables.

Results: 78 patients were included in the study. 27 patients (34.6%) were female and 51 (65.4) were male. The mean age was 67.6±17.75 (min: 22, max: 100). The median lactate levels were 2.2 mmol/L for patients who need blood transfusion and 1.9 mmol/L for patients who didn't need. This difference was not statistically significant (p=0.450). The median lactate levels were 3.9 mmol/L for patients who hospitalized in intensive care and 1.9 mmol/L for patients who did not need intensive care. This difference was statistically significant (p=0.038).

Conclusion: In our study, significant relationship between intensive care hospitalization and lactate levels was found; but between the need for blood transfusion and lactate levels we didn't find a significant relationship.

Key words: lactate; gastrointestinal; bleeding; blood transfusion; intensive care

ÖZET

Amaç: Üst GİS kanamalı hastaların risk sınıflandırılmasında en çok Glasgow Blatchford Skoru (GBS) ve Rockall Skoru kullanılmaktadır.

Bu skorlama sistemlerinin hiçbirinde serum laktat seviyesi kullanılmamaktadır. Laktat seviyesi travma ve sepsis dahil çeşitli şok durumlarında mortalite belirleyicisidir. Çalışmamızın amacı üst GİS kanamalı hastalarda serum laktat seviyesinin prognostik amaçlı kullanımını araştırmaktır.

Materyal ve Metot: 1 Mayıs 2015 ve 31 Mayıs 2016 tarihleri arasında, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması tanısı konmuş 18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, acil servis kabulündeki hemoglobin ve laktat değeri, kan transfüzyon ihtiyacı, kronik hastalıkları ve GBS değerleri veri formuna kaydedildi. Kan transfüzyon ve yoğun bakım ihtiyacı ile laktat düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı. Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 78 hasta dahil edildi. Hastaların 27'si (%34,6) kadın, 51'i (65,4) erkekti. Yaş ortalaması 67,6±17,75 (min: 22, max: 100) olarak saptandı. Kan transfüzyonu yapılan hastaların median laktat değeri 2,2 mmol/L, kan transfüzyonu yapılmayan hastaların median laktat değeri 1,9 mmol/L olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,450). Servise yatan hastaların median laktat değeri 1,9 mmol/L, yoğun bakıma yatan hastaların median laktat değeri 3,9 mmol/L bulundu. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,038).

Sonuç: Üst GİS kanamalı hastalarda yoğun bakım ve servis yatışları ile laktat düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmışken; kan transfüzyonu alan ve almayan hastalar arasında laktat düzeyi açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: laktat; gastrointestinal; kanama; kan transfüzyonu; yoğun bakım

Giriş

Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları, acil serviste sıklıkla karşılaşılan ve ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden gastroenteroloji acillerinden birisidir. Genellikle tüm GİS kanamalarının %85'i üst GİS kaynaklıdır. Her yıl ABD'de yaklaşık 400,000 insan üst GİS kanaması ile hastaneye yatırılmakta ve bu bakımı için 2,5 trilyon dolar harcanmaktadır. Buna rağmen yaklaşık

İbrahim Can Ayık, Mardin Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Mardin, Türkiye, Tel. 0507 786 62 82 Email. gokhanyilmaz36@yahoo.com.tr
Geliş Tarihi: 22.03.2018 • Kabul Tarihi: 05.07.2018

30,000 insan üst GİS sistem kanama nedeniyle ölmektedir. Hastalığa bağlı mortalite oranı %6–12'dir¹.

Üst GİS kanamalı hastaların risk sınıflandırılmasında en çok GBS ve Rockall Skoru kullanılmaktadır (Tablo 1 ve 2). Bu skorlama sistemlerinin hiçbirinde serum laktat seviyesi kullanılmamaktadır.

Tablo 1. Glaskow Blatchfort sınıflaması

Parametre	Puan
Üre (mg/dl)	
<18	0
18–22	2
23–27	3
28–70	4
>70	6
Hemoglobin (erkek, gr/dl)	
>13	0
12–12,9	1
10–11,9	3
<10	6
Hemoglobin (kadın, gr/dl)	
>12	0
10–11,9	1
<10	6
Sistolik kan basıncı (mmhg)	
>110	0
110–100	1
90–99	2
<90	3
Nabız \geq 100 atım/dk	1
Melena ile başvuru	1
Senkop ile başvuru	2
Karaciğer hastalığı	2
Kalp yetmezliği	2

Tablo 2. Rockall skorlaması

	SKOR			
	0	1	2	3
YAŞ	<60	60–79	\geq 80	
ŞOK	Şok Yok Nabız <100 SKB >100 mmHG	Nabız >100 SKB >100 mm HG	SKB <100 mmHG	
KOMORBİDİTE	Komorbid yok		KAH, KY, diğer major komorbidler	Böbrek ve karaciğer yetmezliği, metastatik malignite
ENDOSKOPIK TANI	Mallory-Weiss ya da lezyon görülmemesi	Diğer bütün tanılar	Gastrointestinal malignite	
YENİ KANAMA LEKESİ	Yok ya da sadece siyah noktali		Üst GİS bölgesinde kan, damar görülmesi, kanama, pıhtı	

Laktat, hem venöz hem de arteriyel kandan ölçülebilen kusursuz bir hipoperfüzyon ve global anaerobik metabolizma belirteçidir. Laktat ölçüm oranı birçok kan gazı ölçüm aletinde mevcuttur ve geleneksel vital bulgulardan çok daha iyi bir şok belirteci olarak hizmet eder. Laktat seviyesi travma ve sepsis dahil çeşitli şok durumlarında mortalite belirteçisidir. 4 mmol/dL'den yüksek laktat seviyeleri enfeksiyon için anlamlı semptom ve bulguları olan bir hastada %28 mortalite ile ilişkilidir¹.

Çalışmamızın amacı üst GİS kanamalı hastalarda serum laktat seviyesinin prognostik amaçlı kullanımını araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı, klinik bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 28/05/2016 tarih karar no: 6 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı. Çalışmaya İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde 1 Mayıs 2015–31 Mayıs 2016 tarihleri arasında üst GİS kanaması tanısı almış, 18 yaş ve üstü, acil servis kabulünde kan laktat düzeyi çalışılmış hastalar dahil edildi. Alt GİS kanama tanısı alan hastalar ve acil servis kabulünde laktat seviyesi çalışılmamış ve arşivde yatış dosyaları bulunamayan hastalar çalışmaya alınmadı. GİS kanaması olan ve beraberinde herhangi bir enfeksiyonu olduğu saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, acil servis kabulündeki hemoglobin değeri, laktat değeri, kan transfüzyon ihtiyacı, kronik hastalıkları (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, kronik

böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, diabetes mellitus), GBS veri formuna kaydedildi. Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve değişkenlik katsayıları ile varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken, Mann-Whitney U (Exact) test Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Spearman's rho testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher Exact testi Exact sonuçları kullanılarak test edildi. Kategorik anlamlı risk faktörlerden en önemli risk faktörünün tespiti için odds ratio kullanıldı ve anlamlılıkları güven aralıklarıyla test edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm std. (standart sapma)/ (Maximum-Minimum) ve medyan Range (Maximum-Minimum), kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven aralığında incelenmiş olup $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

1 Mayıs 2015–31 Mayıs 2016 tarihleri arasında üst GİS kanaması tanısı almış 110 hasta tarandı. Acil servis kabulünde laktat düzeyi bakılmayan 18 hasta, tedaviyi

reddettiği için 1 hasta ve arşiv bilgilerine ulaşılamadığı için 13 hasta olmak üzere toplam 32 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 78 hasta dahil edildi. Hastaların 27'si (%34,6) kadın, 51'i (65,4) erkekti. Yaş ortalaması $67,6 \pm 17,75$ (min: 22, max: 100) olarak saptandı.

Hastaların ortalama hemoglobin değerleri 9,15, laktat ortalamaları 1,95 ve GBS değerleri ortalaması 11,5 tespit edildi (Tablo 3).

Hastaların komorbid hastalıkları ile GBS arasında sadece kalp yetmezliği açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0,002$). Ancak diğer komorbid hastalıklar ile GBS arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 4).

Hastaları kan transfüzyonu alıp almamasına göre iki gruba ayırdığımızda; kan transfüzyonu yapılan 31, kan transfüzyonu yapılmayan 47 hasta mevcuttu. Bu iki grubun GBS ve laktat değerlerini karşılaştırdık. Kan transfüzyonu yapılan hastaların median laktat değeri 2,2 mmol/L, kan transfüzyonu yapılmayan hastaların median laktat değeri 1,9 mmol/L olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,450$).

Tablo 3. Hastaların hemoglobin, laktat ve Glasgow Blatchford skor ortalamaları

	Ortalama (min-max)
Hemoglobin (mg/dL)	9,15 (2,7–14,9)
Laktat (mmol/L)	1,95 (0,7–21)
Glasgow Blatchford Skoru	11,5 (4–19)

Tablo 4. Hastaların komorbid hastalıkları ile GBS arasındaki ilişki

		n (%)	Glasgow Blatchford Kanama Skoru			p
			Median	Maximum	Minimum	
Hipertansiyon	Yok	46 (59,0)	12,0	19,0	5,0	0,383
	Var	32 (41,0)	13,0	19,0	4,0	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	Yok	70 (89,7)	12,0	19,0	4,0	0,952
	Var	8 (10,3)	13,0	14,0	6,0	
Karaciğer Yetmezliği	Yok	73 (93,6)	12,0	19,0	4,0	0,489
	Var	5 (6,4)	13,0	19,0	9,0	
Serebrovasküler Olay	Yok	72 (92,3)	12,0	19,0	4,0	0,753
	Var	6 (7,7)	13,0	14,0	5,0	
Kronik Böbrek Yetmezliği	Yok	72 (92,3)	12,5	19,0	4,0	0,687
	Var	6 (7,7)	12,5	16,0	8,0	
Konjestif Kalp Yetmezliği	Yok	68 (87,2)	12,0	19,0	4,0	0,002
	Var	10 (12,8)	15,0	19,0	9,0	
Koroner Arter Hastalığı	Yok	63 (80,8)	12,0	19,0	4,0	0,144
	Var	15 (19,2)	13,0	19,0	7,0	
Diabetes Mellitus	Yok	64 (82,1)	13,0	19,0	4,0	0,496
	Var	14 (17,9)	11,5	15,0	6,0	

Fakat kan transfüzyonu yapılan grupla yapılmayan grubun GBS değerleri incelendiğinde; kan transfüzyonu yapılanların median GBS değeri 13,0, kan transfüzyonu yapılmayanların median GBS değeri 11,0'di. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$) (Tablo 5).

Hastaları yoğun bakım ve servise yatanlar olarak iki gruba ayırıp bu iki grubun GBS ve laktat değerleri karşılaştırıldığında; servise yatan hastaların median laktat değeri 1,9 mmol/L, yoğun bakıma yatan hastaların median laktat değeri 3,9 mmol/L bulundu. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,038$). Servise yatan hastaların median GBS değeri 12,0, yoğun bakıma yatan hastaların median GBS değeri 13,5 bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,069$) (Tablo 6).

Hastaların kan transfüzyon ihtiyaçları ve klinik sonuçları ile laktat düzeylerine göre değerlendirme yapıldığında; kan transfüzyon ihtiyaçları ile laktat düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak servis ve yoğun bakıma yatan hastaların laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,038$) (Tablo 7).

Tablo 5. Kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayanların Glasgow Blatchford Skor ve laktat değeri açısından karşılaştırılması

	Kan transfüzyonu yapılanlar	Kan transfüzyonu yapılmayanlar	p
Median Laktat Değeri	2,2 mmol/L	1,9 mmol/L	0,450
Median Glasgow Blatchford Skoru	13	11	0,002

Tablo 6. Servise ve yoğun bakıma yatan hastaların Glasgow Blatchford skoru ve laktat değerleri açısından karşılaştırılması

	Yoğun Bakım	Servis	p
Median Laktat Değeri	3,9 mmol/L	1,9 mmol/L	$p=0,038$
Median Glasgow Blatchford Skoru	13,5	12	$p=0,069$

Tablo 7. Hastaların kan transfüzyon ihtiyacı ve klinik sonuçlarına göre laktat seviyeleri

		n (%)	Laktat Seviyesi			p
			Median	Maximum	Minimum	
Kan Transfüzyon İhtiyacı	Yok	47	1,9	21,0	0,8	0,450
	Var	31	2,2	14,4	0,7	
Klinik Sonlanım	Servis	68	1,9	13,8	0,8	0,038
	Yoğunbakım	10	3,9	21,0	0,7	

Mann-Whitney U test (Monte Carlo)

Tartışma

Üst GİS sistem kanaması, acil serviste sıkça karşılaşılan gastroenteroloji acillerinden biridir. Üst GİS kanaması şüphesi olan ya da tanısı konan hastaların kanama ciddiyetini öngörmek için birkaç skorlama sistemi vardır. En sık kullanılan skorlama sistemleri GBS ve Rockall Skoru'dur. Bu skorlama sistemleriyle hastaların erken taburcu edilip edilemeyeceği; kan transfüzyon, acil endoskopi, cerrahi girişim ihtiyacı olup olmadığı ve tekrar kanama, mortalite riski tahmin edilmeye çalışılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda GBS'nin yüksek riskli hastaları ayırt etmede Rockall Skoru'ndan daha sensitif olduğu bulunmuştur²⁻⁵. Buna rağmen GBS'nin spesifitesi düşük tespit edilmiştir³⁻⁵. Bu skorlama sistemlerine göre yatırılan hastaların prognozlarını öngörebilmek için birçok çalışma yapılmıştır.

Literatür bilgisi olarak laktat değerinin yoğun bakım, travma ve sepsis hastalarında mortalite ve morbidite ile ilişkisi olduğunu biliyoruz⁶⁻¹⁰. Çalışmamızda üst GİS kanamalı hastalarda kan laktat değerinin hastaların prognozunu anlamadaki prediktif değerini araştırdık ve çıkan sonuçları literatürdeki çalışmalarla karşılaştırdık.

Shah ve ark.'nın¹ üst GİS kanamalı hastalarla ilgili yaptığı bir çalışmada hastaların ortalama laktat değeri 1,95 mmol/L, yaşayanların 1,9 mmol/L, mortalite ile sonuçlananların 4,6 mmol/L olarak bulunmuş ve laktat seviyesi 4 mmol/L üzeri olan hastaların mortalite risklerinin 6,4 (odds ratio) kat arttığını saptamışlardır. El-Kersh ve ark.'nın¹¹ yaptığı çalışmada yoğun bakıma yatan üst GİS kanamalı hastalar incelenmiş, hayatta kalan hastaların median laktat değeri 2,0 mmol/L, ölümlü sonuçlanan hastaların median laktat seviyesi 8,8 mmol/L olarak bulunmuştur. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yoğun bakıma yatan hastaların ortalama laktat değerini (3,9 mmol/L) servise

yatan hastaların laktat değerinden (1,9 mmol/L) anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Bizim çalışmamız ve literatür de gösteriyor ki üst GİS kanamalı hastalarda laktat seviyesi hastaların yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite risklerini göstermede başarılıdır.

Çalışmamızda servise yatan üst GİS kanamalı hastalar ile yoğun bakıma yatan hastalar arasında GBS açısından anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde bu konuyla ilgili bir bulguya rastlamadık. Shah ve ark.'nın¹ yaptığı çalışmada hematokrit ve nabız sayısının mortalite ile ilişkisi olmadığı ayrıca yüksek laktat seviyesi olan bazı hastaların hematokrit ve nabız sayılarının normal bulunduğu vurgulanmıştır. Dolayısıyla hastaların tek başına GBS ile değerlendirilmesinin yetersiz kaldığı kanaatindeyiz. Literatürde bu nedenle üst GİS kanamalı hastalarda birçok ek skorlama sistemi mevcuttur.

Üst GİS kanamasıyla ilgili yapılan çalışmalarda kan transfüzyonu yapılan hastalar, yüksek riskli sınıfa dahil edilmiştir³⁻⁵. Bu yüzden risk sınıflaması açısından hangi hastaların kan transfüzyon adayı olduğunu tespit etmek önemlidir. Çünkü gereksiz kan transfüzyonlarını engellemek hem maliyetleri düşürecektir; hem de kan transfüzyonuna bağlı komplikasyonları azaltacaktır. Köksal ve ark.'nın¹² yaptığı çalışmada kan transfüzyonu yapılan hastaların ortalama GBS skoru $12,10 \pm 2,65$, kan transfüzyonu yapılmayan hastaların ise $7,66 \pm 4,00$ olarak bulunmuştur. Bu iki grup karşılaştırıldığında kan transfüzyonu yapılan hastaların GBS skorunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kim ve ark.'nın¹³ yayınladığı makalede de GBS değerinin 6'dan yüksek olması kan transfüzyonu gibi bir tıbbi müdahaleyi gerektirebileceğini belirtmiştir. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kan transfüzyonu yapılan hastaların GBS değerini (GBS=13), yapılmayanlara göre (GBS=11) anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Çalışmamızda yoğun bakıma yatan hastaların %50'sine (n=5), servise yatan hastaların %38'ine (n=26) kan transfüzyonu yapıldığını saptadık. Kan transfüzyonu ile GBS arasındaki anlamlı ilişkiyi düşük hemoglobin değerinin GBS'yi yükselten bir parametre olmasına ve hekimlerin düşük hemoglobin değerine sahip olan hastaların genel durumundan bağımsız daha kolay kan transfüzyon kararı almasına bağladık.

Çalışmamızda kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalar ile laktat düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Biz bunu hekimlerin uygun kan

transfüzyon endikasyonu koymamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatürde üst GİS kanamalı hastalarda kan transfüzyonu ve laktat değeri arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir çalışma bulamadık.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak; retrospektif bir çalışma olmasından dolayı yeterli verilere tam olarak ulaşılamaması gösterilebilir. Hastaların morbidite ve mortalite değerlendirmesinin çalışılmaması da bir diğer kısıtlılığımızdır.

Sonuç olarak çalışmamızda, üst GİS kanamalı hastalarda yoğun bakım ve servis yatışları ile laktat düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmışken; kan transfüzyonu alan ve almayan hastalar arasında laktat düzeyi açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konuda prospektif, daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Shah A, Chisolm-Straker M, Alexander A, Ratu M, Dikdan S, Manini AFD. Prognostic use of lactate to predict inpatient mortality in acute gastrointestinal hemorrhage, *Am J Emerg Med* 2014;32:752-755.
2. Ali H, Lang E, Barkan A. Emergency department risk stratification in upper gastrointestinal bleeding. *CJEM* 2012;14(1):45-49.
3. Chen C, Hung M, Chiu T, Chen J, Hsiao C. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *American Journal of Emergency Medicine* 2007;25:774-779.
4. Srirajaskanthan R, Conn R, Bulwer C, et al. The Glasgow Blatchford scoring system enables accurate risk stratification of patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Int J Clin Pract* 2010;64:868-874.
5. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal hemorrhage: multicentre validation of prospective evaluation. *Lancet* 2009;373:42-7.
6. Neville AL, Nemtsev D, Manasrah R, Bricker SD, Putnam BA. Mortality risk stratification in elderly trauma patients based on initial arterial lactate and base deficit levels. *Am Surg* 2011;77:1337-41.
7. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171(2):221-6.
8. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45(5):524-8.

9. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)* 2010;7-6.
10. Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Med* 2007;33(11):1863-5.
11. El-Kersh K, Chaddha U, Sinha RS, Saad M, Guardiola J, Cavallazzi R. Predictive role of admission lactate level in critically ill patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Emerg Med* 2015;49(3):318-325.
12. Köksal O, Ozeren G, Ozdemir F, Armağan E, Aydın S, Ayyıldız T. Prospective validation of the Glasgow Blatchford scoring system in patients with upper gastrointestinal bleeding in the emergency department *Turk J Gastroenterol* 2012;23(5):448-455.
13. Kim, J. Management and Prevention of Upper GI Bleeding. *Gastroenterology and Nutrition Series PSAP-VII*, 2012:7-26.



The Effect of Abdominal Subcutaneous Fat Tissue Thickness in Pelvic Trauma

Abdominal Subkutan Yağ Doku Kalınlığının Pelvik Travma Üzerine Etkisi

Yeliz Aktürk, Serra Özbal Güneş

University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Radiology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Aim: Obesity is a very important health problem throughout the world. The effect of obesity on trauma-related injuries is being investigated in contemporary literature. The weight of the patient is said to increase complications with the severity of trauma. The effect of obesity on pelvic trauma has been investigated in various studies in the literature. However, no similar study investigating the effect of obesity on acetabular fractures and accompanying femoral head fractures has been found.

Our aim in this study is to determine the incidence of accompanying femoral head fractures in adult cases with acetabulum fracture and to investigate whether abdominal subcutaneous fat tissue thickness has an effect on this co-existence.

Material and Method: Pelvic CT scans taken in our hospital due to trauma were retrospectively reevaluated and cases with acetabulum fracture were detected. These cases were divided into two separate groups: those with isolated acetabulum fractures and those with acetabulum-and accompanying femoral head fractures. Abdominal subcutaneous fat tissue thicknesses of all cases were measured via CT scan. It has been investigated whether there is a statistically significant difference between the two groups in terms of subcutaneous fat tissue thickness.

Results: A total of 95 acetabular fractures were detected. In 22 cases (23.2%), femoral head impaction fracture was present in addition to acetabulum fracture. In the remaining 73 cases (76.8%), the femur head was normal. The average abdominal subcutaneous fat tissue thickness was 24.4 (± 9.2) mm in isolated acetabular fracture cases, and 30.4 (± 8) mm in cases with acetabulum and accompanying femoral head fractures. Abdominal subcutaneous fat thickness was significantly higher in patients with femoral head fracture in addition to acetabulum ($p=0.006$).

Conclusion: It's possible to say that abdominal subcutaneous fat accumulation increases the risk of femoral head fracture development by increasing the severity of trauma, thus increasing the morbidity.

Key words: acetabulum; femur fracture; subcutaneous fat

ÖZET

Amaç: Obezite dünya genelinde çok önemli bir sağlık problemidir. Güncel literatürde travmalara bağlı hasara obezitenin etkisi araştırılmaktadır. Hasta kilosunun, travmanın şiddeti ile beraber komplikasyonları artırdığı söylenmektedir. Obez hastalarda travma sonrası ekstremitelere kırıkların daha sık görüldüğü öne sürülmektedir. Literatürde pelvik travmalara obezitenin etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Ancak asetabuler fraktür ve eşlik eden femur başı fraktürlerine obezitenin etkisini araştıran benzer bir çalışma bulunmamıştır.

Bu çalışmada amacımız; asetabulum fraktürü olan erişkin olgularda, eşlik eden femur başı fraktürünün görülme sıklığını belirlemek ve bu birlikteliğe abdominal subkutan yağ doku kalınlığının etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Travma nedeniyle hastanemizde çekilen pelvik tomografiler retrospektif olarak yeniden değerlendirilerek, asetabulum fraktürü olan olgular saptandı. Bu olgular, izole asetabulum fraktürü olanlar ve asetabulum ile femur başı fraktürü birlikte görülenler olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Tüm olguların abdominal subkutan yağ doku kalınlıkları tomografik olarak ölçüldü. İki grup arasında subkutan yağ doku kalınlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Toplam 95 olguda asetabuler fraktür bulundu. Olguların 22'sinde (%23,2) femur başı impaksiyon fraktürü eşlik etmekteydi. Kalan 73 olguda (%76,8) femur başı normaldi. Ortalama abdominal subkutan yağ doku kalınlığı; izole asetabuler fraktür olan olgularda 24,4 ($\pm 9,2$) mm, eşlik eden femur başı fraktürü olan olgularda 30,4 (± 8) mm idi. Abdominal subkutan yağ doku kalınlığı, femur başı ve asetabulum fraktürü birlikte görülen olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı ($p=0,006$).

Sonuç: Asetabulum fraktürüne ek olarak femur başı fraktürü izlenen olgularda abdominal subkutan yağ doku kalınlığı belirgin daha fazla bulunmuştur. Abdominal subkutan yağ birikiminin, travmanın şiddetini artırarak femur başı fraktürü gelişimi riskini, dolayısıyla morbiditeyi arttıran bir risk oluşturduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: asetabulum; femur fraktürü; subkutan yağ

Introduction

The pattern and severity of a post-traumatic injury depend on the complex relationship between biomechanical factors such as the velocity of trauma, the use of decelerators (e.g. seat belts), and the intensity of the

impact. In addition, characteristics such as height and weight of the human body play an important role¹. The effect of body mass on the traumatic injury pattern was assessed through different studies for adults and children. The general conclusion of these studies is that obesity is predisposed to various injury patterns but does not necessarily increase the cumulative severity of the injury²⁻⁵. Some studies, on the contrary, suggest that a high body mass index (BMI) increases the energy dispersed during trauma, thereby increasing the risk of injury and death in severe traumas⁶.

The incidence of hip fractures has increased over the last decades⁷. Although the cause of this increase is not known, it can be explained in part by a more sedentary lifestyle and a change in the weight-bearing parts of the thigh bones⁸. Acetabular fractures have been reported in about 50% of femoral head fractures⁹. Femoral head fractures can lead to severe morbidity and multiple complications such as avascular necrosis, osteoarthritis, peripheral nerve damage, heterotopic bone formation¹⁰. The incidence of femoral head fracture in acetabulum posterior wall fractures is between 18 and 63%. The overall incidence of both femoral head and acetabulum fractures has been reported to be 11% after excluding posterior wall fractures. In acetabular fractures associated with femoral head fractures, hip arthroplasty is more commonly needed¹¹. There are several publications in the literature investigating the coexistence of femur head and acetabular fractures. To our knowledge, however, there is no similar study investigating the effect of obesity on the rate of femoral head fracture accompanying to acetabular fractures.

The purpose of this study is to investigate whether subcutaneous fat tissue thickness has an effect on the rate of femoral head fracture in trauma patients. The study examined whether the frequency of accompanying femoral head fracture changes as the subcutaneous fat tissue thickness increases in cases with acetabular fractures.

Material and Method

Ethics

This study has been approved by the ethics committee. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Study design

Computerized tomography (CT) scans of patients who applied to our hospital due to trauma between



Figure 1. Axial CT image, the measurement was performed as standard, 5 cm lateral to umbilicus (continuous lines), bilaterally, and in millimeters. The arithmetic mean of the values (dashed lines) from the right and left measurements was calculated.

June 2017 and November 2017 were retrospectively reevaluated. Adult cases with acetabular fracture in pelvic CT were included in the study. Abdominal subcutaneous fat tissue thickness of all acetabular fracture cases was measured from axial sections. The measurement was performed as standard, 5 cm lateral to umbilicus, bilaterally, and in millimeters (Figure 1). The arithmetic mean of the values from the right and left measurements was calculated¹².

Among the cases with acetabular fractures, those with accompanying femoral head fractures were noted. Patients were divided into two separate groups: cases with isolated acetabulum fractures and cases with acetabulum-and accompanying femoral head fractures. Statistical analysis was performed to investigate the presence of a difference in abdominal subcutaneous fat tissue thickness between the two groups.

In addition, all acetabular fractures were typologized according to the Judet-Letournel classification and the most common types of fractures were identified. Pediatric cases were excluded from the study.

Imaging parameters

All CT scans were performed using the same 128-slice CT device (Optima CT660, General Electric Healthcare Systems, Milwaukee, USA), at a dose appropriate for the bone structure, with sections of 2.5 mm thickness and according to the standard imaging protocol. Axial, coronal and sagittal images as well

as three dimensions (3D) reconstructed images were evaluated by a radiologist with 10 years of tomography experience in the same workstation.

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences 15.0 (SPSS Inc. ; Chicago, IL, USA). Non-parametric parameters were analyzed using the Mann-Whitney U test. It was confirmed when a binary logical regression analysis was carried out. Data were shown as mean \pm standard deviation or median (min-max), where applicable. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

As a result of pelvic CT scans taken between June 2017 and November 2017, a total of 95 acetabular fractures were detected. The ages of the patients ranged from 18 to 88 (mean: 48.2). 36 of them were female (38%) and 59 were male (62%). All the cases had a motor vehicle trauma. The average abdominal subcutaneous fat tissue thickness of all cases was 25.8 mm.

In 22 cases (23.2%), femoral head impaction fracture was present in addition to acetabulum fracture. The ages of these 22 patients ranged from 37 to 85 (mean: 49.6). 18 of them were male. 12 of femoral head-and acetabulum fractures were on the right side and 10 of them on the left side.

The average abdominal subcutaneous fat tissue thickness was 24.4 (± 9.2) mm in isolated acetabular fracture cases, and 30.4 (± 8) mm in cases with acetabulum and accompanying femoral head fractures. Abdominal subcutaneous fat thickness was significantly higher in patients with femoral head fracture in addition to acetabulum ($p < 0.05$). When two groups were compared for the age there was not any significant difference ($p = 0.56$).

Baseline characteristics of patients with and without femoral head fracture summarized in Table 1.

All acetabular fractures were typologized according to the Judet-Letournel classification (Table 2). The most common types according to this classification were

Table 1. Baseline characteristics of patients with and without femoral head fracture

	Femoral head fracture present (n=22)	Femoral head fracture absent (n=73)
Age (mean \pm SD)	49.6 \pm 18.6	48.2 \pm 21.4
Gender, n (%) (male/female)	18 (81.8%)/4 (18.2%)	45 (61.6%)/28 (38.4%)
Mechanism of injury, n (%)		
Hit a pedestrian	9 (40.9%)	42 (57.5%)
Multiple vehicle collisions	7 (31.8%)	23 (31.5%)
Single-car accidents	6 (27.3%)	8 (11%)

Table 2. The distribution of all acetabular fractures according to the Judet-Letournel classification and location, and accompanying femoral head fracture frequency

Judet-Letournel Classification	Femoral head fracture (+)	Femoral head fracture (-)	Total
	n=22	n=73	n=95
Anterior wall	0	13	13
Anterior column	1	29	30
Posterior column	0	6	6
Posterior wall	4	5	9
Transverse fracture	2	2	4
T shape fracture	2	2	4
Transverse + posterior wall	1	2	3
Posterior column + posterior wall	0	2	2
Anterior column + posterior hemitransverse	3	2	5
Both columns	9	10	19
Acetabular Fracture Locations (%)			
Anterior (45.3%)	1	42	43
Posterior (15.8%)	4	11	15
Complex (38.9%)	17	20	37



Figure 2. Axial CT image of the anterior column fracture (white arrow), one of the most common fracture types, when our cases were evaluated according to the Judet-Letournel classification.



Figure 3. 3D reconstruction image of double column fracture, with break in obturator ring and extension into iliac wing.

fractures in anterior column (31.6%) and both columns (20%). When assessed independently from the subcutaneous fat tissue thickness, the ratio of acetabular fractures accompanied by femoral head fracture was higher in combination types affecting both the anterior and posterior columns and in the types affecting only the posterior column. In the acetabular fracture types affecting the anterior column, the coexistence rate of femoral head fracture was significantly lower and the difference was statistically significant.

Figures 2, 3 and 4 show CT images of the sample cases.



Figure 4. In the axial image passing through the acetabulum level, fracture at the femoral head (open arrow) in addition to the acetabulum fracture.

Discussion

Obesity is a chronic metabolic disease that becomes epidemic and is a major health problem worldwide^{13–15}. Due to its increasing prevalence, it is now accepted as a global pandemic^{16–18}. According to NHANES (United States National Health and Nutrition Examination Survey) data for 2011–2012, more than one third of adults are obese¹⁸. With the worldwide increase in obesity, an important debate has started about whether its effect on skeletal health is destructive or beneficial¹⁹.

Kim et al.'s²⁰ study reported that extremity fractures are significantly higher in obese children compared to non-obese children. Davidson et al.'s²¹ study, on the other hand, revealed that the risk of upper extremity fracture in obese children was 1.7 times higher than in non-obese children. Besides, Pomerantz et al.²² reported a significantly higher risk of lower extremity fracture in obese children. In a study conducted by Backstrom et al.² in 356 pediatric cases, a higher Injury Severity Score (ISS) values were reported in obese pediatric patients with lower extremity long bone fractures compared to non-obese patients. The same study observed more severe injuries and a higher Abbreviated Injury Scale (AIS) in each major body part (head and neck, chest, abdomen and extremities), and revealed that pelvic fractures and spinal column injury were more common in obese patients. Backstrom et al.'s study discovered that the obese patients have a greater need for operation in case of femoral fractures. A similar finding has been reported in Rana et al.'s³ study of 1.314 pediatric trauma cases. It has been suggested that greater need for operation may indicate more severe fracture patterns.

In a study conducted on 149.817 pediatric cases, Witt et al.²³ reported that upper and lower extremity injuries were significantly more frequent, and that head, thorax, abdomen, and spinal injuries are observed less frequently in patients with a higher BMI. Another study conducted by Vaughan et al.²⁴ on 1.012 pediatric cases found that ISS and abdominal AIS were significantly higher in obese patients when compared to non-obese patients. In this study, severe hepatic damage was more common in obese patients, but there was no difference in terms of femoral fracture, costa fracture, pleural injury, and brain damage.

One reason for the more frequent occurrence of extremity fractures in obese children may be their higher exposure to risky situations in terms of trauma. Most of the studies found that bone mineral content was normal or increased in obese children^{20,25}. However, the general opinion is that obese children have a relatively decreased bone mass compared to the bone size and body weight^{20,26}. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) studies have shown that obese children have a relatively low bone area and bone mass compared to their normal weight peers, although they have a higher absolute bone density considering their chronological age²⁶. Increased kinetic energy associated with increased body mass can lead to more severe damage patterns^{1,2}. An increased mass associated with obesity may lead to a higher energy and power dispersion in the lower extremities after trauma²⁷. Larger individuals are at greater risk of injury, as the energy of the impact is directly proportional to mass and speed¹⁵. Furthermore, less or looser use of the seatbelt in obese children can cause more damage in case of motor vehicle accidents^{2,27}.

In adults, on the other hand, the findings differ from the children. According to the studies done on adults, the total body fat mass and the areal bone-mineral densitometry (BMD) measured by DEXA show a positive correlation¹⁹. Low weight or low BMI is a well-known risk factor for fracture development in the adult population. That is, there appears to be a protective effect of high BMI^{20,28,29}. However, our results contradict with this view. According to our study, the increase in subcutaneous fat tissue thickness may have an effect on the development of femoral head fracture accompanied by acetabulum fracture.

A meta-analysis of 60.000 women and men, including twelve prospective community-based cohort studies, showed that total fractures, osteoporotic fractures and hip fractures were inversely related to BMI. In all

fractures, age-related fracture irrespective of BMD was reported to increase with low BMI²⁹.

The study conducted by Arbabi et al.¹ on 189 adult trauma patients revealed that mortality and the severity of lower extremity injuries increased in obese patients. In this study, however, lower ISS and abdominal AIS scores were found in overweight patients. Based on this finding, the authors suggested that increased adipose tissue associated with obesity may cause dispersion of energy during trauma and may provide a protective effect against severe injury, especially in abdominal traumas (cushion effect). Conversely, according to our study, the increase in subcutaneous fat tissue thickness poses a risk for femoral head fracture development. In obese patients, the energy transfer and rate increase directly proportional to body weight at the time of trauma may explain the outcome of our study.

In the extensive community-based study conducted by Joakimsen et al.³⁰, low BMI was suggested to be a risk factor for low-energy fractures in middle-aged women and men. It has been reported that weight-gaining men have decreased hip fracture risk, while women who gain weight are reported to have decreased lower extremity fracture risk. The analyzes conducted in this study revealed that all low-energy fractures in women had a statistically significant relationship with BMI. In men, on the other hand, a similar relationship was identified, albeit not statistically significant. The weak protective effect of weight gain, which is reported by the study of Joakimsen et al., is also compatible with the work of Cummings et al.³¹.

Recent studies suggest that the effect of obesity on bone fractures in adults may be specific to the body part. For example, although obesity appears to be protective for vertebral fractures, it has been reported to increase the risk of humeral fractures as well as ankle fracture frequency and severity^{19,32,33}. However, it is unclear whether this is due to mechanical instability associated with the power increase or due to regional decline in bone mass associated with overweight¹⁹.

BMI can affect fracture risk in different ways³⁰. Body mass correlates positively with bone mass^{30,34}. Even after the addition of the fracture risk measured by BMD, low BMI is a significant risk factor for hip fracture. Although the mechanism is not completely known, muscle weakness, protein or vitamin D deficiency, or reduced protective tissue around the large trochanter may be effective²⁹. Besides, the body mass correlates

with the amount of soft tissue that protects the skeleton structure. This correlation is particularly important for the hip³⁵. Although this finding seems to contradict with our study, our study measured the subcutaneous fat thickness at the level of the anterior abdominal wall, not around the hip. Fat accumulation at the level of the abdomen or obesity may cause trauma-induced concussions or injuries occur with higher energy and with increased damage severity.

The authors suggest that this poor protective effect of weight gain is lost due to increased risk of cardiovascular disease, hypertension and diabetes^{29,30}. Conducted studies also suggest that obesity may be associated with trauma-related mortality¹⁵. In other words, obesity is an independent risk factor for mortality and morbidity related to high-energy trauma³⁶. Decrease in lung volume and compliance is more common in obese patients. Deep vein thrombosis, gastroesophageal reflux and insulin resistance are also more common³⁷. Thus, obesity in trauma patients is reported to lead to increased complications¹⁸. The incidence of pulmonary and renal complications is higher in obese patients³⁶. Obese trauma patients have a greater need for mechanical ventilation and a higher incidence of multiple organ failure, and they spend a longer time in intensive care^{15,18}. Furthermore, some studies have suggested that trauma may exacerbate the side effects related to critical illnesses in obese patients by increasing the persistent inflammatory response¹⁸. Surgical procedures may become difficult and the diagnostic sensitivity of radiological imaging may be reduced due to obesity³⁷. The study conducted by Ryb et al.³⁸ on 1,615 adult patients discovered that reported increased severity of damage in overweight patients. In a study of 382 adult patients, on the other hand, Morris et al.³⁶ have found that the risk of obesity-related complications increases significantly in trauma cases with operative and non-operative pelvic injuries. According to some authors, increased mortality is not due to higher trauma injury, but rather due to the more difficult post-traumatic care in obese patients and other comorbidities associated with obesity¹.

With all these factors in mind, patients should be advised to be normal weight. One should emphasize that leanness is a risk factor for hip fractures rather than focusing on the view that increased body fat content may be protective²⁹.

When evaluated in terms of location and independently from subcutaneous fat tissue thickness, fractures affecting posterior segment of acetabulum were more

frequently accompanied by femoral head fracture and this finding is consistent with the literature.

Study limitations

Only adult cases were included in our study because of the inadequate number of pediatric cases. The small number of patients is also one of the limitations of our study. Furthermore, because the height and weight values of the patients were inaccessible, BMI could not be used as a comparison parameter. Therefore, we investigated the effect of abdominal subcutaneous fat tissue thickness on femoral head fracture rather than obesity, which is defined by increased BMI. Studies in the literature suggest that height increase is positively related to low-energy fractures. Hip fractures are more common in tall people compared to short people (30). BMI also contains the height parameter. The fact that we only used subcutaneous fat tissue thickness as an independent parameter in our study leads to the elimination of the height factor in the studies investigating the relationship between fracture and BMI. In addition to these, the severity, direction, shape of the trauma and the characteristics of the patient other than the subcutaneous fat tissue thickness (age, sex, drug use that may affect BMD, other accompanying clinical conditions such as osteoporosis) were not evaluated in our study and there is a need for studies conducted on a higher number of patients using a higher number of parameters.

The effect of obesity on trauma is multifactorial and varies with age, severity of trauma and localization. Based on our study, one can say that subcutaneous fat accumulation in the abdomen may be a risk factor for complicated hip fractures.

References

1. Arbabi S, Wahl WL, Hemmila MR, Kohoyda-Inglis C, Taheri PA, Wang SC. The Cushion Effect. *J Trauma* 2003;54:1090-3.
2. Backstrom IC, MacLennan PA, Sawyer JR, Creek AT, Rue III LW, Gilbert SR. Pediatric Obesity and Traumatic Lower Extremity Long Bone Fracture Outcomes. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:966-71.
3. Rana AR, Michalsky MP, Teich S, Groner JI, Caniano DA, Schuster DP. Childhood obesity: a risk factor for injuries observed at a level-1 trauma center. *J Pediatr. Surg* 2009;44:1601-5.
4. Brown CV, Neville AL, Salim A, Rhee P, Cologne K, Demetriades D. The impact of obesity on severely injured children and adolescents. *J Pediatr Surg* 2006;41:88-91.

5. Brown CVR, Neville AL, Rhee P, Salim A, Velmahos GC, Demetriades D. The impact of obesity on the outcomes of 1, 153 critically injured blunt trauma patients. *J Trauma* 2005;59:1048–51.
6. Byard RW, Langlois NE. Letter to the editor-Increasing body weight of motorcycle riders. *J Forensic Sci* 2011;56:1661.
7. Riggs BL, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: Insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995;17:505–11.
8. Joakimsen RM, Magnus JH, Fønnebo V. Physical activity and predisposition for hip fractures. a review. *Osteoporos Int* 1997;7:503–13.
9. Chiron P, Lafontan V, Reina N. Fracture—dislocations of the femoral head. *Orthop Trauma Surg Research* 2013;99:53–66.
10. Henle P, Kloen P, Siebenrock KA. Femoral head injuries: which treatment strategy can be recommended? *Injury Int J Care Injured* 2007;38:478–88.
11. Beckmann NM, Chinapuvvula NR, Cai C. Association of femoral head and acetabular fractures on computerized tomography: correlation with the Judet-Letournel classification. *Emerg Radiol* 2017;24:531–9.
12. Kim J, Lim H, Lee SI, Kim YJ. Thickness of Rectus Abdominis Muscle and Abdominal Subcutaneous Fat Tissue in Adult Women: Correlation with Age, Pregnancy, Laparotomy, and Body Mass Index. *Arch Plast Surg* 2012;39:528–33.
13. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res* 2002;10:97–104.
14. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:11–25.
15. Liu HT, Rau CS, Wu SC, Chen YC, Hsu SY, Hsieh HY, et al. Obese motorcycle riders have a different injury pattern and longer hospital length of stay than the normal-weight patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016;24:50.
16. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557–67.
17. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metrics* 2012;10:22.
18. Chuang JF, Rau CS, Kuo PJ, Chen YC, Hsu SY, Hsieh HY, et al. Traumatic injuries among adult obese patients in southern Taiwan: a cross-sectional study based on a trauma registry system. *BMC Public Health* 2016;16:275.
19. Dimitri P, Bishop N, Walsh JS, Eastell R. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: A paradox. *Bone* 2012;50:457–66.
20. Kim SJ, Ahn J, Kim HK, Kim JH. Obese children experience more extremity fractures than nonobese children and are significantly more likely to die from traumatic injuries. *Acta Paediatrica* 2016;105:1152–7.
21. Davidson PL, Goulding A, Chalmers DJ. Biomechanical analysis of arm fracture in obese boys. *J Paediatr Child Health* 2003;39:657–64.
22. Pomerantz WJ, Timm NL, Gittelman MA. Injury patterns in obese versus nonobese children presenting to a pediatric emergency department. *Pediatrics* 2010;125:681–5.
23. Witt CE, Arbabi S, Nathens AB, Vavilala MS, Rivara FP. Obesity in pediatric trauma. *J Pediatr Surg* 2017;52:628–32.
24. Vaughan N, Tweed J, Greenwell C, Notrica DM, Langlais CS, Peter SD, et al. The impact of morbid obesity on solid organ injury in children using the ATOMAC protocol at a pediatric level I trauma center. *J Pediatr Surg* 2017;52:345–8.
25. Hasanoglu A, Bideci A, Cinaz P, Tumer L, Unal S. Bone mineral density in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:307–11.
26. Goulding A, Taylor RW, Jones IE, McAuley KA, Manning PJ, Williams SM. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:627–32.
27. Haricharan RN, Griffin RL, Barnhart DC, Harmon CM, McGwin G. Injury patterns among obese children involved in motor vehicle collisions. *J Pediatr. Surg* 2009;44:1218–22.
28. Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int* 2000;11:265–70.
29. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330–8.
30. Joakimsen RM, Fønnebo V, Magnus JH, Tollan A, Søgaard AJ. The Tromsø Study: Body Height, Body Mass Index and Fractures. *Osteoporos Int* 1998;8:436–42.
31. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767–73.
32. Gnudi S, Sitta E, Lisi L. Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2009;27:479–84.
33. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 2006;17:1065–77.
34. Hla MM, Davis JW, Ross PD, Wasnich RD, Yates AJ, Ravn P, et al. Multicenter study of the influence of fat and lean mass on bone mineral content: evidence for differences in their relative influence at major fracture sites. *Am J Clin Nutr* 1996;64:354–60.
35. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994;271:128–33.
36. Morris BJ, Richards JE, Guillaumondegui OD, Sweeney KR, Mir HR, Obremskey WT, et al. Obesity Increases Early Complications After High-Energy Pelvic and Acetabular Fractures. *Orthopedics* 2015;38:881–7.
37. Neville AL, Brown CV, Weng J, Demetriades D, Velmahos GC. Obesity Is an Independent Risk Factor of Mortality in Severely Injured Blunt Trauma Patients. *Arch Surg* 2004;139:983–7.
38. Ryb GE, Dischinger PC. Injury severity and outcome of overweight and obese patients after vehicular trauma: a crash injury research and engineering network (CIREN) study. *J Trauma* 2008;64:406–11.



Histerektomi Olgularında Adenomyozis İnsidansı

The Incidence of Adenomyosis in Hysterectomy Cases

Yakup Baykuş¹, Rulin Deniz¹, Ebru Çelik Kavak², Hasan Çılgın¹, Haldun Arpacı¹, Nazan Ardiç¹, Ömür Öztürk³

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars; ²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ; ³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ABSTRACT

Aim: To investigate the incidence of adenomyosis in hysterectomy cases.

Material and Method: The incidence of adenomyosis was evaluated in cases who had undergone hysterectomy of any cause between January 2005-December 2015.

Results: In 58% of 205 cases with vaginal hysterectomy the final histopathological evaluation was adenomyosis. The indication for operations of these cases was: pelvic organ prolapsus (n: 117, 57%), endometrial hyperplasia (n: 40, 19.5%), servikal displasies (n: 15, 7.3%), postmenoposal bleeding (n: 11, 5.3%), treatment resistant menometroragia (n: 10, 4.9%), leiomyoma (n: 9, 4.4%), endometrial polip (n: 2, 1%) and mole hidatiform (n: 1, 0.5%). An additional operation was performed together with vaginal hysterectomy in 64.8% (n: 133) of the cases. The additional operations were sistorektosel operation (n: 46, 34.5%), rektosel operation (n: 26, 19.5%), sistosel operation (n: 22 16.5%), sakrospinöz fiksasyon (n: 21, 15.7%) and transobturatuar tape.

Conclusion: Preoperative adenomyosis can be diagnosed more frequently between the ages 40–50 years. Especially in treatment resistant menometroragia cases adenomyosis should be thought in aethiology.

Key words: hysterectomy; adenomyosis; incidence

ÖZET

Amaç: Histerektomi yapılan olgularda adenomyozis insidansının araştırılması.

Materyal ve Metot: Ocak 2005-Aralık 2015 tarihleri arasında değişik nedenlerle vajinal histerektomi yapılan olgularda adenomyozis insidansı araştırıldı.

Bulgular: Vajinal histerektomi yapılan 205 olgunun 58'inde (%28,3) final histopatolojide adenomyozis tespit edildi. Bu olguların operasyon endikasyonları; pelvik organ prolapsusu (n: 117, %57), endometrial hiperplaziler (n: 40, %19,5), servikal displaziler (n: 15, %7,3), postmenopozal kanama (n: 11, %5,3), tedaviye dirençli

menometroraji (n: 10, %4,9), leiomyomlar (n: 9, %4,4), endometriyal polip (n: 2, %1) ve mol hidatiform (n: 1, %0,5) idi. Bu olguların %64,8'ine (n: 133) vajinal histerektomi ile beraber ek operasyon uygulandı. Uygulanan ek operasyonlar; sistorektosel operasyonu (n: 46, %34,5), rektosel operasyonu (n: 26, %19,5), sistosel operasyonu (n: 22 %16,5), sakrospinöz fiksasyon (n: 21, %15,7) ve transobturatuar tape uygulamasıydı.

Sonuç: Preoperatif adenomyozis tanısı, olguların bir bütün halinde değerlendirilmesi halinde özellikle 40–50 yaş grubunda daha sık konulabilir. Özellikle tedaviye dirençli menometroraji olgularında etyolojide adenomyozis olabileceği akıld tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: histerektomi; adenomyozis; insidans

Giriş

Adenomyozis olguları yaklaşık %30'unun asemptomatik olması nedeniyle semptom, tanı ve tedavi açısından klinik jinekolojide yeterince değerlendirilemeyen bir hastalıktır¹. Klasik klinik belirtileri özellikle multipar perimenopozal kadınlarda hipermenore tarzında kanamalar, pelvik ağrı ve giderek büyüyen hassas uterusudur. Tanısı patolojik olarak konulabilmektedir. Adenomyozis sıklığına ilişkin kesin rakamlar bilinmemekle birlikte çeşitli çalışmalarda prevalansının %8,8–61,5 arasında olduğu rapor edilmektedir^{2–4}. İnsidansı %5–70 aralığında bildirilmektedir^{3,4}. Benign jinekolojik nedenlerle yapılan histerektomi materyallerinde sıklığı %20–35 olarak tespit edilmiştir^{5–7}. Tedavisinde semptomlara yönelik medikal tedavi seçeneklerinden levonorgestrel ya da danazol içeren rahim içi araçlar, GnRH agonistleri, aromataz inhibitörleri, oral kontraseptifler ve analjezikler kullanılabilir^{8–11}. Ancak asıl tedavi histerektomidir. Histerektomi sonrası prognoz iyidir.

Çalışmamız benign jinekolojik endikasyonlarla vajinal histerektomi uygulanan olgularda, preoperatif ayırıcı tanılar arasında sıklıkla düşünülmeyen adenomyozisin sıklığının araştırılması amacıyla planlanmıştır.

Yakup Baykuş, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, Tel. 05054019817 Email. dryakup01@hotmail.com
Geliş Tarihi: 11.04. 2016 • Kabul Tarihi: 23.07.2018

Materyal ve Metot

Ocak 2005-Aralık 2015 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi ve Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde değişik endikasyonlarla vajinal histerektomi operasyonu uygulanan 205 olgu retrospektif olarak araştırıldı.

Hasta dosyalarından yaş, gravida, parite, abortus, küretaj, menopoz durumu, primer operasyon endikasyonları ile postoperatif nihai patoloji sonuçları incelenerek adenomyozis varlığı/yokluğu ve uterus ağırlıkları kaydedildi. Dosya incelemelerinde bu bilgilere ulaşılmayan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Sürekli değişkenler; ortalama±standart deviasyon olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve %şeklinde ifade edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 12,0 for Windows paket programı ile yapıldı. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında independent T-Test kullanıldı.

Bulgular

Olguların yaş ortalaması 55,1±11,4, en genç olgu 33, en yaşlı olgu ise 67 yaşlarındaydı. Ortalama gravida sayısı 6,3±3,2, ortalama parite sayısı 5,2±2,5, ortalama abortus sayısı 0,9±1,5 ve ortalama küretaj sayısı 0,2±0,5 idi. Olguların 122'si (%59,5) menopozal dönemde, 83'ü (%40,5) premenopozal dönemeydi. Olguların demografik ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Toplam 205 olgunun operasyon endikasyonları sıklık sırasına göre sırasıyla; %57 pelvik organ prolapsusu (n: 117), %19,5 endometrial hiperplaziler (n: 40), %7,3 servikal displaziler (n: 15), %5,3 postmenopozal kanama (n: 11), %4,9 tedaviye dirençli menometroraji (TDMM) (n: 10), %4,4 leiomyomlar (n: 9), %1 endometrial polip (n: 2) ve %0,5 mol hidatiform (n: 1) idi.

Histerektomi materyalinde adenomyozis tespit edilen olguların (n: 58) operasyon endikasyonlarına göre dağılımında ilk sırayı endometrial hiperplazi nedeniyle opere edilen hastalar (21/58), ikinci sırayı ise pelvik organ prolapsusu tanısıyla opere edilen hastalar (19/58) oluşturmaktaydı.

Operasyon endikasyonlarına eşlik eden adenomyozis olguları değerlendirildiğinde ise ilk sırada TDMM tanısıyla opere edilen olguların %60'ına, ikinci sırada endometrial hiperplazi tanısıyla opere edilen olguların %52,5'ine ve üçüncü sırada postmenopozal kanama tanısıyla opere edilen olguların %45,4'üne adenomyozis eşlik ettiği tespit edildi.

Olguların operasyon endikasyonları ve adenomyozisli olguların dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Adenomyozis saptanan olgular adenomyozis saptanmayan olguların uterus ağırlıklarıyla karşılaştırıldığında; ortalama uterus ağırlıkları adenomyozis grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Olguların ortalama uterus ağırlıkları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Adenomyozis saptanan olguların ortalama küretaj sayıları adenomyozis saptanmayan olguların ortalama küretaj sayıları ile karşılaştırıldığında adenomyozis grubunda istatistiksel olarak daha fazla olduğu belirlendi (p<0,05). Bu iki olgu grubu arasında ortalama gravida, parite ve abortus sayıları açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Olguların ortalama küretaj sayıları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tartışma

Adenomyozis benign bir hastalık olup, benign endometrial glandların myometrial duvara infiltre olması olarak tanımlanır. Kadınların %1 kadarını etkiler ve tipik olarak 4 ile 5. dekatta tanı konur. Kadınlarda sıklık veya non sıklık ciddi pelvik ağrı ve anormal uterin kanamaya neden olabilir. Ultrasonografi ve MRG inceleme ile tanıdan şüphelenilebilir ama tanı sadece histerektomi materyalinin histolojik incelemesiyle doğrulanır¹².

Adenomyozisin görülüş sıklığına ilişkin kesin rakamlar bilinmemektedir. Histerektomi spesimenlerinde en sık rastlanılan uterin patolojilerden biri olup, leiomyom, endometriyal polip ve hiperplazi gibi diğer patolojilerle sık olarak birliktelik gösterir. Benign jinekolojik nedenlerle yapılan histerektomi materyallerinde sıklığı %20–35 olarak bildirilmektedir⁵⁻⁷. Ancak histerektomi materyallerinin adenomyozis açısından değerlendirilmesi durumunda adenomyozis tanısının daha fazla konulma olasılığı yüksektir. Bizim çalışmamızda adenomyozis sıklığı %28,3 olarak bulunmuş olup literatür bilgileriyle uyumluydu.

Çeşitli çalışmalarda yaşın 40–59 arasında olması, parite, abortuslar, küretaj, ve endometrial hiperplazi, anovuluar siklus ile adenomyozis arasındaki ilişki belirtilmiştir¹³⁻¹⁶. Klinik çalışmalar adenomyozisin multipar hastalarda daha sık karşımıza çıktığını göstermektedir^{1,17}. Paradoksik olarak hem multiparite hem de infertilite ile birliktelik göstermektedir^{15,18}. Çalışmamızda olguların yaşları 33 ile 67 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 55,1±11,4). Adenomyozisli olguların

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	Tüm Olgular (n: 205)	Adenomyozisli Olgular (n: 58)
Yaş	55,1±11,4	49,9±8,15
Gravida	6,3±3,2	5,8±2,9
Parite	5,2±2,5	4,4±2,1
Abortus	0,9±1,5	0,9±1,3
Küretaj	0,2±0,5	0,5±1,0
Menopoz (+)	122	23

n, olgu sayısı.

Tablo 2. Olguların operasyon endikasyonları ve adenomyozisli olguların dağılımı

	Operasyon Endikasyonları	Adenomyozisli olguların dağılımı	Operasyon endikasyonlarında adenomyozis sıklığı
Pelvik organ prolapsusu	117 (%57)	19 (%32,7)	%16,2
Endometrial hiperplaziler	40 (%19,5)	21 (%36,2)	%52,5
Servikal displaziler	15 (%7,3)	5 (%8,6)	%33,3
Postmenopozal kanama	11 (%5,3)	5 (%8,6)	%45,4
Tedaviye dirençli menometroraji	10 (%4,9)	6 (%10,3)	%60
Leiomyom	9 (%4,4)	2 (%3,4)	%22,2
Endometrial polip	2 (%1)	0	0
Mol hidatiform	1 (%0,5)	0	0
TOPLAM	205	58	

Tablo 3. Uterus ağırlıkları

	Adenomyozis (-)	Adenomyozis (+)	P değeri
Uterus ağırlığı	116,11±68,97	168,86±12,87	0,001

Tablo 4. Ortalama küretaj sayıları

	Adenomyozis (-)	Adenomyozis (+)	P değeri
Ortalama küretaj sayıları	0,11±0,39	0,53±1,05	0,001

ortalama yaşı ise 49,9±8,15 olarak tespit edildi ve literatür verileriyle uyumluydu. Çalışmamızda adenomyozisli olguların ortalama parite sayısı 4,4±2,1 olarak bulundu. Adenomyozis saptanmayan olgularla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular multipardı ve hiçbir olguda infertilite şikayeti yoktu. Adenomyozisli olguların ortalama küretaj sayısı (0,53±1,05) adenomyozis saptanmayan olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p: 0,001). Bu durum da literatür bilgilerini desteklemektedir.

Adenomyozis uterusu giderek büyüyen bir durumdur. Çalışmamızda adenomyozisli olguların ortalama uterus

ağırlığı (168,86±12,87) adenomyozis saptanmayan olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi (p: 0,001).

Yapılan çalışmalarda adenomyozis ve yüksek östrojen konsantrasyonları arasındaki ilişki kanıtlanmış ve adenomyozisli kadınlarda menstruasyon döneminde artmış östrojen konsantrasyonları saptanmıştır^{15,19}. İlâveten insan adenomyotik dokularında aromataz aktivitesine bağlı olarak rölâtif yüksek östrojen biyosentezi tarif edilmiş ve bu durumun adenomyozisli dokunun büyümesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Bu bulgular ele alındığında östrojenin adenomyozis etyolojinde önemli rol oynadığı görülmektedir.

Leiomyomlar, endometrial hiperplaziler östrojen bağımlı diğer durumlardır. Postmenopozal kanamalarda etyolojide atrofik endometriumdan sonra en sık östrojen bağımlı endometrial hiperplaziler yer alır. Yani bu durumlara adenomyozisin eşlik ettiği düşünülebilir. Gerçekten de çalışmamızda endometrial hiperplazili olguların %52,5'inde ve leiomyomlu olguların %22'sinde adenomyozisin eşlik ettiği tespit edildi.

Adenomyozis anormal uterin kanama sebeplerindedir. Anormal uterin kanamalar organik bir nedene bağlı olabileceği gibi, herhangi bir organik neden olmadan da oluşabilir. Organik bir sebebin yokluğunda disfonksiyonel kanama olarak isimlendirilir. Ancak preoperatif adenomyozis tanısı alanların ancak %48'i postoperatif patoloji tarafından doğrulanmaktadır²⁰. Çalışmamızda disfonksiyonel uterin kanama tanısıyla hormonal tedaviye yanıt vermeyen menometrorajili olguların histerektomi materyallerinin %60'ında organik bir sebep olan adenomyozis tespit edildi. Çalışmamızda her ne kadar infertilite şikayeti olan olgu olmamış olsa da, infertilite şikayeti olan veya fertilitelerini henüz tamamlamamış olan seçilmiş olgularda histerektomi öncesi bu durumun organik bir sebep olan preoperatif tespit edilememiş alta yatan adenomyozise bağlı olabileceği düşünülmelidir.

Bu tip durumlarda tanıda en önemli basamak şüphelenmektir. Pelvik muayenede diffüz olarak büyümüş hassas bir uterusu olan multipar, dismenore tarifleyen bir kadında adenomyozis ilk akla gelen tanılardan olmalıdır²¹. Tanıda görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi ve magnetik rezonans tanıda yardımcı olabilir. Alternatif yöntem olarak diagnostik histeroskopi ile uterin kavitenin değerlendirilmesi önemlidir. Genel anestezi gerektirmemesi, işlemin kısa sürede yapılabilmesi ve direk olarak uterin kavitenin, endoserviksın ve tubal ostiumların gözlenebilmesi ve biopsi alınabilmesi önemli avantajlarındandır. Çalışmamızda olduğu gibi özellikle tedaviye dirençli menometrorajili olguların histeroskopi ile değerlendirilmesi durumunda gereksiz yapılmış cerrahiden kaçınılabileceği veya preoperatif adenomyozis tanısının konulabileceği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda; adenomyozise eşlik eden en sık durumun tedaviye dirençli menometroraji 2. en sık patolojinin ise endometrial hiperplazi olduğu belirlendi. Geçirilmiş küretaj öyküsü ve uterus ağırlığı adenomyozis olgularında istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Preoperatif adenomyozis tanısı, olguların bir bütün halinde değerlendirilmesi

halinde özellikle de 40–50 yaş grubunda daha sık konulabilir. Özellikle tedaviye dirençli menometroraji olgularında etyolojide adenomyozis olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Pernoll ML. Obstetrik ve Jinekoloji El Kitabı. Ayhan A (Çeviren) 10. baskı, Ankara: Palme, 2002:755–67.
2. Hunter WC, Smith LL, Reiner WC. Uterine adenomyosis; incidence, symptoms and pathology in 1856 hysterectomies. *Am J Obstet Gynecol* 1947;53(4):663–8.
3. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112(5):583–93.
4. Israel SL, Woutersz TB. Adenomyosis: a neglected diagnosis. *Obstet. Gynecol* 1959;14(2):168–73.
5. Kavak SB. Histerektomi materyallerinde adenomyozis sıklığının araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14(4):247–9.
6. Kunz G, Beil D, Huppert P, M. Noe S, Kissler G, Leyendecker. Adenomyosis in endometriosis prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005;20(8):2309–16.
7. Serin İS, Özçelik B, Öztürk F, Yılmaz MO, Başbuğ M, Ökten T. Adenomyosis uteri: clinicopathologic analyses of 460 cases. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2002;8(1):34–6.
8. Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999;60(3):173–5.
9. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception* 2009;79(3):189–93.
10. Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, Ando A, Miyasaka M, Yoshida M et al. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril* 2000;74(2):412–3.
11. Lin J, Sun C, Zheng H. Gonadotropin-releasing hormone agonists and laparoscopy in the treatment of adenomyosis and infertility. *Chin Med J* 2000;113(5):442–5.
12. Reinhold C, McCharty S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 1996;199:151–8.
13. Shaikh H, Khan KS. Adenomyosis in pakistani women: four year experience at the Aga Khan University Medical Centre, Karachi. *J Clin Pathol* 1990;43(10):817–9.
14. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod* 1995;10(5):1160–2.

15. Parazzini F, Vercellini P, Panazza LC, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod* 1997;12(6), 1275–9.
16. Emge LA. The elusive adenomyosis of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:1541–63.
17. Azziz R. Adenomyosis in pregnancy. *J. Reprod Med* 1986;31(4):224–7.
18. Matalliotakis IM, Katsikis IK, Panidis DK. Adenomyosis: what is the impact on fertility? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(3):261–4.
19. Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1989;41(11), 1849–50.
20. Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnosis for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(3):283–7.
21. Kim MH. Dysfunctional uterine bleeding. In: Copeland IJ editor. *Textbook of Gynecology* 15t ed. WB Saunders Comp 1993;391–7.



Clinical and Radiological Significance of Transient Brain Lesion in the Corpus Callosum Splenium: 2 Case Reports

Korpus Kallozum Spleniumda Görülen Geçici Beyin Lezyonunun Klinik ve Radyolojik Önemi: 2 Olgu Sunumu

Fettah Eren¹, Gözde Öngün², Şerefür Öztürk²

¹University of Health Sciences, Konya Education and Research Hospital, Neurology; ²Selçuk University Faculty of Medicine, Neurology, Konya, Turkey

ABSTRACT

Although rare, splenium of the corpus callosum (SCC) may be involved in many etiological conditions. Most forms of involvement are permanent and minorities of these are transient. The pathophysiology is intra-myelinic axonal edema related to hyponatremia and local inflammatory cell infiltration. The first case; 34-years-old female patient accepted to our unit with recurrent complex-partial seizures. She had epilepsy for 10 years and carbamazepine using for 4 years. Second case; 22-years-old female patient presented with vomiting, nausea and visual deficiency. Both cases magnetic resonance imaging (MRI) showed focal diffusion limitation in SCC. A comprehensive diagnostic work-up was carried out to account for these clinical and neuro-radiological presentations. 1-month follow up MRI showed resolution of these lesions. Previously, transient limitation of diffusion of SCC has been mostly reported in epileptic patients and treatment with anti-epileptic agents. However, many other conditions may result the appearance of similar clinical states. These patients may have mild form of encephalopathy and the prognosis is generally good. MRI is particularly sensitive in early identification of these lesions. A good understanding of the transient nature of the condition may allow avoidance from unnecessary invasive diagnostic and therapeutic methods.

Key words: corpus callosum; splenium; transient lesion; magnetic resonance imaging

ÖZET

Korpus kallozumun spleniumu (KKS), birçok etiyolojik neden ile nadir de olsa etkilenebilmektedir. Bu tutulumun bir kısmı kalıcı ve az bir kısmı da geçicidir. Patofizyolojisinde hiponatremi ile ilişkili intramiyelitik aksonal ödem ve lokal inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu vardır. Birinci olgu; 34 yaşında kadın hasta, tekrarlayan kompleks parsiyel nöbetler ile başvurdu. Özgeçmişinde, 10 yıldır epilepsi hastalığı ve 4 yıldır karbamazepin kullanımı vardı. İkinci olgu; 22 yaşında kadın hasta bulantı kusma ve görme bozukluğu

şikayetleri ile başvurdu. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'lerinde KKS'de fokal difüzyon kısıtlamaları izlendi. Bu klinik ve nöroradyolojik görünümüne sebep olabilecek diğer tüm faktörler araştırıldı. Bir ay sonraki kranial MRG incelemelerinde bu lezyonların düzelmiş olduğu görüldü. KKS'nda geçici difüzyon kısıtlamaları daha çok epilepsi hastalarında ve anti-epileptik ilaç kullanımlarında bildirilmiştir. Fakat birçok durum benzer görüntüye sebep olabilmektedir. Bu olgularda hafif bir ensefalopati görülebilir ve prognoz genellikle iyidir. MRG bu lezyonların erken dönemde saptanmasında oldukça duyarlıdır. Bu klinik durumun geçici olduğunu bilmek, girişimsel tanı ve tedavi yöntemlerinden kaçınmamızı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: korpus kallozum; splenium; geçici lezyon; manyetik rezonans görüntüleme

Introduction

Transient lesions of the splenium of corpus callosum (SCC) are a rare phenomenon that may occur in a variety of conditions. Morphologically these lesions are located in the middle portion of SCC, are oval shaped, and have a well-demarcated boundary. These lesions are unlikely to enlarge and attain a hemorrhagic character, and follow-up imaging studies generally do not show new occurrence of concomitant lesions. Magnetic resonance imaging (MRI) shows hyper-intensity in T1 and FLAIR sequences, while T2 sequences are hypo-intense. In addition, focal diffusion is restricted in diffusion weighed MRI images. On the other hand, cranial computed tomography (CT) may be unremarkable¹. Cytotoxic edema is the most frequent culprit in the etiopathogenesis of such lesions, and may result from the toxic effects of a variety of drugs, and mainly anti-epileptics. Additionally, systemic, metabolic, or infectious diseases may lead to a similar appearance in conjunction with focal demyelination. Clinically,

Fettah Eren, University of Health Sciences, Konya Education and Research Hospital, Neurology, Konya, Turkey, Tel. 0505 860 41 46 Email. dreren42@hotmail.com
Geliş Tarihi: 23.10.2017 • Kabul Tarihi: 20.07.2018

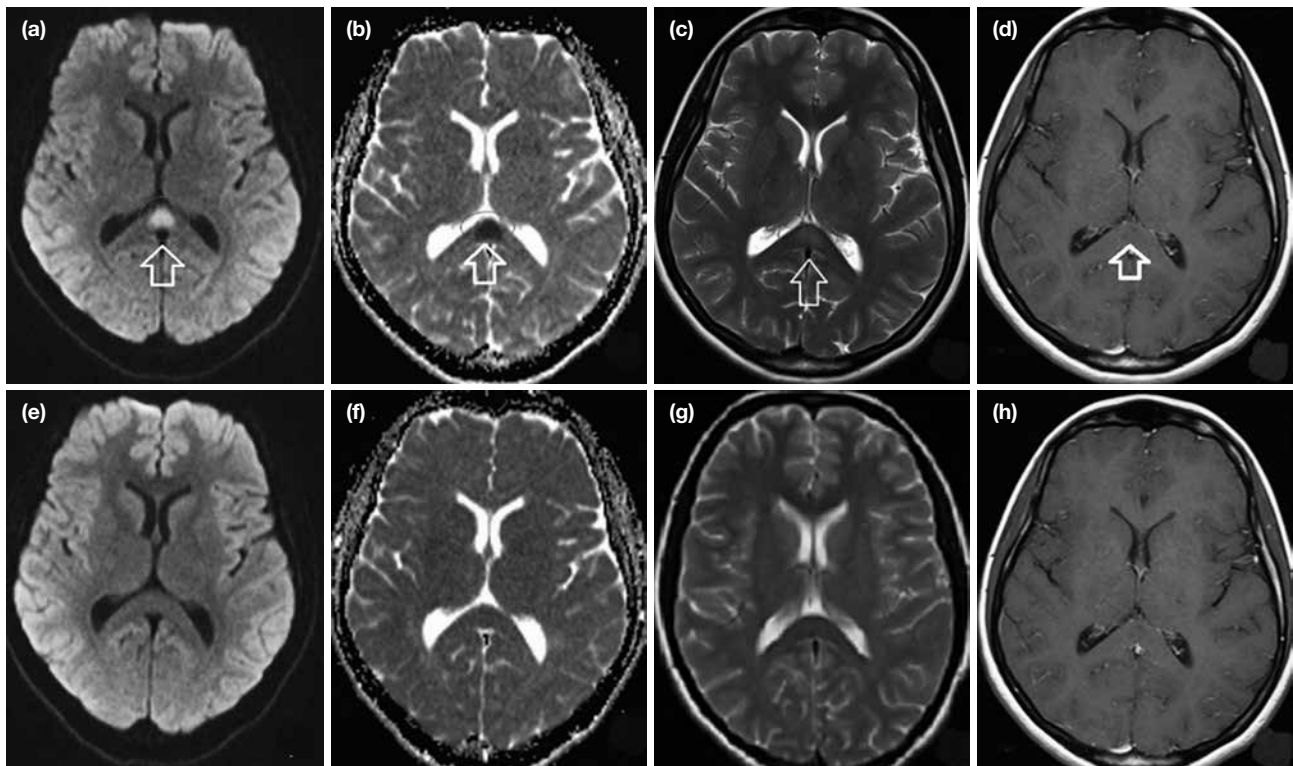


Figure 1. a-h. Magnetic resonance imaging of case 1: Initially (a-d); 10 days later (e-h). Diffusion weighed image (a, e); ADC mapping (b, f); T2 sequence (c, g); T1 sequence+post-contrast (d, h); The lesion in the splenium of corpus callosum resolved after 10 days.

patients may present with encephalopathy with signs of mild impairment of consciousness^{2,3}. However, until now no explanations for the preferential involvement of this anatomical location could be provided. We discussed the radiological characteristics, risk factors, and prognosis of this rare entity in the context of two case reports with clinically different features.

Cases

First patient: A 34-year old female patient presented with recurrent complex-partial seizures. She had a epilepsy for 10 years and carbamazepine history for 4 years at a daily dose of 1200 mg. On average, she reported having two seizure episodes per month that begin in the right or left arm, evolving to a secondarily generalized seizure. She also reported inadequate compliance to anti-epileptic treatment. She was admitted because of increased frequency of seizures (i.e. two episodes per day) to secondarily generalized seizures. In addition, she had received phenytoin infusion at a dose of 18 g/kg over 30 minutes at the emergency room, due to the failure to control the epileptic activity. Diffusion weighed MRI

showed a focal hyper-intense lesion of 12x10 mm within SCC with well-demarcated margins. In apparent diffusion coefficient (ADC) mapping, the corresponding anatomical parts exhibited hypointense character. T2 MRI sequence of the same lesions showed hyper-intensity. No pathological contrast enhancement was found after injection of intravenous contrast medium in T1 MRI sequences (Fig. 1. a-d). Electroencephalography (EEG) was normal. Laboratory tests results were as follows: white blood cell (WBC) 7.81=K/uL (3.5-10.5), hemoglobin=11.2 g/dl (13.5-17.5), platelets (PLT)=22 K/uL (150-450), B12=444 pg/ml (211-911), folic acid=8.62 ng/ml (9-24). Routine biochemistry analyses showed normal. In addition to carbamazepine at a dose of 1200 mg/day, levetiracetam 1000 mg/day was added to the treatment and seizures were adequately controlled. A diffusion weighed MRI after 10 days showed resolution of the lesion in ACD mapping and in T2 sequences, while no difference was found as compared to the image obtained at presentation 10 days ago in T1 sequences after contrast injection (Fig. 1. e-h).

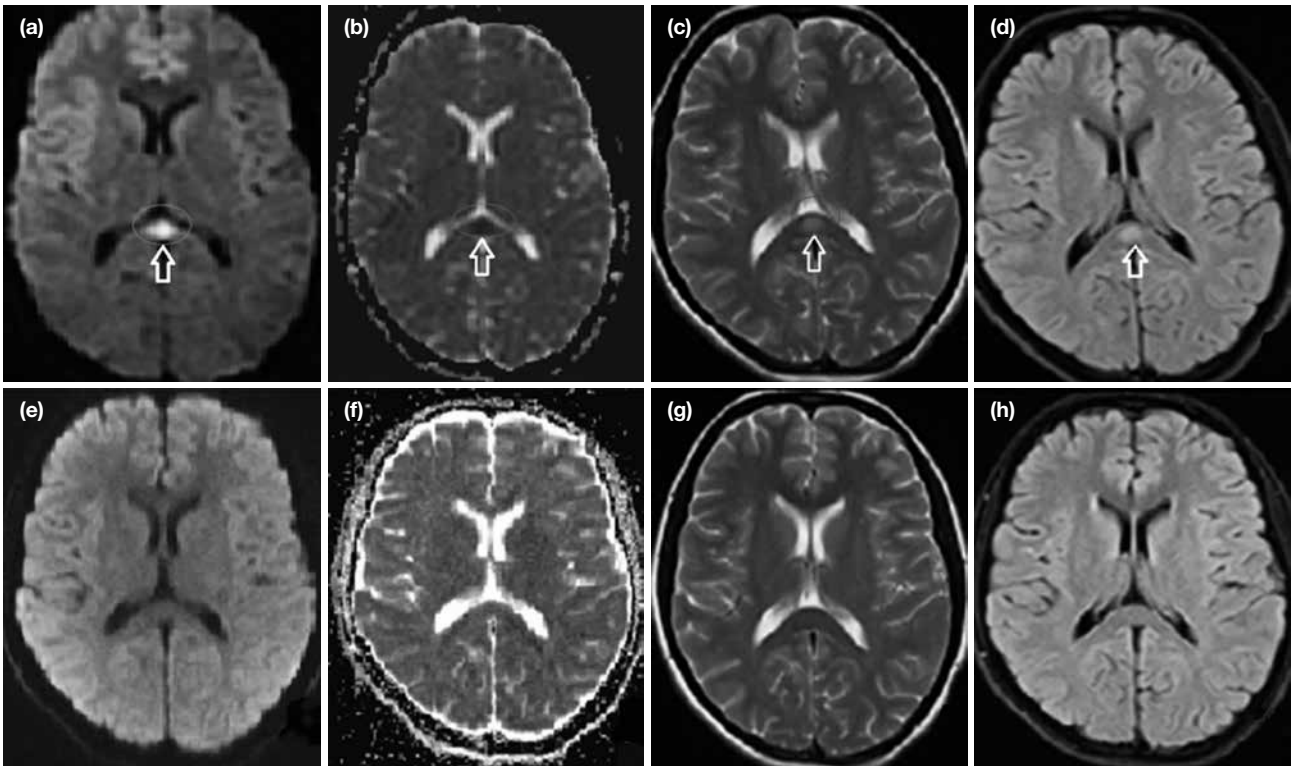


Figure 2. a-h. Magnetic resonance imaging of case 2: Initially (a-d); 10 days later (e-h). Diffusion weighed image (a, e); ADC mapping (b, f); T2 sequence (c, g); FLAIR sequence (d, h); The lesion in the splenium of corpus callosum resolved after 10 days.

Second patient: A 22-year-old female patient presented with vomiting, nausea, and impaired vision. Neurological examination was normal. She had no chronic disease history of medical conditions. Diffusion weighed MRI showed a 9x11 mm focal, hyper-intense lesion with well-defined margins in SCC. ADC mapping showed hypo-intensity in the same lesion. T2 and FLAIR sequences showed focal hyper-intensity as well as the absence of pathological contrast enhancement (Fig. 2. a-d). EEG revealed normal. Laboratory results were as follows: WBC=8.71 K/UI (3.5-10.5), hemoglobin=16.3 g/dl (13.5-17.5), PLT=235 K/UI (150-450), B12=153 pg/ml (211-911), folic acid=18.12 ng/ml (9-24). Routine biochemistry testing showed normal too. Blood, urine, throat, and cerebrospinal fluid (CSF) cultures revealed no microbiological growth. Other test results were as follows: anti CCP=negative, anti ds-DNA=negative, antinuclear antibodies (ANA)=negative, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)=negative, rheumatoid factor (RF)=11.6 mg/L (0-20) and anticardiolipin IGM/IGG=negative. Erythrocyte

sedimentation rate (ESR)=12 m/h (0-20), C-reactive protein (CRP)=5.27 mg/L (0-5), immunoglobulin G=12 g/l (7-16), immunoglobulin M=1.28 g/L (0.4-2.3). CSF protein=33.6 mg/dl (15-85), immunoglobulin G index=0.3 (>0.85) and polymerase chain reaction (PCR)=negative. No oligoclonal bands (OCB) were detected in CSF. Microscopic examination of CSF was acellular. The visual evoked potential (VEP) latencies were normal. After 15 days, T2/FLAIR MRI and diffusion weighed MRI were repeated and showed resolution of the focal SCC lesion (Fig. 2. e-h).

Discussion

Although SCC involvement does not indicate the presence of a specific disorder, certain conditions may be associated with lesions at this anatomical site. Variety of local or systemic infections may affect SCC. Initially the patient may present with non-specific signs and symptoms such as mildly increased body temperature, nausea, vomiting, headache, nasal congestion, and mild mental changes. However, in some patients the clinical presentation may take a

more dramatic form with more severe mental alterations and epileptic seizures^{4,5}.

The reason for the specific involvement of this anatomical site and its pathophysiological mechanisms are yet to be elucidated. Implicated factors include cytotoxic edema, focal inflammatory changes, electrolyte alterations at the cell membrane and focal demyelination due to antiepileptic drugs. Isolated involvement of SCC is not due to a difference between the histopathological characteristics of this region and other parts of the corpus callosum. Vascular theory has been able to partly explain the specific involvement at this site, since SCC is supplied by the vertebrobasilar system, while other parts of the corpus callosum receive their circulation via the carotid system. However, absence of lesions in other areas supplied by the vertebrobasilar system is one shortcoming of the vascular theory^{2,6,7}.

The specific involvement of this site occurs more commonly in certain patients, particularly epileptic patients and those receiving anti-epileptic agents. In such patients, restricted diffusion may be observed in diffusion weighted images, possibly in association with the alterations in fluid-electrolyte balance induced by antiepileptic medications. In particular, carbamazepine may trigger strong diuretic effects via its effects on arginine-vasopressin system^{8,9}. So affecting the cell membrane and causing cytotoxic edema lead to the occurrence of the SCC lesion. As with our first patient, it should be borne in mind that long term use of carbamazepine may be associated with such lesions, especially after frequently recurring seizures. However, the effect of this condition on prognosis and treatment efficacy is not clear. EEG can show slowed brain activity and sharp waves especially in the posterior occipitotemporal portion. Some of the patients may not have any EEG abnormalities^{5,10}. Our first patient manifested recurrent convulsions without EEG wave disturbances. Second patient did not have epilepsy and EEG was normal.

Differential diagnoses in patients with SCC involvement include ischemic cranial disorders, intoxication, Marchiafava-Bignami disease, hydrocephalus, acquired immune deficiency syndrome (AIDS), lymphoma, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), and multiple sclerosis (MS). The high number of differential diagnoses may complicate efforts at elucidating the etiology of the condition¹⁰. When a diagnostic uncertainty exists, as in our second patient, CSF may have to be examined, although there is no consensus

on the timing of CSF examination. Lumbar puncture was made to our patient on 7th day of affected to hospital after results of other tests. When detailed history taking and clinical and electrophysiological findings fail to provide a specific diagnosis, the patient may be followed up with MRI in association with treatment directed at symptoms. When specific diagnoses cannot be established, it may be important to remember the transient nature of this clinical condition to avoid from unnecessary diagnostic and therapeutic interventions.

These cases has been presented in 51. national neurology congress as a poster, in Antalya/Turkey (02.11.2015)

References

1. Bourekas EC, Varakis K, Bruns D, Christoforidis GA, Baujan M, Slone HW, et al. Lesions of the corpus callosum: MR imaging and differential considerations in adults and children. *American Journal of Roentgenology* 2002;179(1):251–57.
2. Marsala SZ, Antichi E, Pistacchi M, Gioulis M, Candeago RM, Montemurro RT, et al. Mild encephalitis with a reversible splenial lesion: A clinical benign condition, often underrecognized-Clinical case and literature review. *Journal of neurosciences in rural practice* 2017;8(2):281.
3. Maeda M, Shiroyama T, Tsukahara H, Shimono T, Aoki S, Takeda K. Transient splenial lesion of the corpus callosum associated with antiepileptic drugs: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2003;13:1902–6.
4. Fukuda S, Kishi K, Yasuda K, Sejima H, Yamaguchi S. Rotavirus-associated encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Pediatr Neurol* 2009;40:131–3.
5. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, Oba H, Maeda M, Tsukahara H, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004;63:1854–8.
6. Wilson CA, Mullen MT, Jackson BP, Ishida K, Messé SR. Etiology of corpus callosum lesions with restricted diffusion. *Clinical neuroradiology* 2017;27(1):31–7.
7. Kakou M, Velut S, Destrieux C. Arterial and venous vascularization of the corpus callosum. *Neurochirurgie* 1998;44:31–7.
8. Starkey J, Kobayashi N, Numaguchi Y, Moritani T. Cytotoxic lesions of the corpus callosum that show restricted diffusion: Mechanisms, causes, and manifestations. *Radiographics* 2017;37(2):562–76.
9. Krause KH, Rascher W, Berlit P. Plasma arginine vasopressin concentrations in epileptics under monotherapy. *J Neurol* 1983;230:193–6.
10. Al-Hashim AH, Blaser S, Raybaud C, MacGregor D. Corpus callosum abnormalities: neuroradiological and clinical correlations. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2016;58(5):475–84.



Aksiller Lenfanjiomu Olan Bir Yenidoğanda Lokal Bleomisin Tedavisi: Olgu Sunumu

Local Bleomycin Treatment in a Newborn with Axillary Lymphangioma: A Case Report

Yusuf Atakan Baltrak

SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Kocaeli, Türkiye

ABSTRACT

Cystic lymphangioma usually develops in the neck and axilla, while lesser breast tissue, abdomen, mediastinum, orbita, parathyroid and extremities can also be seen. In recent years, it has been reported that bleomycin and picibanil (OK-432) sclerotherapy treatments have been successful results in the treatment of lymphangioma. In this article, we presented a case of bleomycin treatment in a mass after axillary lymphangiomatous lesions were diagnosed at delivery at the end of pregnancy.

Key words: axillary lymphangioma; newborn; bleomycin treatment

ÖZET

Kistik lenfanjiom, genellikle boyun ve aksilla bölgesinde ortaya çıkarken, daha az oranda meme dokusu, abdomen, mediasten, orbita, paratiroid ve ekstremitelerde de görülebilir. Son yıllarda lenfanjiom tedavisinde bleomisin ve picibanil (OK-432) sklerozan tedavi uygulamaları ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Bu yazıda hastanemizde takipli olmayan gebelik sonucunda doğumda aksiller lenfanjiom tanısı konulduktan sonra kitle içine bleomisin tedavisi uygulanan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: aksiller lenfanjiom; yenidoğan; bleomisin tedavisi

Giriş

Lenfanjiom, lenfatik sistemin konjenital malformasyonudur. Lenfatik damarlarla venöz sistem arasında bilinmeyen bir nedenle bağlantının oluşmamasına bağlı olarak gelişir. Çocukluk çağının en sık görülen ikinci benign vasküler tümördür¹. Kistik lenfanjiom, genellikle boyun ve aksilla bölgesinde ortaya çıkarken, daha

az oranda meme dokusu, abdomen, mediasten, orbita, paratiroid ve ekstremitelerde de görülebilir. Kistik lenfanjiom yalnızca bir bölgede olabildiği gibi farklı bölgelerde birden fazla sayıda görülebilir². Kistik lenfanjiom tedavisinde cerrahi tedavi dışında, basit drenaj, aspirasyon, radyasyon, lazer tedavisi, sklerozan ajan enjeksiyonu da kullanılmaktadır. Son yıllarda lenfanjiom tedavisinde bleomisin ve picibanil (OK-432) sklerozan tedavi uygulamaları ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir^{3,4}. Bu yazıda hastanemizde takipli olmayan gebelik sonucunda doğumda aksiller lenfanjiom tanısı konulduktan sonra kitle içine bleomisin tedavisi uygulanan bir olgu sunulmuştur.

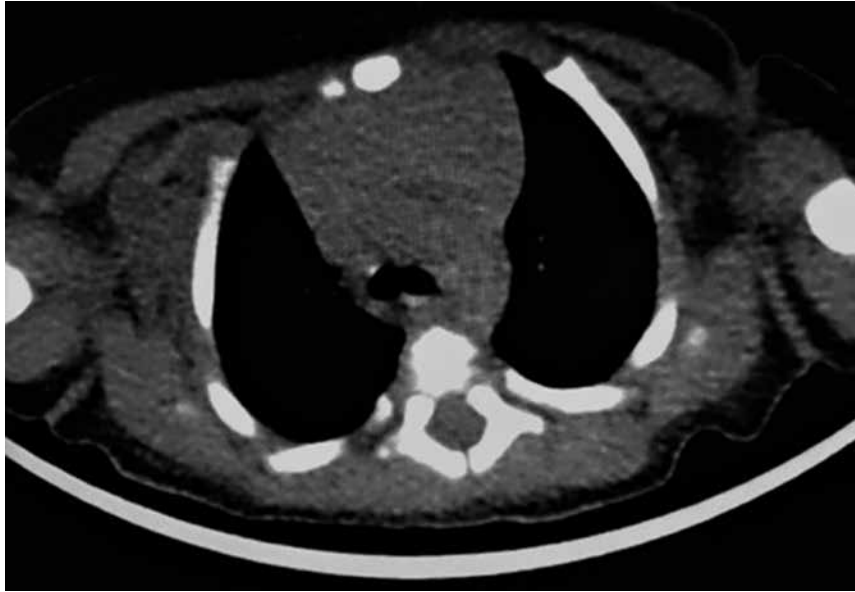
Olgu

Bebek 40. gebelik haftasında, 3750 g olarak normal spontan vaginal doğum ile doğurtuldu. Fizik muayenede sağ axillar bölgeden başlayan sağ hemitoraks duvarında ciltaltı dokuda, multiloküle, yaklaşık 10x10 cm boyutlarında yumuşak, hassas olmayan yumuşak doku kitlesi tespit edildi. Haricen kız olan bebeğin diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Postnatal ilk gün sorunu olmayan hastanın laboratuvar değerleri normal sınırlarda idi. Boyun magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde "sağ aksiler fossada aksiller fossayı dolduran cilt altı yağ dokulara uzanım gösteren 9 x 5 cm boyutunda multiloküle ince septaları bulunan kistik yapıli kitle lezyonu (lenfanjiom?)" görüldü. Lezyon içerisine bleomisin uygulanmasına karar verildi. Enjeksiyon öncesi bleomisin (Bleocina R, 15 mg, Nippon Kayaku Co., Tokyo, Japan) 1 mg/ml serum fizyolojik ile sulandırıldı. Lezyon içerisine 18 numara anjioket ile girilerek serohemorajik sıvı aspire edildi. Ardından kist içerisine 1 mg/kg dozunda bleomisin uygulandı. İşlem sonrası komplikasyon gelişmeyen

Yusuf Atakan Baltrak, SBÜ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Kocaeli, Türkiye,
Tel. 0505 489 75 03 Email. atakanbaltrak@gmail.com
Geliş Tarihi: 13.03.2018 • Kabul Tarihi: 25.07.2018



Şekil 1. Aksiller lenfajiomada MR görüntüsü.



Şekil 2. Aksiller lenfanjiomada Bleomisin enjeksiyonu sonrası BT görüntüsü.

hasta 24 saat gözlem sonrası taburcu edildi. Enjeksiyon sonrası klinik ve laboratuvar bulgularında sorunu olmayan hastanın takiplerinde eksizyon bölgesinde büyüme izlenmedi (Şekil 1 ve 2).

Tartışma

Lenfanjiom değerlendirilmesinde uluslararası kabul görmüş bir sınıflama yoktur⁵. Genellikle morfolojik ve klinik sınıflama yapılmaktadır. Morfolojik sınıflamaya göre makrokist, mikrokist ve miks olmak üzere

3 grupta incelenmektedir. Kistin boyutu 2 cm³'ten büyük ise makrokist, 2 cm³'ten daha küçük ise mikrokist, her ikisini de içeriyorsa miks tip olarak tanımlanmaktadır. Lenfanjiom tanısı klinik bulguların yanında asıl olarak görüntüleme yöntemleriyle konulur. Büyük boyutlardaki lezyonlar erken ve kolay tanı alırken, küçük boyuttaki lezyonlar doğum sonrası fark edilmeyerek erken tanı ve tedavide gecikmelere yol açabilmektedir. Tanıda sıklıkla kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve MR

görüntülemesidir. Annenin gebelik süresince takibinin hastanemizde yapılmamış olması nedeniyle antenatal dönemdeki bebekteki kitlenin tanısı ve tedavisi için antenatal dönemde herhangi bir işlem yapılamadı⁶. Lenfanjiom tedavisinde cerrahi tedavi çoğunlukla ilk seçenektir. Lenfangiomlarda cerrahi tedavi artık günümüzde ilk seçenek değildir. Çünkü lezyonun tümüyle çıkarılması mümkün değildir ve kitle yeniden büyümeye başlar. Hatta benign bir lezyon olduğu halde bazen yerleşim yeri itibarıyla büyük damar yapılarına, solunum yoluna, sinirlere bası yaparak malign davranış gösterebilir. Bu kısım güncel bilgilere göre düzeltilmelidir. Kistin büyüdüğü, kist içi kanamanın olduğu herhangi yaşta da yapılabilir. Basit drenaj, aspirasyon ve eksizyon en sık kullanılan yöntemlerdir. Cerrahi yaklaşımda total cerrahi rezeksiyon tercih edilmesine rağmen, lezyonun komşuluğunda önemli dokuların bulunması nedeniyle olası komplikasyon ve estetik sorunlardan korumak amacıyla eksizyon boyutu %50 ile %70 oranında sınırlandırılmaktadır^{7,8}.

Bleomisin 1966 yılında keşfedilen bir antineoplastik ilaçtır. Antineoplastik etkisini DNA sentezini inhibe ederek göstermektedir. Lenfanjiom tedavisinde etkinliğini, kist duvarı endotel tabakasının hasarına sekonder nonspesifik inflamasyona ve fibrozise neden olarak gösterdiği düşünülmektedir. Bleomisin etkisi lenfanjiomun büyüklüğü ve tipi ile ilişkilidir. Makrokistler iyi yanıt verirken, mikrokistlerde başarı oranı düşüktür. Bleomisin enjeksiyonu nun etkinliğinin değerlendirildiği standart protokol bulunmamaktadır. Genellikle bleomisin enjeksiyonunun dan sonra kistik yapının yaklaşık %45 ile %60 oranında tamamen gerilediği bildirilmiştir. Kısmi düzelmeler de katıldığına başarı oranının %80'lere çıktığı bildirilmiştir⁹. Sanlialp ve ark. sklerozan madde enjeksiyonunun tedaviye yanıtını kusursuz, iyi ve kötü olmak üzere üç gruba ayırmıştı. Bu sınıflamaya göre; hastamız bleomisin enjeksiyonundan sonra lenfanjiom boyutunun tamamen kaybolduğu (kusursuz) grup olarak değerlendirildi. Bleomisin dozu konusunda ortak görüş bildirilmektedir. Hastamızda Bleomisin intralezyonel olarak 1 mg/kg tek doz kullandı. Uygulama sonrası herhangi komplikasyon görülmedi^{10,11}.

Kaynaklar

1. Stringel G. Hemangiomas and lymphangiomas. In: Aschraft KWH, ed. Pediatric Surgery. Philadelphia:1990:802-22.
2. Bhattacharyya NC, Yadav K, Mitra SK, Pathak IC. Lymphangiomas in children. Aust N Z J Surg 1981;51(3):296-3. Bill AH, Jr. Sumner DS. A Unified concept of lymphangioma and cystic hygroma. Surg Gynecol Obstet 1965;120:79-86.
4. Yoo JC, Ahn Y, Lim YS, Hah JH, Kwon TK, Sung MW, et al. OK-432 sclerotherapy in head and neck lymphangiomas: long-term follow-up result. Otolaryngol Head Neck Surg 2009;140:120-3.
5. Sanlialp I, Karnak I, Tanyel FC, Senocak ME, Büyükpamukçu N. Sclerotherapy for lymphangioma in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003;67:795-800.
6. Ameh EA, Nmadu PT. Cervical cystic hygroma: pre-, intra-, and post-operative morbidity and mortality in Zaria, Nigeria. Pediatr Surg Int 2001;17:342-3.
7. Sung MW, Lee DW, Kim DY, Lee SJ, Hwang CH, Park SW, et al. Sclerotherapy with picibanil (OK-432)for congenital lymphatic malformation in the head and neck. Laryngoscope 2001;111:1430-3.
8. Mikovic Z, Simic R, Egic A, Opincal TS, Koprivsek K, Stanojevic D, et al. Intrauterine treatment of large fetal neck lymphangioma with OK-432. Fetal Diagn Ther 2009;26:102.
9. Adejuyigbe O, Abubakar AM, Sowande OA, Olayinka OS, Uba AF. Experience with anorectal malformations in Ile-Ife, Nigeria. Pediatr Surg Int 2004;20:855-8.
10. Okada A, Kubota A, Fukuzawa M, Imura K, Kamata S. Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma. J Pediatr Surg 1992;27:440-3.
11. Orford J, Barker A, Thonell S, King P, Murphy J. Bleomycin therapy for cystic hygroma. J Pediatr Surg 1995;30(9):128.



Ağrı Patofizyolojisinde Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanallarının Rolü

Role of Voltage-Gate Calcium Channels in Pain Pathophysiology

Mustafa Emre

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ABSTRACT

The perception and processing of painful stimuli in afferent sensory neurons depends on the variety of voltage, ligand-gated and receptor-controlled calcium channels, including sodium, calcium, P2X class purinergic receptors, transient receptor potential (TRP) channels and G-protein coupled receptor (GPCR) channels. The pathophysiology of the pain is quite complex, and the fact that, nowadays there are some difficulties on identification of exact reason of pain, developing right therapeutic approaches and effective continuity of the approaches. Calcium channels in the afferent pathway are thought to play a role in cell signaling beyond electrical activity. A large number of voltage-gated calcium channels are involved in primer afferent pain signal transduction. Among the calcium channel family, N and T-type calcium channels play the most critical role. For this reason, they have been very strongly involved in therapeutic targets. In this review, the role of voltage-gated calcium ion channels in pain physiopathology has been reviewed.

Key words: pain; voltage-gated calcium channels; pathophysiology

ÖZET

Afferent duyu nöronlarında ağırlı uyanların algılanıp işlenilmesi, sodyum, kalsiyum, P2X sınıfı purinerjik reseptörler, geçici reseptör potansiyel (TRP) kanalları ve G-protein bağlı reseptör (GPCR) kanallarının dâhil olduğu voltaj, ligand kapılı ve reseptör kontrollü kalsiyum kanallarının çeşitliliğine bağlıdır. Ağrının patofizyolojisi oldukça karmaşıktır, günümüzde ağrının nedeninin belirlenmesi, doğru tedavi yaklaşımlarının bulunması ve uygulanan tedavilerin etkin bir şekilde sürdürülebilmesinde zorluklar yaşandığı bir gerçektir. Afferent ağrı yolunda yer alan kalsiyum kanallarının, hücre sinyalleşmesinde elektriksel aktivitenin de ötesinde rol üstlendiği düşünülmektedir. Primer afferent ağrı sinyal iletiminde çok sayıda voltaj kapılı kalsiyum kanalı yer alır. Kalsiyum kanal ailesi arasında N ve T-tipi kalsiyum kanalları en kritik role sahiptir. Bu nedenle, çok güçlü bir şekilde terapötik hedefler arasında yer almışlardır. Bu derlemede, ağrı fizyopatolojisinin de voltaj kapılı kalsiyum iyon kanallarının rolü gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: ağrı; voltaj kapılı kalsiyum kanalları; patofizyoloji

Giriş

Kalsiyum, canlı hücrelerin işlevlerini ve yapılarını sürdürebilmeleri için gerekli bir iyonudur. İskelet ve damar düz kasının kasılması/gevşemesi, hücre zarının uyarılabilirliği, transmitterlerin salınımı, hücre bölünmesi, hücre motilite, hormon sekresyonu, nöronal iletim, hücre sinyalizasyonu, protein döngüsü, gen ekspresyonu, gelişim ve programlı hücre ölümü (apoptoz) gibi süreçlerde kalsiyumun işlevsel açıdan önemli bir modülatör olduğu bilinmektedir¹.

Hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu [Ca^{+2}], birçok hücre işlevi düzenleyen bir sekonder haberci olması nedeniyle konsantrasyonu kontrollü bir şekilde düzenlenmektedir. Bu düzenleme süreçlerinde rol alan kalsiyum kanalları, hücre içi Ca^{2+} akımını düzenleyerek hücre içi metabolik olayları regüle ederler². Kalsiyum sinyali değişik hastalık ve analjezi durumlarında yeniden biçimlendiği için kalsiyum kanal ve pompaları plastisitesine bağlı olarak terapötik hedef seçilmektedir. Elektrobiyofizik ve farmakolojik araştırmalarla çeşitli hücre tiplerinde farklı tiplerde kalsiyum kanalları tanımlanmış ve moleküler klonlama teknikleri kullanılarak kanalların alt birimlerini kodlayan gen lokasyonları ortaya çıkarılmıştır³⁻⁵. Kalsiyum kanalları, iyon kanalı reseptörleri, G-protein bağlı reseptörler, ikincil haberciler (cAMP, cGMP, IP₃, DAG, Ca), protein kinaz gibi yolaklar, kanallar ve moleküller kalsiyum sinyalini alma ve iletime mekanizmaları fizyoloji ve patofizyolojide çok önemli roller üstlenmişlerdir⁶.

L-Tipi Kalsiyum Kanallarının Afferent Ağrı Sinyalleri ile İlişkisi

L-tipi kalsiyum kanalları; $Ca_v1.1$ (α_{1S}), $Ca_v1.2$ (α_{1C}), $Ca_v1.3$ (α_{1D}) ve $Ca_v1.4$ (α_{1F}) dört üyeli bir alt aileden

Mustafa Emre, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye, Tel. 0536 486 96 69 Email. memre@cu.edu.tr
Geliş Tarihi: 04.06.2018 • Kabul Tarihi: 23.07.2018

oluşur. $Ca_v1.1$, $Ca_v1.2$ ve $Ca_v1.3$ kalsiyum kanallarının özellikleri tam olarak karakterize edilmiş ancak, $Ca_v1.4$ voltaj kapılı kalsiyum kanalının (VKKK) özellikleri ise tam olarak karakterize edilememiştir. $Ca_v1.2$ ve $Ca_v1.3$ kanalları çok farklı aktivasyon eşiklerine sahiptir. Ekstraselüler kalsiyumun fizyolojik konsantrasyonlarında, $Ca_v1.3$ kanallar yaklaşık-55 mV'de, yani $Ca_v1.2$ 'ye kıyasla yaklaşık-25 mV daha fazla hiperpolarize bir voltajda aktive olmaya başlar. Düşük eşikli L-tipi $Ca_v1.3$ kanal genini içermeyen farelerde, sinüs bradikardisi ile karakterize sinoatriyal düğüm disfonksiyonu olduğu görülmüştür. Bu durum bize $Ca_v1.3$ (α_{1D}) L-tipi kalsiyum kanallarının, sinoatriyal düğümdeki düşük eşikli depolarizasyonlara aracılık ettiğini göstermiştir^{1,7}.

L-tipi kalsiyum kanalları, uzun süredir kardiyak miyositlerde Ca^{2+} regülasyonunun ve kasılmanın önemli bir bileşeni olarak bilinirler. L-tipi kalsiyum kanallarının blokerleri ve aktivatörleri dâhil olmak üzere çok sayıda küçük moleküllü modülatörü keşfedilmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri kardiyovasküler ve hipertansif hastalıkların klinik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bunlar; dihidropiridinler (nifedipin), fenilalkilaminler (verapamil) ve benzotiazepinler (diltiazem) olmak üzere üç genel gruba ayrılırlar⁸.

Nöron ve endokrin hücrelerden izole edilen $Ca_v1.3$ klonlarının akım-voltaj özelliklerinin, sinoatriyal düğümde bulunan $Ca_v1.3$ L-tipi kalsiyum kanalları ile benzer olduğu gösterilmiştir⁹. Dihidropiridin antagonisti nifedipin, nöronal L-tipi kanalları incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Nöronlarda tüm hücre L-tipi kalsiyum akımının, dihidropiridin antagonistlerince inhibe edildiği gösterilmiştir¹⁰. $Ca_v1.3$ L-tipi kanallar, $Ca_v1.2$ kanallarına göre daha hızlı kinetikle açılır ve kapanır¹¹.

Farelerde işitme kaybı veya düşük eşikli aktive edici kalsiyum akımının yokluğu, kohleanın iç tüy hücrelerinde $Ca_v1.3$ 'ünün ekspresyonunda azalma ile bağlantılı olduğu görülmüştür¹². Nöronlarda L-tipi kalsiyum kanal akımı; nörotransmitter salınımı, sayısız hücre içi fonksiyonlar için Ca^{2+} bulunabilirliği ve Ca^{2+} ile aktive edilmiş potasyum kanalları gibi diğer iyon kanallarının düzenlenmesi de dâhil olmak üzere çok sayıda nöronal fonksiyona önemli oranda katkıda bulunurlar. Arka kök ganglionda (DRG) çok sayıda L-tipi kalsiyum kanal (Ca_v1) alt türü eksprese edilmiş olmasına rağmen afferent ağrı yolunda L tipi kalsiyum kanallarının rolü konusunda çok az sayıda kanıt vardır. Bu nedenle, afferent ağrı sinyalizasyonunda L-tipi kalsiyum

kanallarının postsinaptik rolü tam olarak bilinmediği için terapötik olarak ne derecede hedeflenebileceği de belli değildir¹³.

Afferent Ağrı Yolunda N-Tipi ($Ca_v2.2$) Kalsiyum Kanalların Rolü

N-tipi kalsiyum kanalları hemen hemen sadece nöronal dokuda eksprese edilmiş ve presinaptik sinir terminallerinde yoğunlaşmış olup nörotransmitterlerin serbest bırakılmasını tetikler. N-tipi kalsiyum kanallarını içeren bu tür sinapslar spinal kordun dorsal boynuzunda lokalize olmuş olan primer afferent liflerin terminalleri için de geçerlidir¹⁴. Sinir sisteminde çok çeşitli fizyolojik işlevlere katkıda bulunan N-tipi kalsiyum kanalları, öncelikle presinaptik sinir terminallerinde, nöronal dendritlerde ve nöroendokrin hücrelerde bulunmakta olup sinir uçlarının depolarizasyonu sonucunda nörotransmitter salımına neden olmaktadır¹⁵.

N-tipi kanallar, ağrı algılamasından sorumlu olan DRG nöronlarında orta büyüklükte A δ tipi lifler (>45°C veya <5°C) ve küçük çaplı C-tipi liflerinde yoğun bir şekilde dağılmışlardır. Santral sinir sistemi, periferel nöronlar ve sinir kas kavşağında yer alan N-tipi kalsiyum kanal aktivitesinin inhibe edilmesi, sinir iletiminin yavaşlamasına ve dolayısıyla analjeziye neden olur. Bu özelliğiyle bu kanalların modülasyonu kronik ağrının terapötik etkisine büyük katkı sağlamaktadır¹⁶. N-tipi kalsiyum kanallarını bloke eden peptidler, analjezide aracılık etmede oldukça etkilidir. Koni salyangozlarının zehirli toksinlerinden -konotoksin (Ziconotide), tanımlanan ilk N-tipi VKKK bloke edici peptittir¹⁷. Ziconotide, kronik ağrı tedavisinde 2004 yılında FDA tarafından intratekal kullanım için onaylanmış olan ω -konotoksin MVIIA'dan türetilen bir inhibitördür. Yapılan bir çalışmada ziconotide kullanımının, ameliyat sonrası hastalarda morfin tüketimini azalttığı ve ağrı skorlarını düşürdüğü saptanmıştır¹⁸. Daha sonraki klinik araştırmalarda ziconotide'nin, kanser, AIDS ve diğer kötü olmayan ağrı sendromları bulunan hastalarda ağrı skorlarında belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir¹⁹. N-tipi kalsiyum kanallarını bloke etmek için Ziconotide (Prialt™) gibi kalsiyum kanal inhibitörlerinin intratekal enjeksiyonun, çeşitli hastalıklardan kaynaklanan kronik ağrının hafifletilmesini sağladığı gösterilmiştir¹⁸⁻²⁰. Bu sonuçlara göre, N-tipi kanallarının yeni analjeziklerin geliştirilmesi için potansiyel olarak uygulanabilir ilaç hedefleri arasında

olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmalarda osteoartrit, diyabetik nöropati ve kanserden kaynaklanan ağrıyı gidermek için N-tipi peptid blokerlerinin kullanıldığı gösterilmiştir^{21,22}.

İntratekal olarak enjekte edilen N-tipi kalsiyum kanal blokerlerinin (ω -konotoksin) daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle, opioid ilaçlardan daha faydalı olduğu kanıtlanmıştır¹⁸. ω -konotoksin GVIA (Ziconotide) morfinle kombinasyon halinde kullanıldığında morfinin anti-nosiseptif etkisini artırdığı bulunmuştur²³.

Zikonotide'nin en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, uyuşukluk, yürüyüş anormallikleri, mide bulantısı ve postural hipotansiyon dâhil olmak üzere merkezi sinir sistemine ait etkilerdir. Herhangi bir bağımlılık ya da tolerans oluşturmadığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda görülen alışılmadık bir yan etkisi, kreatin kinaz düzeylerindeki yükselmedir; zikonotid kullanan hastalarda serum kreatin kinaz düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir²³. Daha düşük başlangıç dozu ile başlanan ve kademeli doz artışlarında hastalarda oluşan yan etkilerin daha düşük olduğu bildirilmiştir²⁴. Ziconotidin en büyük dezavantajı intratekal uygulama yoludur. İntravenöz uygulamada sempatik iletim blokajı doz ile ilişkili olmak üzere ortostatik hipotansiyona neden olduğu gösterilmiştir²⁵. İntratekal uygulama, global N-tipi VKKK blokajıyla ilgili diğer yan etkileri en aza indirmek için kullanılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir^{22,23}. İntratekal leconotide'nin kanser ağrısı üzerindeki etkileri ve leconotidin intravenöz kullanımına ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır²⁶.

N-tipi kalsiyum kanallarının işlevleri G-proteinler gibi reseptörlere bağlı sekonder haberci sistemler tarafından değiştirilebilir. Bu tip kanallar hipokampal piramidal nöronların soma, dentrit ve dentritik uçlarında lokalize oldukları gibi kalp ve böbrek fonksiyonlarıyla da ilişkili oldukları bildirilmiş ve farklı dokularda farklı elektrobiyofiziksel özellikler sergiledikleri gösterilmiştir^{27,28}. Nosiseptörler ve arka boynuz hücreleri arasındaki sinaptik ileti santral duysal sinir sonlanmalarından salınan kimyasal nörotransmitterler ile gerçekleşir (Şekil 1).

Glutamat salınımı arka boynuz nöronlarında AMPA-tip glutamat reseptörlerini aktive eder. Glutamatın etkisi sınırlıdır ve ortamdan nöronal veya glial uptake ile uzaklaştırılabilir. Birçok nöropeptid içerisinde en çok çalışılan P maddesidir. P maddesi doku hasarı veya

periferik sinirlerin yoğun uyarımı sonucu, C tipi liflerden salınır. P maddesi, glutamatın etkinliğini artırıp uzattığı düşünülmektedir^{29,30}.

Ağrıda Yardımcı Kalsiyum Kanal Alt Birimi $\alpha_2\delta$ 'nin Rolü

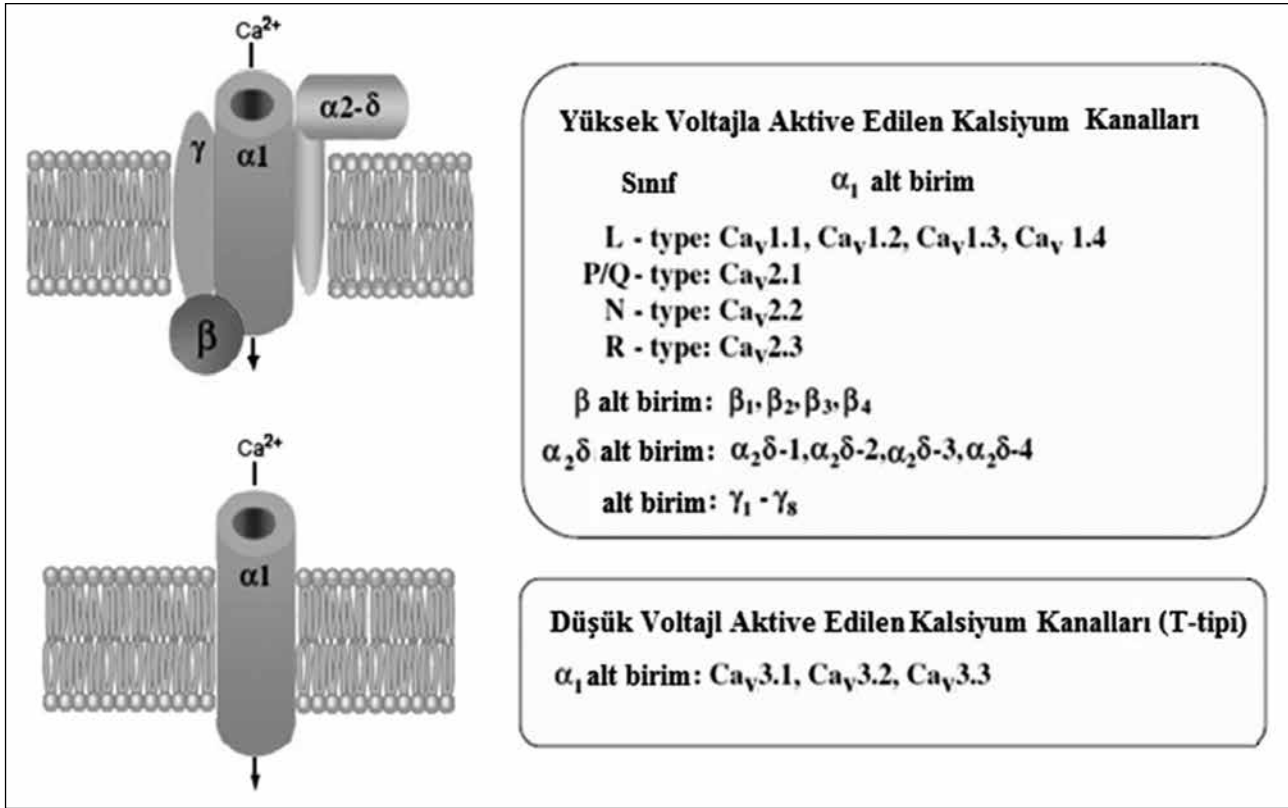
Kalsiyum kanal alt birimi $\alpha_2\delta$ VKKK'nın işlevine büyük katkı sağladığı için $\alpha_2\delta$ ligandları kalsiyum kanal trafiğini değiştirmektedir. Şu ana kadar $\alpha_2\delta$ için belirlenmiş dört geni vardır. $\alpha_2\delta$ -1 ve $\alpha_2\delta$ -2 altbirimleri ağırlıklı olarak küçük dorsal kök gangliyon nöronlarında olduğu gösterilmiştir. Ağrıda rol aldığı gösterilmiş olan $\alpha_2\delta$ -1 kanal alt birimi gabapentini bağlamaktadır. $\alpha_2\delta$ -1 kanal alt birimi nöropatik ağrı hayvan modellerinde dorsal kök gangliyonları ve spinal kord nöronlarını regüle ettiği deneysel olarak gösterilmiştir³¹.

Bugün diyabet ve spinal kord yaralanmaları ile oluşan nöropatik ağrı için en sık verilen kalsiyum kanal modülatörleri gabapentinoidler, gabapentin ve pregabalindir. Gabapentin ve daha yeni bir türev olan pregabalin yapısal olarak GABA analogu olarak tasarlanmıştır. Gabapentin, GABA reseptörleri yerine yardımcı voltaj kapılı kalsiyum kanalın alt birimi olan $\alpha_2\delta$ için bir ligand olarak tanımlanmıştır³². Pregabalinin merkezi sinir sistemindeki voltaj kapılı kalsiyum kanallarında bulunan $\alpha_2\delta$ proteinine yüksek oranda bağlanan bir bileşik olduğu gösterilmiştir³³. Pregabalin noradrenalin, glutamat ve P maddesi dâhil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azalttığı gösterilmiştir³⁴.

Hüresel seviyede, gabapentinoidlerin transmitter salınımını nasıl bozduğu tam olarak bilinmemektedir, ancak kanal aktivasyonunu doğrudan blokladığı son derece zor görünmektedir. Gabapentin ve pregabalinin, nöropatik ağrı tedavisinde ilk sırayı aldığı kabul edilmektedir³⁵. Gabapentin ve pregabalin'in oluşturduğu yan etkiler kademeli doz titrasyonu ile merkezi sinir sistemi etkileri azaltılabilmektedir. Pregabalin, FDA tarafından fibromiyalji tedavisi için onaylanan ilk ilaçtır. Klinik çalışmalarda pregabalin'in fibromiyalji olan hastalarda ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığına dair yayınlar mevcuttur³⁶.

N-Tipi Kalsiyum Kanal İnhibitörlerinin Analjezik Etkileri

Deniz salyangozu (*Conus geographus*) avını yakalamak ve kendisini savunmak için bir takım peptid yapıda toksinlere sahiptir. N-tipi kalsiyum kanallarının ayırt

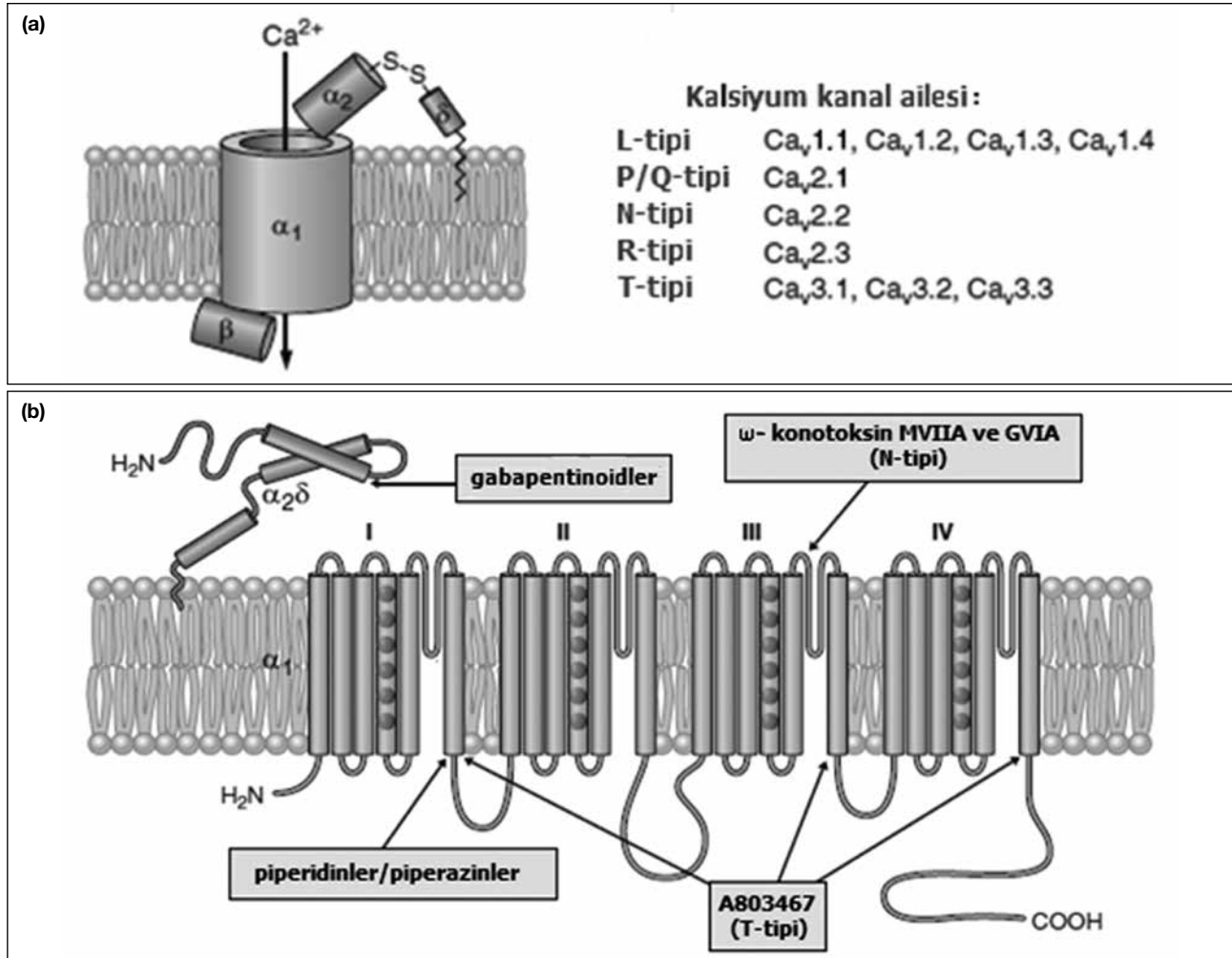


Şekil 1. Nöronal voltaj kapılı kalsiyum kanallarının bileşimi. Yüksek gerilimle aktive edilmiş (HVA) kalsiyum kanalları heteromerik bir kompleks gerilim sensörü ve gözenek bölgesini içeren ve bilinen farmakolojik ajanların hedefi olan geniş bir (200–260 kDa) gözenek oluşturan α_1 alt biriminden oluşur. Memeli genomunda tanımlanmış on tane α_1 alt birim geni vardır. Nöronal HVA kalsiyum kanalları, aktivasyon, inaktivasyon ve kinetik özellikler, ikinci mesajcılığın düzenlenmesi gibi bir dizi kanal işlevinin modüle edilmesine katkıda bulunan yardımcı bir β alt birimi ve $\alpha_2\delta$ alt birim den oluşurlar. İskelet kasından biyokimyasal tekniklerle izole edilen HVA L-tipi kalsiyum kanalı ($Ca_v1.1$), büyük bir makromoleküler kompleks oluşturmak için α_1 alt birimi ile bir araya gelen β , $\alpha_2\delta$ ve γ diye bilinen alt birimleri içerir. Düşük voltajla aktive edilen (LVA veya T-tipi) kalsiyum kanallarının biyofiziksel, farmakolojik ve düzenleyici özellikleri bilinmektedir. Bu T-tipi (Ca_v3) kalsiyum kanalların, tek başına bir α_1 alt birimden oluşmuş olduğu bilindiği halde henüz diğer alt birimleri biyokimyasal olarak saflaştırılmamıştır⁵.

edici özelliklerinden birisi, *Conus geographus*'dan izole edilen ve bir peptid toksini olan ω -konotoksin GVIA'ya karşı duyarlı olmalarıdır³⁷. Konotoksinler, değişik tiplerdeki kalsiyum iyon kanalları ve reseptör aralığının güçlü inhibitörleridir. Yapısal olarak 27 amino asitten oluşan ω -konotoksin GVIA, üç disülfid bağının oluşumundan dolayı katı bir omurga yapısına sahiptir ve $Ca_v2.2$ (α_1B) kanal gözenekliğini dıştan tıkamak suretiyle kalsiyum akımını bloke ederek analjeziye neden olmaktadır (Şekil 2)³⁸.

25 amino asitli N-tipi kanal bloke edici diğer bir toksin ise, *Conus magus* salyangozundan izole edilmiştir ve ω -conotoxin MVIIA" olarak adlandırılmıştır³⁹. GVIA'da olduğu gibi, bu peptid intratekal olarak verildiğinde güçlü bir analjeziye neden olduğu gösterilmiştir⁴⁰. Konotoksin MVIIA toksini insanlarda ağrı tedavisinde terapötik amaçlı kullanılmasına izin

verilmiştir. *Prialt* (ω -conotoxin MVIIA) ticari ismi altında kronik ağrısı ve refrakter kanser ağrısı olan hastaları tedavi etmek için insanlarda kullanım için onaylanmıştır⁴¹. Bununla birlikte, bu peptid kanbeyin bariyerini kolaylıkla geçemediği için, intratekal olarak bir mini pompanın implantasyonu ile verilmesi gerekir. Dar bir terapötik pencereye sahip olan *Prialt*'in özellikle baş dönmesi, görme bulanıklığı, hipotansiyon ve bellek sorunları gibi yan etkileri olduğu bildirilmiştir⁴². *Conus fulman* ve *Conus catus marina* salyangozlarından izole edilmiş olan, ω -konotoksin FVIA, CVID, CVIE ve CVIF olarak bilinen peptitler N-tipi kalsiyum kanallarını kuvvetli bir şekilde inhibe eder ve antinösetif etki gösterir⁴³. Özellikle ω -konotoksin CVID insan denemelerinde test edilmiştir ve *Prialt*'a göre daha geniş terapötik pencereye sahip olduğu görülmüştür⁴⁴.



Şekil 2. a, b. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının moleküler yapısı: Yüksek voltajla aktive edilmiş (HVA) kalsiyum kanalları, Ca_vα₁, Ca_vβ ve Ca_vα₂-δ alt birimleri; Ca_vα₁ alt birimlerinin doğası kalsiyum kanalının alt tipini belirler (a). Kalsiyum kanal alt birimlerinin membran topolojisi, kanalda analjezikler için bilinen hedefler ve kalsiyum kanal antagonisinin bağlanma bölgeleri gösterilmiştir (b). Gabapentin ve pregabalin gibi gabapentinoidler, Ca_vα₂-δ alt birime bağlanarak etkileşime girerler. ω-konotoksin ve piperidinler gibi klasik kanal antagonistleri Ca_vα₁ altbirimi ile etkileşime girerler. ω-agatoksin kanalın voltaja duyarlı alanını bloke ederken ω-conotoksin doğrudan kalsiyum kanalının gözenegini bloke etmektedir¹¹.

Ağrı İletiminde T-Tipi (Ca_v3) Kalsiyum Kanallarının Rolü

N-tipi kanallara kıyasla T-tipi kalsiyum kanalları çok daha yaygın olarak çalışılıp incelenmiştir. Kalsiyum kanalları arasında elektrobiyofizik farklılıklar bulunmakla birlikte, en belirgin ayrımlar T ve diğer kanal türleri arasındadır. T-tipi kanalların aktifleştirilmesi için sadece küçük depolarizasyonlar gerekir ve düşük voltajla aktifleştirilmiş (LVA) olarak bilinirler. T-tipi kalsiyum kanalları yapısal olarak, voltajla aktive edilmiş kalsiyum kanallarının benzersiz bir sınıfını temsil etmektedir. Daha düşük eşığe sahip olan T-tipi

kanalları aktivasyon ve inaktivasyonu için düşük voltaja ihtiyaç duymaktadırlar. Ca_v1.2, Ca_v1.3 ve Ca_v2.2 kanalları, Ca_v3.1 T-tipi kanallardan daha hızlı bir şekilde kapanırlar⁴⁵. T-tipi kalsiyum kanallarının özellikle inaktivasyonları çok hızlı olduğu için sadece kısa süreliğine kalsiyum akımına müsaittirler. Düşük voltajla aktive olan T-tipi kanallar ilk olarak sıçan ve civciv duyu nöronlarında tanımlanmıştır. Aynı zamanda, iskelet kası, nöroendokrin hücreler, talamik nöronlar, uyarılmayan fibroblastlar, osteoblastlar ve astrositler gibi hücrelerde de tanımlanmıştır¹. Ayrıca, Ca_v3.2 ve Ca_v3.1 T-tipi kalsiyum kanalları hipokampal ve se-rebellar nöronlardan da eksprese edilmiştir⁴⁶. Birçok

dokuda bulunmasına rağmen sinoatrial düğüm, atrioventriküler düğüm, santral ve periferik nöronal hücre, retina, kalp, böbrek, pankreas, plasenta, testis ve düz kaslarda daha çok yoğunlaştığı gösterilmiştir^{28,47}. T-tipi (Ca_v3) kalsiyum kanallarının elektrobiyofiziksel karakteristikleri göz önüne alındığında, nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinde en uygun olanı olduğu görülür. T-tipi (Ca_v3) kalsiyum kanalları nöronlardaki uyarı rollerine ek olarak, hormon salınımı, kas kontraksiyonunun düzenlenmesi, koku alma, hücresel farklılaşma, proliferasyon ve sekreter gibi süreçlere katkıda bulunur⁴⁸. T-tipi kalsiyum kanalları, merkezi ve periferik sinir sistemleri yoluyla nöronların elektrik, kimyasal ve plastisite özelliklerini şekillendirmede kritik rol oynarlar. DRG nöronlarında $Ca_v3.1$ T-tipinin düşük oranda eksprese edilmiş olması, periferik ağrı mekanizmalarında bu kalsiyum kanalının minimal bir rol üstlendiğini düşündürmektedir. Talamusta yüksek oranda eksprese edilmiş olması ise en azından visseral ağrı ile ilişkili olarak, merkezi ağrı tedavisinde önemli bir rol oynayacağını aklı getirmektedir. Kısacası, $Ca_v3.1$ T-tipi kalsiyum kanalı anti-nosiseptif kapasite bakımından merkezi bir rol üstlenmiş durumdadır. Çocukluk çağı epilepsi ve yaygın idiyopatik epilepsili hastalarda $Ca_v3.2$ kanalında bir takım noktasal mutasyonlar olduğu tespit edilmiştir⁴⁹. Spinal sinir hasarı⁵⁰, diyabetik nöropati⁵¹ ve mekanik sinir hasarında⁵² afferent ağrı sinir liflerinde T-tipi kalsiyum kanal aktivitesi artar.

Diyabetik nöropati durumunda, T-tipi kalsiyum kanal aktivitesinin bloke edilmesi hiperaljezi/antinosiseptif etki sağlar⁵¹. T tipi kanalların ağrıdaki rolü ile ilgili bir dizi soru vardır ve halen çözülmemiştir. Bu sorulardan ilki, T-tipi kanalların ağrı sinyalizasyonuna nasıl katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Sinyalizasyon işlemi ile ilgili aşağıda verilen bazı olasılıkların olabileceği düşünülmektedir. 1) Afferent ağrı lifleri için ateşleme eşliğinin düşürülmüş olması, 2) Primer afferent sinapslarda nörotransmitter salınımına doğrudan bir katkıda bulunmuş olması, 3) T-tipi kalsiyum kanalların mekanik sensörler olarak doğrudan bir fonksiyon gösterilmiş olması, 4) Ağrı ile bağlantılı olan ERK gibi enzimlerin aktivasyonu⁵³ ve 5) Farklı tip CNS nöronları için tarif edildiği gibi voltaj ve kalsiyum ile aktive edilmiş potasyum kanalları veya diğer iyon kanal tipleri ile etkileşerek ağrı sinyalizasyonuna katkıda bulunabileceği olasılığı düşünülmektedir^{30,54}.

T-tipi kalsiyum kanalları, talamokortikal patlama davranışlarını kontrol etmek ve yavaş dalga uyku

düzeniyle ilişkili diken dalga deşarjlarını oluşturmak da dâhil olmak üzere sinir sistemi fonksiyonlarında bir takım kritik rol oynamaktadır. T-tipi kalsiyum kanallarının akut ve nöropatik nosiseptif davranışlara çeşitli yollarla katkıda bulunduğu yönünde çok sayıda kanıt vardır. $Ca_v3.2$ T-tipi kalsiyum kanalı, akut ve nöropatik modellerde pro-nosiseptif bir tarzda primer afferent seviyesinde etki etmektedir⁵⁵. Mevcut klinik ajanların bazı sınıfları seçici olarak T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederken, henüz mevcut alt tipleri için spesifik ilaçlar geliştirilememiştir. T-tipi VKKK blokörleri ethosuximide ve mibefradil, hayvan ağrı modellerinde ağrı yanıtlarını azaltmaktadır⁵⁶. Şimdilik, etosüksimit klinikte kullanılabilen tek T-tip VKKK 'dir. Etosüksimit talamusta T-tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltma yoluyla etki ettiği gösterilmiştir⁵⁶.

Epilepsi, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklar, nöropatik ağrı ve migren baş ağrısı arasında mekanik ve farmakolojik olarak güçlü bir bağlantının mevcut olduğu görülmektedir. Bu patofizyolojik süreçlere katkıda bulunan T-tipi kalsiyum kanalları hedef alınmış olduğu bir gerçektir. Terapötik amaçlı T-tipi kalsiyum kanallarını seçici olarak hedef almak önemli bir ilgi olsa da bugüne kadar klinik kullanımda saf spesifik T-tipi kanal brokerlerinin olmadığı da bir gerçektir. Bu kritik farmakolojik kısıtlamaya rağmen, T-tipi kalsiyum kanalları da dâhil olmak üzere çoklu iyon kanalları ile etkileşime giren farklı ilaç grupları vardır. Bugün, seçici bir T-tipi kalsiyum kanalı blokörü olarak tanımlanan mibefradil ve etosüksimit en yaygın olarak kabul gören ajanlardır. T-tipi VKKK inhibitörleri, nöropatik ağrı modellerinde spinal ganglionun nöronal yanıtlarını azaltır^{57,58}. Ağrıyı hafifletmek için kullanılan T-tipi kanal brokerleri, sadece $Ca_v3.2$ 'nin $Ca_v3.1$ ve $Ca_v3.3$ kanallarına karşı veya bunların bazı kombinasyonlarına karşı afinitelerine bağlıdır. DRG hücrelerinde T-tipi VKKK eksitabilitesi ve akım yoğunluğu nöropatik ağrı modellerinde artış olduğu gözlenmiştir^{51,58}.

Hem T-tipi kalsiyum kanalları hem de kannabinoid reseptörleri primer afferent ağrı yolunda sinyalleşmeyi modüle ederler⁵⁹. Farklı biyofiziksel özelliklere sahip olan T-tipi kanalları, periferde hem akut hem de kronik nosiseptif davranışlara katkıda bulunduğu bildirilmektedir⁶⁰. T-tipi kalsiyum kanalları membran yerleşimli olan GPCR'lerin aktivasyonuna yanıt olarak birkaç farklı yoldan düzenlenir. Opioid veya kanabinoid reseptörleri gibi bazı GPCR'lerin aktivasyonu

antinosisepsiyonu indüklediği ve antinosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir. Bazı GPCR agonistlerinin, G protein sinyalleme yoluyla hareket etmek yerine, doğrudan T-tipi kanal aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir. Örneğin, endokannabinoid anandamid, T-tipi kanallarını güçlü bir şekilde bloke⁶¹. Özetle, kalsiyum kanal ailesi arasında bulunan, T-tipi kalsiyum kanalları ve özellikle de $Ca_v3.2$ izoformu, ağrı nöronal devrelerinin uyarılabilirliğinde kritik bir role sahip gibi görünmektedir ve terapötik hedefler olarak kuvvetli bir şekilde takip edilmektedir.

R Ve P/Q Tipi Kalsiyum Kanallar ve Afferent Ağrı Sinyalleri

Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanal alt tipleri arasında yer alan R ($Ca_v2.3$) tipi kalsiyum kanallarının hiperpolarize olmaları, aktivasyon-inaktivasyon aralıkları ve hızlı inaktivasyon kinetiği de dâhil olmak üzere fonksiyonel düzeyde T-tipi kalsiyum kanallarına çok benzemektedir. T-tipi kalsiyum kanalları gibi, R-tipi kalsiyum kanalları da DRG nöronlarında nöronal uyarılda önemli görevler aldığı belirlenmiştir⁶². R-tipi kalsiyum kanalları bazı sinapslarda nörotransmitter salınımına katkıda bulunduğu da bildirilmiştir⁶³.

P/Q tipi VKKK, N-tipi VKKK gibi, dorsal boynuzdaki presinaptik terminallerde eksprese edilmişlerdir. Ağrıdaki N tipi VGKK'nin rolü hakkında çok sayıda kanıt vardır. Ancak P/Q tipi VGKK'nin rolü çok açık değildir. Merkezi sinir hücrelerinde nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde P/Q ($Ca_v2.1$) tipi kalsiyum kanalları önemli role sahiptir. Ataksiler (adalelerde koordinasyon bozukluğu) ve migrende P/Q tipi kalsiyum kanallarının rolü iyi bilinmesine rağmen⁶⁴, bu kanalların afferent ağrı sinyallerini iletilmesine dair çok az bilgi mevcuttur. Parsiyel epileptik nöbetler, nöropatik ağrı ve hareket bozukluklarının tedavisinde kullanılan gabapentin, dorsal boynuz sinapslarında P/Q-tipi kalsiyum kanal akımlarını azaltarak analjeziye katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁶⁵. Gabapentin, özellikle beyinde voltaja duyarlı P/Q-tipi kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta$ alt üniteleri ile birlikte bulunan bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi vardır⁶⁶. P/Q-tipi kalsiyum kanal blokleri ω -AGA-IVA (örümcek zehiri)'nın topikal uygulaması, diz ekleminde innervasyon yapan nöronlarda inflamasyona bağlı oluşan ağrıyı inhibe ettiği saptanmıştır⁶⁵. P/Q-tipi kalsiyum kanalların, afferent ağrı yolunda nosiseptif sinyalizasyona katkıda bulunabileceğini gösteren kanıtlar olmasına rağmen N ve T-tipi kalsiyum kanallarına kıyasla çok daha sınırlı bir

rol oynamaktadır^{67,68}. R-tipi VKKK, spinal kordun dorsal boynuzu da dâhil olmak üzere sinir sistemi dokularında eksprese edilmiştir. R-tipi VKKK'nin spinal ve supraspinal mekanizmalar yoluyla hem nosiseptif hem de antinosiseptif ağrıyı düzenleme işlevini yürüttüğü düşünülmektedir⁶⁵. $Ca_v2.3$ kanalı için spesifik modülatörler geliştirildiğinde, epilepsi ve nörolojik bozukluklardan kaynaklanan ağrının tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiş olacaktır.

Özet olarak, birincil afferent ağrı sinyalizasyonunda birden fazla voltaj kapılı kalsiyum kanalı türleri rol almaktadır. Nörojenik ve miyojenik işlergeler göz önüne alındığında kalsiyum kanal ailesi arasında, N ve T-tipi kalsiyum kanalları en kritik role sahip olmaları nedeniyle terapötik hedefler arasında yer almaktadırlar.

Kaynaklar

1. Emre M. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve moleküller özellikleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2018;27(1):1-17.
2. Ibrahim HS, Maryam IU, Nasir Mohamad, Mahadeva R, Adzim K, Nor Hidayah AB. Reviews on calcium mediated secondary messengers in chronic opioids exposure/addiction. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2015;5(01), 114-119.
3. William AC, Edward PR, Terrance PS, Joerg S. International union of pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. Pharmacol Rev 2005;57(4):411-25.
4. Thomas L. Pallone, Sandeep Khurana, Chunhua Cao. Voltage-Gated Calcium Channels: Structure and Function (CACNA)2017;5942-49.
5. Simms BA, Zamponi GW. Neuronal Voltage-Gated Calcium Channels: Structure, Function, and Dysfunction. Neuron 2014;82(1):24-45.
6. Sümer Turanlıgil NC, Uyanıklıgil Y. Hücre İçi Sinyal Yolakları ve Klinik Yansımaları. Arşiv 2010;19:180-191.
7. Zhang Z, Xu Y, Song H, Rodriguez J, Tuteja D, Namkung Y, et al. Functional roles of Ca (v)1 3(alpha1D)calcium channel in sinoatrial nodes: insight gained using gene-targeted null mutant mice. Circ Res 2002;90:981-87.
8. Triggle DJ. L-type calcium channels. Curr Pharm Des 2006;12(4):443-57.
9. Safa P, Boulter J, and Hales TG. Functional properties of Cav1 3(alpha1D) L-type Ca2+ channel splice variants expressed by rat brain and neuroendocrine GH3 cells. J Biol Chem 2001;276:38727-37.
10. Xu W and Lipscombe D. Neuronal Ca (V)1 3alpha(1)L-type channels activate at relatively hyperpolarized membrane potentials and are incompletely inhibited by dihydropyridines. J Neurosci 2001;21:5944-51.

11. Thomas DH, Weifeng Xu, and Diane Lipscombe. Neuronal L-type calcium channels open quickly and are inhibited slowly. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(44):10247–51.
12. Platzer J, Engel J, Schrott-Fischer A, Stephan K, Bova S, Chen H, et al. Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca²⁺ channels. *Cell* 2000;102:89–97.
13. Valentin KG. The role of voltage-gated calcium channels in pain and nociception. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2006;17:555–64.
14. Gruner W, Silva LR. Omega-conotoxin sensitivity and presynaptic inhibition of glutamatergic sensory neurotransmission in vitro. *J Neurosci* 1994;14:2800–2808.
15. Mills LR, Niesen CE, So AP, Carlen PL, Spigelman I, Jones OT. N-type Ca²⁺ channels are located on somata, dendrites, and a subpopulation of dendritic spines on live hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci* 1994;14(11):6815–24.
16. Jason E Pope, Timothy R. Deer. Ziconotide: a clinical update and pharmacologic review. *Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2013;14(7):957–966.
17. Emilie P, Michel V, Jean M, Valerie R. Peptide Neurotoxins That Affect Voltage-Gated Calcium Channels: A Close-Up on ω -Agatoxins. *Toxins* 2011, 3(1), 17–42.
18. Wallace MS, Kosek PS, Staats P, Fisher R, Schultz DM, Leong M. Phase II, open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of ziconotide in patients receiving intrathecal morphine for severe chronic pain. *Pain Med* 2008;9(3):271–81.
19. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. *J Am Med Assoc* 2004;291(1):64–70.
20. Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Research & Therapy* 2007;9(212):1–14.
21. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2015;6(1):15–28.
22. Bruel BM, Burton AW. Intrathecal Therapy for Cancer-Related Pain. *Pain Medicine* 2016;17(12):2404–21.
23. Webster LR, Fakata KL, Charapata S, Robert F, Michael MH. Open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: Addition of morphine in patients receiving ziconotide for severe chronic pain. *Pain Med* 2008;9:282–90.
24. Dupouiron D, Bore F, Lefebvre-Kuntz D, Brenet O, Debourmont S, Dixmieras F, et al. Ziconotide Adverse Events in Patients with Cancer Pain: A Multicenter Observational Study of a Slow Titration, Multidrug Protocol. *Pain Physician* 2012;15:395–403.
25. McGuire D, Bowersox S, Fellmann JD, Luther RR. Sympatholysis after neuron-specific, N-type, voltage-sensitive calcium channel blockade: first demonstration of N-channel function in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:400–403.
26. Kolosov A, Aurini L, Williams ED, Cooke I, Goodchild CS. Intravenous injection of leconotide, an omega conotoxin: synergistic antihyperalgesic effects with morphine in a rat model of bone cancer pain. *Pain Medicine* 2011;12(6), 923–941.
27. Williams ME, Brust PF, Feldman DH, Patthi S, Simerson S, Maroufi A, et al. Structure and functional expression of an omega-conotoxin-sensitive human N-type calcium channel. *Science* 1992;257:389–395.
28. Weber AM, Wong FK, Tufford AR, Schlichter LC, Matveev V, Stanley EF. N-type Ca²⁺ channels carry the largest current: implications for nanodomains and transmitter release. *Nature Neuroscience* 2010;13(11):1348–50.
29. Valentin KG and Leonard KK (Eds). *Structure, Function, and Modulation of Neuronal Voltage-Gated Ion Channels*. Elizabeth T and Terrance PS. Voltage-gated N-type and T-type calcium channels and excitability disorders 2009;35–66, John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9780470429907.ch2.
30. Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol Rev* 2018;70(2):315–347.
31. Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel $\alpha 2 \delta$ -1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci* 2004;29(39):8494–99.
32. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha 2 \delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271:5768–76.
33. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:28–33.
34. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005;39(12):2029–37.
35. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–251.
36. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of Pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008;35:502–14.
37. Olivera BM, McIntosh JM, Cruz LJ, Luque FA, Gray WR. Purification and sequence of a presynaptic peptide toxin from *Conus geographus* venom. *Biochemistry* 1984;23:5087–90.
38. Ryan M. Brady, Jonathan B. Baell and Raymond S. Norton. Strategies for the development of conotoxins as new therapeutic leads. *Mar. Drugs* 2013;11:2293–2313.
39. Olivera BM, Cruz LJ, de Santos V, LeCheminant GW, Griffin D, Zeikus R, et al. Neuronal calcium channel antagonists Discrimination between calcium channel subtypes using omega-conotoxin from *Conus magus* venom. *Biochemistry* 1987;26:2086–90.

40. Wang YX, Pettus M, Gao D, Phillips C, Scott Bowersox S. Effects of intrathecal administration of ziconotide, a selective neuronal N-type calcium channel blocker, on mechanical allodynia and heat hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Pain* 2000;84:151–8.
41. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:63–70.
42. Ver Donck A, Collins R, Rauck RL, Nurescu P. An open-label, multicenter study of the safety and efficacy of intrathecal ziconotide for severe chronic pain when delivered via an external pump. *Neuromodulation* 2008;11:103–11.
43. Richard JL, Se 'bastien Dutertre, Irina Vetter, and MacDonald J. Conus Venom Peptide Pharmacology. *Pharmacological Reviews* 2012;64(2):259–298.
44. Peter D. Anderson, Gyula Bokor. Conotoxins: Potential Weapons from the Sea. *J Bioterr Biodef* 2012;3(3), 1–4.
45. Thomas D. Helton, Weifeng Xu, and Diane Lipscombe. Neuronal L-type calcium channels open quickly and are inhibited slowly. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(44):10247–51.
46. Martinello K, Huang Z, Lujan R, Tran B, Watanabe M, et al. Cholinergic afferent stimulation induces axonal function plasticity in adult hippocampal granule cells. *Neuron* 2015;85:346–63.
47. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol Rev* 2003;83:117–161.
48. McRory JE, Santi CM, Hamming KS, Mezeyova J, Sutton KG, Baillie DL, et al. Molecular and functional characterization of a family of rat brain T-type calcium channels. *J Biol Chem* 2001;276:3999–4011.
49. Heron SE, Phillips HA, Mulley JC, Mazarib A, Neufeld MY, Berkovic SF, et al. Genetic variation of CACNA1H in idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol* 2004;55:595–596.
50. Yue J, Liu L, Liu Z, Shu B, Zhang Y. Upregulation of T-type Ca²⁺ channels in primary sensory neurons in spinal nerve injury. *Spine* 2013;38:463–70.
51. Messinger RB, Naik AK, Jagodic MM, Nelson MT, Lee WY, Choe WJ, et al. In vivo silencing of the Cav3.2 T-type calcium channels in sensory neurons alleviates hyperalgesia in rats with streptozocin-induced diabetic neuropathy. *Pain* 2009;145:184–195.
52. Wen XJ, Xu SY, Chen ZX, Yang CX, Liang H, Li H. The roles of T-type calcium channel in the development of neuropathic pain following chronic compression of rat dorsal root ganglia. *Pharmacology* 2010;85:295–300.
53. Chen WK, Liu IY, Chang YT, Chen YC, Chen CC, Yen CT, et al. Ca^v_{3.2} T-type Ca²⁺ channel-dependent activation of ERK in paraventricular thalamus modulates acid-induced chronic muscle pain. *J Neurosci* 2010;30:10360–68.
54. Engbers JD, Anderson D, Asmara H, Rehak R, Mehaffey WH, Hameed S, et al. Intermediate conductance calcium-activated potassium channels modulate summation of parallel fiber input in cerebellar Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:2601–06.
55. E. Bourinet, A Francois, S Laffray. T-type calcium channels in neuropathic pain. *Pain* 2016;157 S15-S22.
56. Barton ME, Eberle EL, Shannon HE. The antihyperalgesic effects of the T-type calcium channel blockers ethosuximide, trimethadione, and mibefradil. *Eur J Pharmacol* 2005;521:79–85.
57. Jagodic MM, Pathirathna S, Joksovic PM, Lee W, Nelson MT, Naik AK, et al. Up-regulation of the T-type calcium current in small rat sensory neurons after chronic constrictive injury of the sciatic nerve. *J Neurophysiol* 2008;99:3151–56.
58. Michael E. Hildebrand, Terrance P. Snutch. Contributions of T-type calcium channels to the pathophysiology of pain signaling. *Pain* 2006;3(3):335–341.
59. Haitao Y, Vinicius MG, Ravil RP, Gerald WZ, Philippe D. Functional characterization and analgesic effects of mixed cannabinoid receptor/T-type channel ligands. *Molecular Pain* 2011;7(89):1–12.
60. Huc S, Monteil A, Bidaud I, Barbara G, Chemin J, Lory P. Regulation of T-type calcium channels: signalling pathways and functional implications. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793:947–952.
61. Chemin J, Monteil A, Perez-Reyes E, Nargeot J, Lory P. Direct inhibition of T-type calcium channels by the endogenous cannabinoid anandamide. *EMBO J* 2001;20:7033–40.
62. Park JY, Remy S, Varela J, Cooper DC, Chung S, Kang HW, et al. A post-burst after depolarization is mediated by group I metabotropic glutamate receptor-dependent upregulation of Ca^v_{2.3} R-type calcium channels in CA1 pyramidal neurons. *PLoS Biol* 2010;8(11):1–17.
63. Naidoo V, Dai X, Galligan JJ. R-type Ca²⁺ channels contribute to fast synaptic excitation and action potentials in subsets of myenteric neurons in the guinea pig intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22: e353–363.
64. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013;75:365–391.
65. Nebe J, Vanegas H, Neugebauer V, Schaible HG. Omega-agatoxin IVA, a P-type calcium channel antagonist, reduces nociceptive processing in spinal cord neurons with input from the inflamed but not from the normal knee joint—an electrophysiological study in the rat in vivo. *Eur J Neurosci* 1997;9:2193–2201.
66. Charles P Taylor. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin Calcium channel α ₂- δ (Cav₂- δ) ligands. *Pain* 2009;142(1–2):13–6.
67. Ebersberger A, Portz S, Meissner W, Schaible HG, Richter F. Effects of N-, P/Q- and L-type calcium channel blockers on nociceptive neurones of the trigeminal nucleus with input from the dura. *Cephalalgia* 2004 Apr; 24(4):250–61.
68. Gurkoff G, Shahlai K, Lyeth B, Berman R. Calcium Channel Antagonists and traumatic Brain Injury. *Pharmaceuticals* 2013, 6(7), 788–812.

İçindekiler / Contents

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Stres İnkontinansı Olan Hastalarda Transobturator Tape Operasyonu Komplikasyonu ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi77 Evaluation of The Transobturator Tape Operation Results and Complications in The Patient with Stress Incontinence <i>Bülent Katı, Kemal Gümüş, Hasan Anıl Kurt</i> doi: 10.5505/kjms.2018.91489	
İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Aktivasyonunda İnflamasyon ile Hemogram Parametrelerinin İlişkisi83 Relationship of Inflammation and Hemogram Parameters in the Activation of Inflammatory Bowel Diseases <i>Ece Sivrel Uzun, Engin Ersin Şimşek, Sabah Tüzün, Ekrem Orbay, Emel Ahishalı, Mustafa Reşat Dabak</i> doi: 10.5505/kjms.2018.32650	
Myastenik ve Non-Myastenik Timus Tümörlerinde Genişletilmiş Timektomi İşleminin Sonuçları88 Outcomes of Extended Thymectomy in Myasthenic and Non-Myasthenic Thymus Tumors <i>Ezel Erşen, Hasan Volkan Kara, Burcu Kılıç, Mevlhika İşcan, Akif Turna, Kamil Kaynak</i> doi: 10.5505/kjms.2018.26680	
Levotiroksin Sodyum Tedavisi Alan Hipotiroid Hastalarda 25-Hidroksi-Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi94 Evaluation of 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Hypothyroid Patients Receiving Levothyroxine Sodium Therapy <i>Harun Düğeroğlu, Yasemin Kaya</i> doi: 10.5505/kjms.2018.95914	
Kinking: A Rare Complication of Sleeve Gastrectomy99 Sleeve Gastrektominin Nadir Tanımlanan Bir Komplikasyonu; Kinkleşme <i>Mutlu Ünver, Türker Karabuğa, Şafak Öztürk, İsmail Özsan, Zafer Önen, Ünal Aydın</i> doi: 10.5505/kjms.2018.71245	
Profilaktik Servikal Serklaj Başarısını Etkileyen Faktörler 103 Factors Affecting Prophylactic Cervical Cerclage Success <i>Hasan Çilgin</i> doi: 10.5505/kjms.2018.43898	
Hemodiyaliz Tedavisi Sürdürenlerde “Subjektif Global Değerlendirme” ile Objektif Parametrelerin Karşılaştırılması: Kesitsel Araştırma 109 Comparison of Subjective Global Assessment with Objective Parameters in Patients Maintaining Hemodialysis Treatment: A Cross-Sectional Study <i>Halil İbrahim Erdoğan, Eray Atalay, Tolga Kasacı, Can Öner</i> doi: 10.5505/kjms.2018.10327	
Laktat Seviyesinin Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastalarda Prognostik Amaçlı Kullanımı 115 Prognostic Usage of Lactate Levels in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding <i>İbrahim Can Ayık, Vermir Değerli, Gökhan Yılmaz, Emre Sevim</i> doi: 10.5505/kjms.2018.15945	
The Effect of Abdominal Subcutaneous Fat Tissue Thickness in Pelvic Trauma 121 Abdominal Subkutan Yağ Doku Kalınlığının Pelvik Travma Üzerine Etkisi <i>Yeliz Aktürk, Serra Özbal Güneş</i> doi: 10.5505/kjms.2018.60243	
Histerektomi Olgularında Adenomyozis İnsidansı 128 The Incidence of Adenomyosis in Hysterectomy Cases <i>Yakup Baykuş, Rulin Deniz, Ebru Çelik Kavak, Hasan Çilgin, Haldun Arpacı, Nazan Ardic, Ömür Öztürk</i> doi: 10.5505/kjms.2018.38159	
OLGU SUNUMU / CASE REPORT	
Clinical and Radiological Significance of Transient Brain Lesion in the Corpus Callosum Splenium: 2 Case Reports 133 Korpus Kallozum Spleniumda Görülen Geçici Beyin Lezyonun Klinik ve Radyolojik Önemi: 2 Olgu Sunumu <i>Fettah Eren, Gözde Öngün, Şerefnur Öztürk</i> doi: 10.5505/kjms.2018.99705	
Aksiller Lenfanjionu Olan Bir Yenidoğanda Lokal Bleomisin Tedavisi: Olgu Sunumu 137 Local Bleomycin Treatment in a Newborn with Axillary Lymphangioma: A Case Report <i>Yusuf Atakan Baltrak</i> doi: 10.5505/kjms.2018.27880	
DERLEME / REVIEW	
Ağrı Patofizyolojisinde Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanallarının Rolü 140 Role of Voltage-Gate Calcium Channels in Pain Pathophysiology <i>Mustafa Emre</i> doi: 10.5505/kjms.2018.43925	