

ORTADOĞU®

TIP

DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL



Bilimsel Tıp Dergisi

Mart 2019, Cilt: 11 Sayı: 1

e-ISSN NO: 2548-0251

3 Ayda Bir Yayınlanır



Editors in Chief / Baş Editörler

Mustafa ALTINBAS, Prof Dr

Serdar GUNAYDIN, Prof Dr

Associate Editor / Yardımcı Editör

Orhan Eren GUNERTEM, Dr

Selin EREL, Dr

Editorial Board/ Editör Kurulu

Mustafa Paç, Prof Dr
Metin Orhan, Prof Dr
Berkant Özpolat, Prof Dr
Kanat Özışık, Prof Dr
Salih Cesur, Doç Dr
Atike Tekeli Kunt, Doç Dr
Ali Baran Budak, Dr

Adem İlkay Diken, Doç Dr
Berrin Günaydın, Prof Dr.
Önder Bozdoğan, Prof Dr
İlgi Baran, Prof Dr
Bülent Özkurt, Prof Dr
Bülent Koçer, Prof Dr
Gül Hatipoğlu, Prof Dr

Fevzi Toraman, Prof Dr
Mustafa Öztürk, Prof Dr
Murat Albayrak, Doc Dr
Mitat Koz, Prof Dr
Süleyman Gökdoğan, Dr
Mehmet İleri, Prof Dr

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN, Dr

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY, Dr

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi
DNT ORTADOğU YAYINCILIK A.ř.
İvedik caddesi 338/B-4 Yenimahalle / ANKARA
GSM: 0554 571 56 52
www.dntortadoguyayincilik.com
E-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

Mart 2019, Cilt: 11, Sayı: 1 Üç Ayda Bir Yayınlanır
DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 120 TL (4 SAYI)

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/ortadogutipdergisi/>

Editörden/Editorial

Değerli okuyucularımız;

Bu yılın ilk Sayısı ile karşınızdayız Sevgili Okurlarımız.

2018 yılı bizim için maalesef beklemediğimiz sonuçlar ortaya çıktığından dolayı arzu ettiğimiz düzeyde geçmedi. Bunun için çok üzgünüz. Yayın Ekibimiz, Ulakbim Yayın Kuralları değişikliğini istenen ölçüde ve zamanında yerine getiremediğinden Ortadoğu Tıp Dergimiz geçici bir süre için Türk Tıp Dizininden çıkmış bulunmaktadır. Tekrar Türk Tıp Dizinine girmek için olağan üstü bir gayretin içindeyiz,; bunu bilmenizi isteriz. Umuyoruz ve arzu ediyoruz ki, en kısa sürede tekrar eski statümüzü geri alalım. Bunun için Editörler Kurulunda ivedilikle değişikliğe gittik. Dergimizin hak etmediği bu nahoş duruma neden olan kişileri Dergimizden uzaklaştırdık. Yeni bir Ekiple işi yeniden ele alıp üstün bir gayretle hedefimize doğru yola çıktık. İnşallah tez zamanda bu amacımıza ulaşacağız, buna canı gönülden inanıyoruz.

Yeni Editörler Kurulumuza başarılar diliyorum. Hedeflediğimiz yerlere gelme konusunda kendilerine güvenimiz tamdır.

Bu Sayımızda 13 adet orijinal makale, 1 adet derleme ve 3 adet vaka sunumu yer almıştır.

Gönderdiğiniz yazıların akibetini, DergiParka yükledikten sonraki süreçte Sekreterimiz Yasemin Hanımdan telefon veya e-mail yoluyla öğrenebilirsiniz.

Her zaman olduğu gibi orijinal çalışmalarınızı, ilginç olgu sunumlarınızı Dergimize bekliyoruz. Yazılar Türkçe veya İngilizce olabilir. Makaleler için Çalışılan Kurumdaki Etik Kuruldan ONAY almayı ihmal etmeyiniz. Vaka sunumları için hastadan OLUR almak gerekmektedir. Ulakbim'in yeni yayın kuralları arasında bunlar da yer almaktadır.

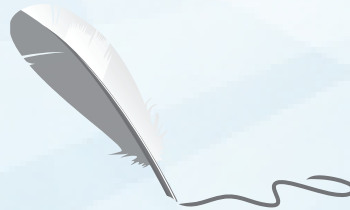
Dergimize abone olmak için lütfen Sekreterimiz Yasemin Hanım ile iletişime geçiniz !

Müteakip Sayılarımızda buluşmak dileği ile;

Esen kalın, sağlıklı kalın !

PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ

BAŞEDİTÖR



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Kevin McCUSKER, Prof Dr, USA
Youry OSTROVSKY, Prof Dr, Belarus
Konstadinos PLESTIS, Prof Dr. Greece

Nikos KOSTOMITSOPOULOS, MD, Greece
Quirino PIACEVOLI, Prof Dr, Italy

Mustafa CIKRIKCIOGLU, Prof Dr, Switzerland
Thomas HIRNLE, Prof Dr, Poland

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Aydın ACAR (Ankara)
Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)
Nermin AKDEMİR (Sakarya)
Ramazan AKDEMİR (Sakarya)
Murat ALBAYRAK (Ankara)
Didem ALİEFENDİOĞLU (Kırıkkale)
Murat ALTAY (Ankara)
Mustafa ALTAY (Ankara)
Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)
Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)
Koray AYDOĞDU (Ankara)
Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)
Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)
Lütfü BEKAR (Çorum)
Rasim BENGİ (Çorum)
Serap BİBEROĞLU (Karabük)
Murat BOZLU (Mersin)
Salih CESUR (Ankara)
İsmail CEYHAN (Ankara)
Mehmet ÇITIRIK (Ankara)
Selim ÇOLAK (Kırıkkale)
Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)
Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)
Seher DEMİRER (Ankara)
Turgut DENİZ (Kırıkkale)
Adem İlkay DİKEN (Çorum)
Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)
Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)
Metem DOLAPÇI (Çorum)
Koray DURAL (Kırıkkale)
Can ERGİN (Ankara)
Salim ERKAYA (Ankara)
Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)
Göktürk FINDIK (Ankara)
Metin GÖRGÜ (Bolu)
Ümit GÖRKEM (Çorum)
Ülker GÜL (Antalya)
Osman GÜLER (Ankara)
Serdar GÜLER (Çorum)
Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)
Yunus GÜRBÜZ (Ankara)
Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)
Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)
Eyüp HORASANLI (Ankara)
Mehmet İBİŞ (Ankara)
Mehmet İLERİ (Ankara)
Erdem KARABULUT (Ankara)
Serdar KARACA (Ankara)
Asım KALKAN (Rize)
Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)
Göksal KESKİN (Ankara)
Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)
Mitat KOZ (Ankara)
Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)
Suna OĞUZDOĞLU (Ankara)
Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)
Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)
Muhit ÖZCAN (Ankara)
Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)
Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)
Adem ÖZKARA (Çorum)
Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)
Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)
Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)
Mustafa PAÇ (Ankara)
Cem Kaan PARSAK (Adana)
Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)
Remzi SAĞLAM (Ankara)
Meral SAYGUN (Kırıkkale)
Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)
Mehmet ŞAHİN (Isparta)
Dilek ŞENEN (Antalya)
İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)
Neriman ŞENGÜL (Bolu)
Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)
Özgür TATLI (Trabzon)
Selami Koçak TOPRAK (Ankara)
Mehmet TÜRKER (Sakarya)
Serhat ÜNAL (Ankara)
Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)
Özge VERGİLİ (Kırıkkale)
Aydın YAĞMURLU (Ankara)
Bülent YALÇIN (Ankara)
Soner YAVAŞ (Ankara)
Neziha YILMAZ (Yozgat)
Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)
Sinan ZEHİR (Çorum)
Tevfik ZİYPAK (Erzurum)
İbrahim DOĞAN (Ankara)
Terrence GOURLAY, Prof Dr, England
Ingp KUTSCHKA, Prof Dr, Germany
Thomas MODINE, Prof Dr, France
Mehmet Ali ONUR, Prof Dr, Ankara/Turkey
Pinar OZISIK, Prof Dr, Ankara/Turkey

İçindekiler / Index

Editörden / Editorial

Orijinal Makale / Original Article

- Devlet hizmet yükümlülüğü süresinde spontan pnömotorakslara yaklaşım Spontan pnömotorakslara yaklaşım.....1**
The approach to the spontaneous pneumothorax in period of compulsory public service
Hüseyin Yıldırım, Tuba Şahinoğlu
- Karın radyografisinin akut apandisit tanısındaki yeri: Önemli midir?.....6**
The role of abdominal radiography in the diagnosis of acute appendicitis: Is it important?
Hamza Çınar, Ali Aygün
- Antrasiklin ve taksan rezistant metastatik meme kanseri tedavisinde eribulin mesilat etkinlik ve tolerabilitesi. Tek merkez deneyimi.....10**
Efficacy and tolerability of eribulin mesylate in the treatment of anthracycline and taksan resistance to metastatic breast cancer. Single central experience
Çağlayan Geredeli
- Neuropathic pain adversely affects functional status, quality of life and depression in patients with knee osteoarthritis.....15**
Nöropatik ağrı diz osteoartriti hastalarda fonksiyonel durumu, yaşam kalitesini ve depresyonu olumsuz etkiler
Burhan Fatih Koçyiğit, Tuba Tulay Koca
- Behçet hastalarında pulmoner arter sertliğinin değerlendirilmesi.....22**
Evaluation of pulmonary artery stiffness patients with Behcet's disease
Hayriye Şahinli, Mustafa Gökhan Vural, Göksal Keskin
- Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin problem çözme süreçlerinin incelenmesi.....27**
Process of problem solving investigation of nurses working in a university hospital
Belgin Yıldırım , Nühket Bağsürer
- Characteristics and experiences of etonogestrel-releasing contraceptive implant users in a cohort of Turkish women.....34**
Türk kadın kohortunda etonogestrel salan kontraseptif implant kullanıcılarının özellikleri ve deneyimleri
Demet Kokanali, Meryem Kuru Pekcan, Yasemin Tasci
- Induction or consolidation chemotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer patients treated with.....40**
concurrent chemoradiation: a retrospective study
Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanan opere edilemeyen lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisinin yeri: retrospektif çalışma
Semiha Urvay, Birsen Yücel
- Evre III küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda sekizinci evreleme sisteminin prognostik etkileri.....47**
The prognostic effects of new eighth staging system for stage III non-small cell lung cancer
Gül Kanyılmaz, Meryem Aktan, Berrin Benli Yavuz, Lütfi Saltuk Demir
- Katılma nöbeti ve demir eksikliği anemisinin önemi.....54**
Breath holding spells and importance of iron deficiency anemia
Serkan KIRIK
- Humerus başındaki kistler ile rotator manşet ve biceps uzun başı tendonu patolojileri arasında bir ilişki var mı?.....58**
Is there a relationship between the long head of the biceps tendon and rotator cuff pathology with the humeral head cysts?
Mehmet Hamdi Şahan
- Serum hepcidin levels in active and inactive Behcet's disease.....63**
Aktif ve inaktif Behçet hastalığında serum hepsidin düzeyleri
Okan Dikker, Sembol Yıldırım, Mustafa Şahin, Murat Usta, Müberra Vardar, Eren Vurgun, Yüksel Çiçek, Mustafa Durmuşcan, Zeynep Altun, Fehmi Baran
- Kronik delta hepatitli hastalarımızın tedavi sonuçları.....73**
Treatment results of chronic delta hepatitis patients
Celal Ayaz, Tuğba Sarı
- Derleme (Review)**
- Ağız kanserleri ve diş hekimlerinin rolü.....78**
Oral cancers and the role of dentists
Hamed Deveci, Dilek Aynur Uğar Çankal
- Vaka Sunumu (Case Report)**
- Moellerella wisconsensis'e bağlı olarak gelişen periton diyalizi ile ilişkili peritonit olgusu.....85**
Peritonitis related to peritoneal dialysis due to Moellerella wisconsensis
Duygu Çerçioğlu, Süleyman Karaköse, Ayşe Zeynep Bal, Esra Kaya Kılıç, Mehtap Alev, Salih Cesur, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Sami Kınıklı
- Persistan sol süperiyor vena kava: olgu sunumu.....88**
Persistent left superior vena cava: case report
Hatice Kaplanoglu, Osman Beton, Baki Hekimoğlu
- Kırılmış pankreatik stentin balon kateter ile çıkarılması; pankreatik stent komplikasyonu.....91**
Removal of broken pancreatic stent balloon catheter; the pancreatic stent complication
Sami Çifçi, Hüseyin Ataseven

■ Orjinal Makale

Devlet hizmet yükümlülüğü süresinde spontan pnömotorakslara yaklaşım

The approach to the spontaneous pneumothorax in period of compulsory public service

Hüseyin Yıldırın* , Tuba Şahinoğlu 

Konya Numune Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Konya, Türkiye

Öz

Amaç: Spontan pnömotoraks dışarıdan bir etki olmadan plevral aralığa hava geçişidir ve göğüs cerrahi acilleri içinde tedavisi, kliniği ve altta yatan hastalıklar açısından önemlidir. Bu çalışmada devlet hizmet yükümlülüğü süresinde, spontan pnömotoraks tanılı hastalara devlet hastanesi şartlarında yaklaşımın sunulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, kliniğimizde Haziran 2017 ve Ocak 2018 tarihleri arasında spontan pnömotoraks tanısıyla tedavi edilen hastalar dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, sigara kullanım durumu, tedavi şekli ve hastanede yatış süreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 18 (2'si kadın, 16'sı erkek) hasta dahil edildi. Hastaların 11'i (%61,1) sigara kullanıyordu. Hastaların 7'sine (%38,8) cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi yaklaşım olarak, 5 hastada videotorakoskopik wedge rezeksiyon ve parsiyel plevral dekortikasyon, 1 hastada videotorakoskopik bül ligasyonu ve parsiyel plevral dekortikasyon ve 1 hastada torakotomi bül ligasyonu uygulandı. On hasta tüp torakostomi ile, 1 hasta ise nazal oksijen ile tedavi edildi. Hastalarda komplikasyon görülmedi.

Sonuç: Spontan pnömotoraks, acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Tedavisinde amaç akciğerin tam ekspansiyonunu sağlamak ve tekrarlamasının önlenmesidir. Tüp torakostomi çoğunlukla ilk yaklaşımdır, ancak ameliyat endikasyonu sağlayan hastalarda avantajları nedeniyle videotorakoskopik cerrahinin devlet hastanesi şartlarında da uygulanmasını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: cerrahi yaklaşım; spontan pnömotoraks; videotorakoskopi.

Sorumlu Yazar*: Hüseyin Yıldırın, Konya Numune Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Selçuklu, Konya, Türkiye

E-mail: h-yildiran@hotmail.com

ORCID:

Geliş Tarihi: 30.08.2018 Kabul Tarihi: 01.12.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.456161

Abstract

Aim: There is air in the pleural space without an external effect in the case of spontaneous pneumothorax, and it is important in terms of treatment, clinic, and underlying diseases in thoracic surgery. In this study, it was aimed to present the approach to the patients with spontaneous pneumothorax in the period of compulsory public service.

Material and Methods: The patients who were treated with spontaneous pneumothorax between June 2017 and January 2018 in our clinic were included in this study. Gender, age, smoking status, type of treatment and length of hospital stay were recorded.

Result: 18 patients (2 female, 16 male) were included in the study. Eleven of the patients (61.1%) were smoking. Surgical treatment was applied to 7 (38.8%) of the patients. As a surgical approach, videothoroscopic wedge resection and partial pleural decortication in 5 patients, videothoroscopic bulla ligation and partial pleural decortication in 1 patient and thoracotomy bulla ligation in 1 patient were applied. Ten patients were treated with tube thoracostomy and one patient was treated with nasal oxygen. Complications did not occur in the patients.

Conclusion: Spontaneous pneumothorax is a disease requiring urgent diagnosis and treatment. The purpose of the treatment is to provide the lung totally expanded and to prevent recurrence of pneumothorax. Tube thoracostomy is usually the first approach, but we recommend that the videothoroscopic surgery can be used in the conditions of the public hospital because of its advantages for the patients who have surgical indications.

Keywords: surgical approach; spontaneuos pneumothorax; videothoracoscopy.

Giriş

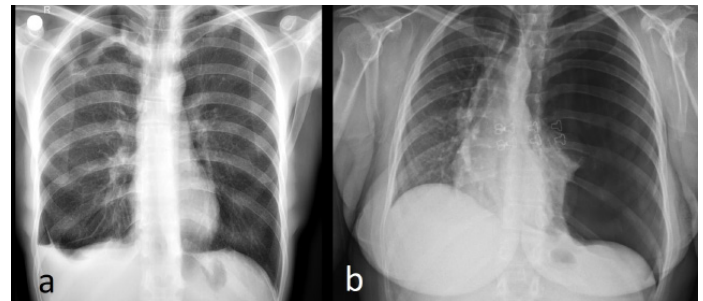
Spontan pnömotoraks dışarıdan bir etki olmadan pleural aralığa hava geçişidir. Primer spontan pnömotoraksla, hayatı tehdit edici bir klinik olarak göğüs cerrahisi pratiğinde sık karşılaşılmaktadır. Primer spontan pnömotoraksta akciğerde alta yatan bir patoloji yokken, sekonder spontan pnömotoraks ise akciğerde alta yatan bir patoloji sonucu gelişmektedir [1]. Tedavisinde amaç akciğerin tam ekspanse olmasını sağlamak ve pnömotoraksın tekrarlamasını engellemektir. Hastanın kliniğine göre ilk müdahale genellikle tüp torakostomi ile kapalı sualtı drenajı uygulanmasıdır. Cerrahi tedavi gerektiğinde, torakotomiye göre belirgin üstünlüğü olan videotorakoskopi yardımlı cerrahi yaklaşım (VATS), hemen hemen her hastada uygulanabilir olmuştur. Bu çalışmada, kliniğimize spontan pnömotoraks tanısı ile başvuran veya konsülte edilen hastaların devlet hizmet yükümlülüğü süresinde tıbbi koşulları çoğu zaman yetersiz kalabilecek devlet hastanesi şartlarındaki medikal ve cerrahi tedavi yaklaşımının sunulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Konya Numune Hastanesi ve Kars Harakani Devlet Hastanesi'nde Haziran 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasında spontan pnömotoraks tanısıyla tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet, yaş, sigara kullanım durumu, tedavi şekli ve hastanede yatış süreleri kaydedildi. Çalışmamız, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 18 hastanın 2 (% 11,1)'si kadın, 16 (% 88,9)'sı erkek; yaş ortalaması ise 41,9 (17-86)'du. Hastaların 11'i (%61,1) sigara kullanıyordu. Hastaların 7'sine (%38,8) cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi tedavi kararı, 2 hastada uzamış hava kaçağı, 1 hastada mesleki risk grubunda bulunması nedeniyle (sık uçak yolculuğu), 1 hastada tansiyon pnömotoraksa neden olmuş apikal yerleşimli bül olması, 2 hastada nüks pnömotoraks, 1 hastada ise spontan hemopnömotoraks olması nedeniyle verildi (Şekil 1, Tablo 1).



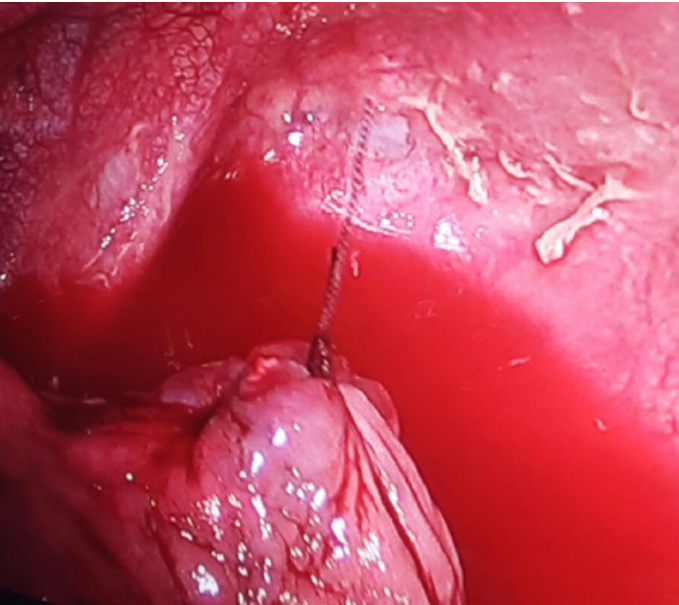
Şekil 1. (a) Sağda hemopnömotoraks. (b) Sol tansiyon pnömotoraks.

Tablo 1. Cerrahi endikasyonlar.	
Cerrahi endikasyonlar	N (%)
Uzamış hava kaçağı	2 (% 28,5)
Nüks pnömotoraks	2 (%28,5)
Mesleki risk (sık uçak yolculuğu)	1 (% 14,3)
Tansiyon pnömotoraksa neden olmuş bül	1 (%14,3)
Hemopnömotoraks	1 (% 14,3)
TOPLAM	7 (% 100)

Hastaların 5'ine videotorakoskopik wedge rezeksiyon ve parsiyel dekortikasyon (Şekil 2), 1'ine torakotomi bül ligasyonu, 1'ine videotorakoskopi yardımlı bül ligasyonu ve parsiyel dekortikasyon uygulandı (Şekil 3). 1 (%5,5) hastada ise VATS (video-assisted thoracic surgery) sonrası nüks pnömotoraks görüldü, torakotomi ile total plevral dekortikasyon uygulandı. Patoloji sonuçları, 1 hastada soliter fibröz tümör olarak, diğerlerinde plevrit ve inflamasyon olarak alındı.

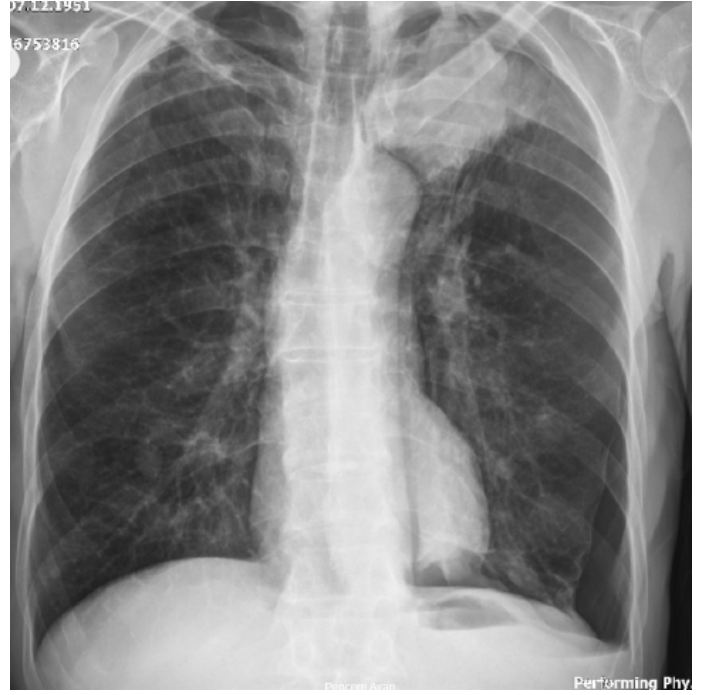


Şekil 2. Videotorakoskopi yardımlı olarak tespit edilen apikal bülün, kapatıcı kesici lineer stapler kullanılarak wedge rezeksiyon ile çıkarılması.



Şekil 3. Videotorakoskopi yardımlı apikal bül ligasyonu.

Bir hastaya lokal anestezi altında torakoskopi uygulandı, bu tedavi amaçlı olmayıp pnömotoraks ile aynı tarafta üst lopta kitle, bilateral multiple nodülleri olması nedeniyle tanısal amaçlı uygulandı, akciğer adenokarsinomu tanısı alındı (Şekil 4).



Şekil 4. Sol üst lopta kitle ve sağ akciğerde metastatik nodülleri olan hastanın acil bavarusunda çekilen posteroanterior akciğer grafisinde solda tespit edilen pnömotoraks.

On hasta tüp torakostomi ile tedavi edildi. Bir hastada pnömotoraksı minimal olması nedeniyle nazal oksijen ile ekspansiyon sağlandı. Bir başka hastada pnömotoraks ile eş zamanlı miyokard enfarktüsü geçirmesi nedeniyle uzamış hava kaçağı olmasına rağmen cerrahi alınamadı. 2 hasta Heimlich valf ile takip edildi (Şekil 5). Tekrarlayan pnömotoraks ile başvuran 2 hastaya ise cerrahi önerildi ancak hastalar kabul etmediğinden göğüs tüpü ile takip edildi (Tablo 2).



Şekil 5. Heimlich valf.

Tablo 2. Medikal tedavi uygulanan hastalar.

Medikal tedavi uygulanan hastalar	n (%)	
Tüp torakostomi	10 (% 91)	Heimlich valf kullanılan 2 (% 18,1) Cerrahi kabul etmeyen 2 (% 18,1)
Nasal oksijen	1 (% 9)	
TOPLAM	11	

Ortalama hastanede kalış süresi, medikal tedavi alan hastalarda 7,9 (3-17) gün; cerrahi uygulananlarda 4,5 (3-10) gündü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hiçbir hastada komplikasyon görülmedi.

Tartışma

Spontan pnömotoraks, altta yatan neden ortaya koyulduğu zaman yönetimi ve tedavisi daha iyi planlanabilecek bir hastalıktır [1]. Tedavinin amacı akciğerin tam ekspansiyonunu ve hava kaçağının durmasını sağlamak, semptomları düzeltmek, komplikasyonları ve nüksü önlemektir [2]. Tedavi seçenekleri hastanın kliniği ve saptanan pnömotoraksın miktarına göre değişmektedir. Tanıda genellikle akciğer grafisi yeterlidir. Ancak hacim olarak pnömotoraks miktarının ölçülmesi için hem akciğer grafisi hem toraks tomografisi kullanılabilir. Kollabe akciğer dokusunun hilus ile mesafesinin aynı seviyede hilus ile göğüs duvarı arasındaki mesafeye oranının küpü hacmen yaklaşık oranı verir [3]. Miktarı %10 ile %15'e kadar olan ve hastada nefes darlığı yapmayan pnömotorakslarda gözlem yeterli olabilmektedir. Sadece oda havasında dahi pnömotoraks rezorbsiyonu günlük yaklaşık % 2 kadar olmaktadır. Oksijen desteği ile bu oran 3-4 kat artabilmektedir [4]. Çalışmamızda 1 hastada pnömotoraks miktarı %5 altında olması nedeniyle nazal oksijen ile gözlemleyerek üçüncü günde akciğerin tam ekspansiyonu sağlanmıştır. Pnömotoraks alanı %15 üzerinde olan hastalarda perkütan iğne veya perkütan katater aspirasyonu uygulanabilir. Ancak daha fazla pnömotoraks alanında, semptomatik olanlarda en yaygın ve efektif işlem tüp torakostomi ile kapalı sualtı drenajı uygulamasıdır [2,5]. Hava kaçağı kesildikten ve akciğerin tam ekspansiyonu sağlandıktan sonra dren 24 saat klempli tutularak kontrol akciğer grafisi çekilir, akciğer ekspanse ise toraks dreni çekilir [5]. Kapalı sualtı drenaj sistemi yerine toraks tüpüne Heimlich valf bağlanarak güvenli bir şekilde hastaların ayaktan takibine imkan vermektedir [6]. Çalışmamızda 10 hasta toraks tüpü ile tedavi edilmiş, bu hastaların toraks drenleri akciğer tam ekspanse olduktan ve hava kaçağı kesildikten

sonra klemlenerek çekilmiştir. Toraks tüpü ile takip edilen ancak hava kaçağı devam etmesi nedeniyle uzun süreli tüp torakostomi ile ayaktan takip edilen 2 hastamız olmuştur. Hastalardan biri ameliyatı kabul etmediğinden, diğeri ise pnömotoraks ile aynı günde miyokard enfarktüsü geçirmesi nedeniyle cerrahi için yüksek riskli kabul edildiğinden ameliyata alınamadı. İki hastada da yaygın pulmoner amfizem mevcuttu, 14 gün hastanede sualtı drenaj sistemi ile takip edildi. Hava kaçağının devam etmesi üzerine ikisi de Heimlich valf ile taburcu edilerek ayaktan takip edildi. Hastaların birinde 1. ayda, diğeri ise 2. ayda akciğerin tam ekspansiyon olması ve hava kaçağı kesilmesi üzerine toraks tüpü çekildi.

Minimal invaziv tedavi yöntemi olarak videotorakoskopik yaklaşım, endoskop olması halinde birçok merkezde uygulanabilir olmuştur. Bizim pratiğimizde de videotorakoskopik yaklaşımlar yapılabilmektedir, ne var ki en uygunu endoskopik stapler olmasına rağmen bunun kullanımını her zaman mümkün olmamaktadır. Kliniğimizde videotorakoskopi uygulanırken kamera portu yanında aksilladan yaklaşık 3 cm insizyon açılmış ve endostapler yerine lineer stapler veya sütür kullanılmıştır (Şekil 6). Torakoskopide genel yaklaşım 2 port insizyon açılması ve hava kaçağının görüldüğü bölgeye da blebin wedge rezeksiyonu ile birlikte parietal plevranın abrazyonu ya da dekortikasyonudur [3]. Çalışmaya dahil edilen ve videotorakoskopi uygulanan hastaların hepsinde 2 port insizyonu uygulandı. Postoperatif ağrıyı azaltmak, hastane yatışını kısaltmak amacıyla tek port torakoskopik yaklaşım da mevcuttur. Uçları eklemli ve açılabilir endoskopik aletler ve stapler kullanımı gerektirmesi nedeniyle her klinikte uygulanması zordur. Ameliyat sonrası daha az ağrı, daha az kanama, daha kısa hastanede yatış süresi nedeniyle tek port torakoskopinin, çoklu port ile yapılan torakoskopiye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir [7,8].

**Şekil 6.** Operasyon sırasında açılan insizyonlar.



Bazı klinisyenler spontan pnömotoraksta plevral abrazyon ya da parsiyel dekortikasyon yapmaksızın altta yatan nedene yönelik wedge rezeksiyonun yeterli olduğu görüşünü benimsemiştir [9]. Plevral abrazyon ya da parsiyel dekortikasyonun sonra geçirebileceği toraks ameliyatı için ileri yapışıklığa neden olabileceği savunulmaktadır. Ancak nökslerin önlenmesi açısından plörodezis için dekortikasyonun etkili olduğu bilinmektedir [10]. Çalışmamızda cerrahiye alınan 6 hastada parsiyel dekortikasyon da uygulanmıştır. Çalışmada vakalara uygulanan tedaviler literatür ile de uyumludur.

Bu seride; VATS sayesinde elde edilen önemli bir kazanım da lokal anestezi altında tanısız olarak uygulanabilmesi ve adenokarsinomlu bir hastanın saptanmış olmasıdır.

Torakotomiye VATS'ın üstünlüğü çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır [11,12]. Bu nedenle minimal invazif cerrahi olarak VATS'ın günümüzde ve gelecekte torasik cerrahi pratiğinde yerinin daha da artacağı aşikardır. Dolayısıyla genç uzmanların da; hem hastane yatış süresini kısaltması hem de ek patolojileri tanımlayabilmesi açısından birçok olanak sağlayan minimal invazif cerrahiye, tıbbi koşulları elverdiği kadarıyla, örneğin stapler bulunmasa da sütür kullanarak, genel anestezi alamasa da lokal anestezi altında, pek çok merkezde güvenle uygulayabileceğini ve spontan pnömotorakslı cerrahi gerektiren hastalarda yapılabileceğini düşünüyoruz.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi:

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur

Kaynaklar

1. Kara HV, Demir A. Pnömotoraks ve pnömomediastinum. In: Yuksel M (ed). Erişkin Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2011: 917-24.
2. Baysungur V. Pnömotoraks. In: Göğüs Cerrahisi Cilt II, Ökten İ, Kavutçu HŞ (eds). Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013: 1493-518.
3. Turna A. Pnömotoraks cerrahisi ve teknikler. In: Çağdaş Videotorakoskopik Cerrahide Teknikler ve Sonuçlar, Toker A, Batirel HF (eds). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2014: 27-34.
4. Park CB, Moon MH, Jeon HW, et al. Does oxygen therapy increase the resolution rate of primary spontaneous pneumothorax? J Thorac Dis 2017; 9: 5239-43.
5. M Henry, T Arnold, J Harvey. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax 2003; 58: 39-52.
6. Gogakos A, Barbetakis N, Lazaridis G, et al. Heimlich valve and pneumothorax Ann Transl Med 2015; 3: 54.
7. Salati M, Brunelli A, Xiumè F, et al. Uniportal video-assisted thoracic surgery for primary spontaneous pneumothorax: clinical and economic analysis in comparison to the traditional approach. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2008; 7: 63-6.
8. Abouarab AA, Rahouma M, Kamel M, Ghaly G, Mohamed A. Single Versus Multi-Incisional Video-Assisted Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2018; 28: 174-85.
9. Zhenrong Z, Lanfang D, Hongxiang F, Chaoyang L, Deruo L. Pleural abrasion should not routinely preferred in treatment of primary spontaneous pneumothorax J Thorac Dis 2017; 9: 1119-25.
10. Ooi A, Ling Z. Uniportal video assisted thoracoscopic surgery bullectomy and double pleurodesis for primary spontaneous pneumothorax. J Vis Surg 2016; 2: 17.
11. Perikleous P, Rathinam S, Waller DA. VATS and open chest surgery in diagnosis and treatment of benign pleural diseases. J Vis Surg 2017; 3: 84.
12. Divisi D, Di Leonardo G, Crisci R. Vats Versus Axillary Minithoracotomy in the Management of the Second Episode of Spontaneous Pneumothorax: Cost-Benefit Analysis. World J Surg 2016; 40: 2171-7.

■ Orjinal Makale

Karın radyografisinin akut apandisit tanısındaki yeri: Önemli midir?*The role of abdominal radiography in the diagnosis of acute appendicitis: Is it important?*Hamza Çınar¹ , Ali Aygün² ¹ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ordu/Türkiye² Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ordu/Türkiye**Öz**

Amaç: Akut apandisit (AA) ön tanısıyla acile başvuran hastaların çoğuna ayakta düz batın grafisi (ADBG) çekilmektedir; fakat ADBG'nin AA tanısına katkısı günümüzde sorgulanmaktadır. Çalışmamızın amacı tartışmalı olan bu konuyu aydınlatmak için ADBG'nin AA tanısındaki önemini irdelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümünde 2014 ve 2017 yılları arasında AA ön tanısıyla ameliyat edilen hastaların preoperatif çekilen ADBG bulguları ile patoloji sonuçları kıyaslandı. ADBG bulguları ile AA tanısı arasındaki ilişki irdelendi.

Bulgular: AA şüphesi nedeniyle ameliyat edilen 180 hastanın 140 (%77,8)'ına ADBG çekildi. ADBG de bulguya rastlanan 105 hastanın 90'nın (%85,7) da AA varken 15'inde (%14,3) yoktu. ADBG'de herhangi bir bulguya rastlanmayan 35 hastanın ise 25'inde (%71,4) AA varken 10'unda (%28,6) yoktu. ADBG bulgusu olan ve olmayan hastalar da AA tanısı koyma açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,098$). ADBG çekimi yapılan hastaların 115'inde (%82,1) AA varken 25'inde (%17,9) yoktu. ADBG çekimi yapılmayan hastaların ise 27'sinde (%67,5) AA varken 13'ünde (%32,5) yoktu. ADBG çekimi yapıp yapılmaması AA tanısına etki etmemektedir ($p=0,07$).

Sonuç: ADBG, AA tanısını koymada nadiren yardımcı olur. AA düşünülen her hastaya ADBG çekmektense hekimin aklında ön tanı olarak AA dışında başka bir akut batın nedeni daha varsa ucuz, erişilebilir ve kolay yorumlanabilir olması nedeniyle ADBG çekilebilir.

Anahtar kelimeler: apandisit; karın radyografisi; teşhis

Sorumlu Yazar*: Hamza Çınar, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Departmanı, Ordu/Türkiye

E-posta: drhamzacinar@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1748-1392

Gönderim: 17.10.2018 Kabul: 08.01.2019

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.471631

Abstract

Aim: Most of the patients presenting to the emergency department with an preliminary diagnosis of acute appendicitis (AA) are undergoing standing plain abdominal radiography (SPAR), but SPAR's contribution to the diagnosis of AA is being questioned today. The aim of our study is to evaluate the importance of SPAR in the diagnosis of AA to elucidate this controversial issue.

Material and Methods: We evaluated preoperative SPAR findings and pathology results of patients who were operated with the diagnosis of AA between 2014 and 2017 at General Surgery Department of Ordu University Training and Research Hospital. The relationship between the presence/absence of the SPAR findings and the diagnosis of AA were analyzed.

Results: 140 (77.8%) of 180 patients who were operated for suspicion of AA underwent SPAR. Of the 105 patients with SPAR findings, 90 (85.7%) had AA and 15 (14.3%) were no. No findings were found in the 35 of patients who underwent SPAR, 25 (71.4%) had AA and 10 (28.6%) did not. There was no statistically significant difference in the diagnosis of AA in patients with and without SPAR findings ($p = 0.098$). Of the 140 patients undergoing SPAR, 115 (82.1%) had AA, and 25 (17.9%) were no. Of the 40 patients without SPAR, 27 (67.5%) had AA and 13 (32.5%) did not. Whether or not SPAR was performed did not affect the diagnosis of AA ($p = 0.07$).

Conclusion: SPAR rarely helps in diagnosis of AA. SPAR should not be routinely taken to every patient considered AA. If there is another cause of acute abdomen other than AA as a pre-diagnosis in the physician's mind, SPAR may be taken because it is cheap, accessible and easily interpretable.

Keywords: appendicitis; plain abdominal radiographs; diagnosis

Giriş

Akut apandisit (AA), karın ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hastalarda ameliyat gerektiren en sık nedendir [1]. Hayatı boyunca bir insanda akut apandisit görülme oranı yaklaşık % 7'dir [2]. Bu kadar sık görülen bir hastalığın tanısını zamanında ve doğru olarak koymak halen hekimleri zorlamaktadır. Tanı için anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve radyolojik tetkikler kullanılır. Klinik uygulamada kullanılan radyolojik tetkikler; ayakta düz batın grafisi (ADBG), ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir [3]. Geleneksel olarak bir çok merkezde akut karın ağrısıyla acile başvuran hastalara ADBG çekilmektedir fakat akut batının en sık sebebi olan AA tanısında ki yeri tartışmalıdır. ADBG rutin kullanımında AA tanılı hastalarda akut batının diğer nedenlerini dışlamak için kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı ise AA şüphesiyle acile başvuran hastalarda ADBG'nin tanıya olan katkısını irdelemektir.

Gereç ve Yöntemler

Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne 2014-2017 yılları arasında karın ağrısı nedeniyle başvuran ve AA ön tanısıyla ameliyat edilip verilerine ulaşılabilen 180 hastanın patoloji sonuçlarıyla ameliyat öncesi çekilen ADBG'leri retrospektif olarak incelendi. Retrospektif incelemeyi rutinde olduğu gibi birer genel cerrahi ve acil uzmanı yaptı. Hastalar kendi içinde patoloji sonuçlarına göre apandisit ve nonapandisit olarak ayrıldı. Hastaların preoperatif dönemde çekilen ADBG'leri patoloji sonuçlarını bilmeyen 2 hekim tarafından literatürde tanımlanmış olan AA'yı düşündüren 9 ADBG bulgusu yönünden incelendi (Tablo 1) [4].

Tablo 1: AA hastalarında ADBG bulguları

Bulgu 1	Bulgu yok
Bulgu 2	Çekum ve terminal ileum düzeyinde inflamasyonu gösteren hava sıvı seviyeleri
Bulgu 3	Sağ alt kadranda lokalize ileus
Bulgu 4	Sağ alt kadranda artmış yumuşak doku dansitesi
Bulgu 5	Sağ alt kadranda apandikolitiyazis görüntüsü
Bulgu 6	Gaz dolu apendiks lümen görüntüsü
Bulgu 7	Diyafram altı serbest hava
Bulgu 8	Çekal gaz gölgesinde etrafındaki iltihabi kitleye bağlı deformite
Bulgu 9	Psoas gölgesinin bulanıklaşması
Bulgu 10	Sağ flank şeridinin bulanıklaşması ve periton ile transvers kas arasında radyölüens çizginin olması

İstatistiksel analiz

İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde frekans, yüzde ve ortalamalar, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Çalışmanın etik onayı Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (NO:2018-209) alınmıştır.

Bulgular

AA şüphesi nedeniyle ameliyat edilen 180 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $36,32 \pm 16,29$ (18-84) yılı ve 96'sı (% 53,3) erkek idi. Hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde apendiksin 142 (% 78,9) hastada apandisit ve 38 (% 21,1) hastada ise normal olduğu anlaşıldı. ADBG çekilme oranını değerlendirdiğimizde hastaların 140'ına (% 77,8) çekilirken 40'ına (% 22,2) çekilmedi. AA şüphesi olan hastaların % 37,8'ine USG ve % 63,9'una ise BT çekildi. USG'nin AA tanısındaki başarı oranı % 75 iken BT'nin ise % 85,7 idi.

ADBG çekilen 140 hastanın 35'inde (% 25) herhangi bir bulguya rastlanmadı. Bulguya rastlanan 105 hastanın ise %

36,4'ünde sağ alt kadranda hava-sıvı seviyesi, % 25,7'sinde sağ alt kadranda lokalize ileus, % 22,8'inde sağ alt kadranda artmış yumuşak doku dansitesi, % 1,4'ünde sağ alt kadranda apandikolitiyazis görünümü, % 1,4'ünde gaz dolu apendiks lümeni görünümü, % 1,4'ünde çekal gaz gölgesi etrafındaki iltihabi lezyona bağlı deformite, % 11,4'ünde psoas gölgesinin bulanıklaşması, % 2,1'inde sağ flank şeridinin bulanıklaşması ve periton ile transversus abdominis kası arasında radyolusens çizgi gözlenirken hiçbir hastamızda diyafram altı serbest hava yoktu.

ADBG çekilip herhangi bir bulguya rastlanmayan 35 hastanın % 71,4'ünde AA varken % 28,6'sında AA yoktu. ADBG' de bulguya rastlanan 105 hastanın % 85,7'sinde AA varken %14,3' ünde yoktu. ADBG bulgusu olan ve olmayan hastalarda AA tanısı koyma açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu (p=0,098). AA ve nonapandisit olan hastaların ADBG bulgularının karşılaştırılması Tablo 2' de gösterildi.

Tablo 2: AA hastalarında ADBG bulgularının patoloji sonucuna göre karşılaştırılması

Bulgular	Akut Apandisit n=142, (%)	Non-Apandisit n=38, (%)	P Değeri
Bulgu 1, (+)	25 (%17,60)	10 (%26,31)	P=0,980
Bulgu 2, (+)	43 (%30,28)	8 (%21,05)	P=0,781
Bulgu 3, (+)	34 (%23,94)	2 (%5,26)	P=0,047
Bulgu 4, (+)	25 (%17,60)	7 (%18,42)	P=0,680
Bulgu 5, (+)	2 (%1,40)	0	P>0,05
Bulgu 6, (+)	1 (%0,7)	1 (%2,63)	P=0,326
Bulgu 7, (+)	0	0	*
Bulgu 8, (+)	0	2 (%5,26)	P=0,031
Bulgu 9, (+)	12 (%8,45)	4 (%10,52)	P=0,487
Bulgu 10, (+)	2 (%1,40)	1 (%2,63)	P=0,448

*Hasta eksikliği nedeniyle istatistiksel analiz yapılmadı,

ADBG çekimi yapılan 140 hastanın 115'inde (% 82,1) AA varken 25'inde (% 17,9) yoktu. ADBG çekimi yapılmayan 40 hastanın ise 27'sinde (%67,5) AA varken, 13 (% 32,5)'ünde yoktu. ADBG çekiminin yapıp yapılmaması AA tanısına etki etmemektedir (p=0,07).

Tartışma

AA tanısında; USG, BT, MRG ve yeni nesil birçok biyokimyasal marker kullanılmasına rağmen sağ alt kadranda ağrısıyla başvuran hastalarda halen % 20'ye varan yanlış tanı oranları bildirilmektedir [5-7]. Sağ alt kadranda ağrısının en sık sebebi olan AA' da zamanında ve doğru tanı koymak morbidite ve mortaliteyi azaltır. AA tanısında gecikme hastaların % 10-15'inde perforasyonla sonuçlanabilir ve bu durum hastalarda artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir [8,9]. Tanıda gecikmemek adına hızlı hareket ederken yanlış pozitif tanı oranları artabilir. Yanlış pozitif tanı sonrası gereksiz yere apendektomiler yapılmaktadır. Bu durum da hastalarda morbidite ve mortaliteye yol açabilir [10].

Akut karın ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hastalarda, karın grafisi genellikle ilk yapılan radyolojik tetkiktir. Karın grafisi supin pozisyon yada ayakta çekilebilir. Bizim hastalarımızın tamamında ayakta çekildi. Günümüzde ADBG'nin AA tanısındaki yeri, USG, BT ve MRG'nin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte

eski önemini yitirmiş kullanımı da eskiye nazaran azalmaktadır. Bu durum Virginia Üniversitesinde yapılan bir çalışmada da gösterildi. Akut karın ağrısı şikayetiyle aynı hastanenin aciline başvuran hastalarda yıllara göre ADBG çekilme oranları değerlendirilmiş ve 1972'de %43, 1992'de %30, 2007'de ise %21 şeklinde azalan oranlar tespit edildi [11]. USG yada BT gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin olmadığı ilçe hastanelerinde karın ağrısının ayırıcı tanısında halen ADBG rutin kullanılmaktadır. İleri tanısal değerlendirme gereken hastalar ise hastanemiz gibi bölge hastanelerine sevk edilmektedir. Bu sebepten dolayı hastalarımızda ADBG çekilme oranı literatürün aksine halen % 77,8 gibi yüksek bir orandadır.

Günümüzde ADBG'nin AA tanısındaki yeri sorgulansa da hekimlerin bir kısmı AA şüphesi olan hastalara halen rutin olarak ADBG çekirmektedir [12-14]. Hatta bazı çalışmalar ADBG'nin AA tanısındaki başarısını % 53 gibi yüksek oranlarda bildirmiştir [14]. Fakat literatürdeki çoğu çalışmada ise AA tanısında ADBG'nin çok da işe yaramadığı bildirilmektedir. Öncel ve ark. yaptıkları çalışmada ADBG'nin AA tanısına % 10'dan daha az katkı yaptığını göstermiştir [15]. Başka bir çalışmada ise AA şüphesi nedeniyle ADBG çekilen 871 hastanın sadece 83'ünde yani % 10'undan daha azında anormal bulgular tespit edilebilmiştir [16]. Fenkin'in yaptığı çalışmada ise ADBG'de AA tanısında önemi olan hiçbir bulguya rastlanmadı [17].

ADBG'nin AA tanısında yeri olup olmadığı gerçekten tartışmalı bir konudur peki hangi ADBG bulguları AA'yı düşündürür? Bu sorunun cevabını bulabilmek için literatürü irdelediğimizde ADBG bulgularının genelde 9 alt başlık altında toplandığını görmekteyiz. AA'nın ADBG bulguları Tablo 1'de verildi [4]. Ama unutulmaması gereken en önemli şey AA tanısında ADBG bulgularının görülebilmesi için hastanın obez olmaması, çekim tekniğinin optimum şartlarda gerçekleşmesi ve en önemlisi bakan klinisyenin bu bulgulara dikkat etmesi gereklidir.

AA tanısında % 47-79 oranında anormal ADBG bulguları görülmesine rağmen bunların çoğu non-spesifiktir çünkü bu bulgular sağlıklı kişilerde veya ameliyat gerektirmeyen hastalarda da görülebilir [18-20]. ADBG bulguları arasında AA tanısında en sık kullanılanı hastaların yaklaşık % 50'sinde görülen ileal ve çekal hava sıvı seviyesidir fakat bu bulgu sağlıklı kişilerin de beşte birinde görülebilir [15]. Apandikolitiyazis en spesifik olduğu düşünülen yaygın bir AA bulgusudur fakat hastaların sadece % 10 ile 15'inde görülebilir. ADBG'de apandikolitiyazis bulgusu görülen olguların % 90'a yakını AA'dır [21,22]. Bizim çalışmamızda AA şüphesi nedeniyle ADBG çekilen hastaların % 85,7'sinde literatürde belirtilen oranların da üzerinde anormal bulgulara rastlanmıştır. Bu bulgular içinde en sık görüleni 140 hastanın 51' inde (% 36,4) olan sağ alt kadranda hava-sıvı seviyesiydi. ADBG çekilen hastalarımızın % 1,4'ünde görülen apandikolitiyazis AA tanısı için % 100 ile en spesifik bulguydu fakat ADBG bulguları arasında AA tanısı koyma açısından lokalize ileus istatistiksel olarak anlamlı olan tek parametreydi. Lokalize ileus AA tanısında istatistiksel



olarak anlamlı olsa da AA ve normal olan hastalarda klinik fark oluşturacak kadar belirgin bir fark yoktu. Ayrıca çalışmamızın sonucuna göre ADBG'de görülen çekal gaz gölgesinde etrafındaki iltihabi kitleye bağlı deformite bulgusu istatistiksel olarak anlamlı bir parametre olarak bulunsa da tüm değerlendirilen grafiler içerisinde yalnızca 2 hastada görülmesi ve gerçek AA hastalarının hiçbirinde görülmemesi nedeniyle AA tanısı koyma açısından anlamlı bir bulgu değildir. Çalışmamızda AA şüphesi nedeniyle ADBG çekilip anormal bulguya rastlanan veya rastlanmayan hastalar da AA tanısı koyma açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu. ADBG çekiminin yapılıp yapılmaması da AA tanısına etki etmemekteydi. ADBG apandisit tanısının konulmasında hekime beklenen yardımı sağlamamaktaydı.

ADBG, AA tanısına yardım etmese de neden halen AA ön tanılı hastalarda yüksek oranlarda çekilmektedir? Bunun cevabı hekimin aklında AA dışında intestinal obstrüksiyon, üreteral taş, bazal pnömoni, perforasyon gibi başka bir ön tanı daha varsa bunları dışlamak için ADBG bulgularının kullanılabilmesidir [23,24]. ADBG bulguları AA tanısında istenilen başarıyı göstermese bile bazı hastalarda tedavi planını değiştirebilir. Boleslawski' nin çalışmasında sağ alt kadranda ağrısı olup AA düşünülen hastaların % 6'sında ADBG yardımıyla ileus ve böbrek taşı gibi tanılar konularak tedavi planı değiştirildi [25].

Çalışmadaki kısıtlamalar

Çalışmamızın en önemli dezavantajı retrospektif tarama şeklinde yapılmış olması ve sayının sınırlı miktarda olmasıdır.

Sonuç

US, BT ve MRG gibi radyolojik tetkiklerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte AA tanısında batın grafilerinin önemi azalmıştır fakat ucuz, erişilebilir ve kolay yorumlanabilir olması nedeniyle diğer akut batın hastalıklarını dışlamak için çekilebilir. Bazı durumlarda çok nadir de olsa ADBG'nin dikkatlice incelenmesi AA tanısına da yardımcı olabilir. Sonuç olarak AA tanısında batın grafileri rutin olarak önerilmemelidir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Menteş Ö, Eryılmaz M, Yiğit T, ve ark. 60 yaş üstü apandektomili olgularımızın retrospektif analizi. JAEM 2008; 7: 36-41.
2. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. Am J Epidemiol. 1990;132:910-25.
3. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. BMJ. 2006; 333: 530-34.
4. Brooks DW, Killen DA. Roentgenographic findings in acute appendicitis. Surgery 1965; 57: 377-384.
5. Reynolds SL. Missed appendicitis in a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care. 1993; 9: 1-3.
6. Aygun A, Katipoglu B, Imamoglu M. et al. Diagnostic value of plasma pentraxin-3 in acute appendicitis. J Invest Surg 2017;11: 1-6.

7. Parks NA, Schroepfel TJ. Update on imaging for acute appendicitis. Surg Clin North Am 2011; 91: 141-54.
8. Eriksson S, Granstrom L, Carlstrom A. The diagnostic value of repetitive preoperative analysis of C-reactive protein and total leukocyte count in patients with suspected acute appendicitis. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 1145-49.
9. Thompson MM, Underwood MJ, Dookeran KA, Lloyd DM, Bell PR. Role of sequential leucocyte counts and C-reactive protein measurements in acute appendicitis. Br J Surg 1992; 79: 822-24.
10. Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. Arch Surg 2002; 137: 799-804
11. Hastings RS, Powers RD. Abdominal pain in the ED: a 35 year retrospective. Am J Emerg Med 2011; 29: 711-16.
12. Rodrigues G, Kannaiyan L, Gopashetty M, Rao S, Shenoy R. Plain X-ray in Acute Appendicitis. The Internet Journal of Radiology 2003; 3: 1-4.
13. Ellis H, Nathanson LK. Appendix and appendectomy. In: Zinner MJ, Schwartz ST, Ellis H (eds). Maingot's abdominal operations, 10th ed, Appleton and Lange, New York 1997: 1191-1227.
14. MacKersie AB, Lane MJ, Gerhardt RT et al. Nontraumatic acute abdominal pain: unenhanced helical CT compared with three-view acute abdominal series. Radiology 2005; 237: 114-22.
15. Oncel M, Degirmenci B, Demirhan N, Hakyemez B, Altuntas YE, Aydinli M. Is the use of plain abdominal radiographs (PAR) a necessity for all patients with suspected acute appendicitis in emergency services?. Curr Surg 2003; 60: 296-300.
16. Ahn SH, Mayo-Smith WW, Murphy BL, Reinert SE, Cronan JJ. Acute nontraumatic abdominal pain in adult patients: abdominal radiography compared with CT evaluation. Radiology 2002; 225:159-64.
17. Jenkins D, Lee P. Radiology in acute appendicitis. J R Coll Surg Edinb 1970; 15: 34-37.
18. Shimkin PM. Radiology of acute appendicitis. Am J Roentgenol 1978; 130:1001-4.
19. Turkyilmaz Z, Sonmez K, Konus O, et al. Diagnostic value of plain abdominal radiographics in acute appendicitis in children. East Afr Med J 2004; 81: 104-7.
20. Phillipott JW, Swischuk LE, John SD. Appendicitis in the era of ultrasound: Are plain radiographs still useful?. Emerg Radiol 1997; 4: 68-71.
21. Joffe N. Radiology of acute appendicitis and its complications. CRC Crit Rev Clin Radiol Nucl Med 1975; 7: 97-160
22. Lee PWR. The plain film in the acute abdomen: a surgeon's evaluation. Br J Surg 1976; 63: 763-66.
23. Mankanjuola D, Al Qasabi Q, Malabarey T. A comparative ultrasound and plain abdominal x-ray: evaluation of non-classical clinical cases of appendicitis. Ann Saudi Med. 1993; 13: 41-46.
24. Old JL, Dusing RW, Yap W, Dirks J. Imaging for suspected appendicitis. Am Fam Physician 2005; 71: 71-78.
25. Boleslawski E, Panis Y, Benoist S, Denet C, Mariani P, Valleur P. Plain abdominal radiography as a routine procedure for acute abdominal pain of the right lower quadrant: prospective evaluation. World J Surg. 1999; 23: 262-64.

To cite this article: Çağlayan D. Antrasiklin ve taksan rezistant metastatik meme kanseri tedavisinde eribulin mesilat etkinlik ve tolerabilitesi. Tek merkez deneyimi. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 1: 10-14.

■ Orjinal Makale

Antrasiklin ve taksan rezistant metastatik meme kanseri tedavisinde eribulin mesilat etkinlik ve tolerabilitesi. Tek merkez deneyimi

Efficacy and tolerability of eribulin mesylate in the treatment of anthracycline and taksan resistance to metastatic breast cancer. Single central experience

Çağlayan Geredeli* 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul/ Türkiye

ÖZ

Amaç: Mikrotübül inhibitörü olan eribulin mesilat antrasiklin ve taksana rezistant metastatik meme kanserli hastalarda kullanımı kabul edilmiştir. Amaç eribulin mesilatın etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif çalışmada İstanbul Okmeydanı eğitim ve araştırma hastanesi tıbbi onkoloji kliniğinde metastatik meme kanseri nedeniyle tedavi görmekte olan ve öncesinde antrasiklin ve taksan dahil olmak üzere en az 2 seri kemoterapi almış olan hastalar alındı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 25 hasta alındı. Median yaş 54,9 (range 36-73) idi. median takip süresi 11.6 aydı. Hastaların %68 ER pozitif, %68 Pr pozitif, %8,3 HER2 pozitif ve %6,2 triple negatifti. Hastalardan %78 inde karaciğer, %64 ünde kemik, %36sında akciğer metastazı mevcuttu. Eribuli seri sayısı 4,4 (min3-max6) idi. Eribulin kür sayısı 6,6 (min 1-max 33) idi. Median PFS 6,6 (0-26) ay olup median OS 17 (0-30) aydı. %8 inde tam yanıt (2 hasta), %12 (3hasta) sinde parsiyel yanıt, %52 (13 hasta) stabil yanıt ve %28 (7 hasta) progresif hastalık mevcuttu. Hastaların hormon reseptör durumu ve HER2 durumuna göre sağ kalımda farklılık yoktu (P=0,187). Hastalardaki metastaz bölgelerine göre de sağ kalım da farklılık tespit edilmedi (P=0,875). %12 (3 hasta) hastada grade 3-4 hematolojik toksisite ve %4 (1 hasta) hastada grade 3-4 nöropati görülmüşken %40 (10 hasta) hastada grade 1-2 hematolojik toksisite, %24 (6hasta) hastada grade 1-2 nöropati görülmüştür.

Sonuç: Eribulin mesilat antrasiklin ve taksan rezistans önceden çoklu seri kemoterapi almış metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde 3. Seri ve daha sonraki serilerde etkin ve tolerabl bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: metastatik meme kanseri; kemoterapi; eribulin mesilat.

Sorumlu Yazar*: Çağlayan Geredeli, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul/ Türkiye

E-posta: caglayange@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-2345-6789

Gönderim: 26.03.2018 Kabul: 18.06.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.409706



ABSTRACT

Aim: The microtubule inhibitor eribulin mesylate anthracycline and taxane resistance have been accepted for use in patients with metastatic breast cancer. The goal is to investigate the efficacy of eribulin mesylate.

Material and Methods: Retrospective study was carried out in Istanbul Okmeydanı educational and research hospital medical oncology clinic patients who were treated for metastatic breast cancer and who had received at least 2 serial chemotherapy including anthracycline and taksan.

Results: A total of 25 patients were included in the study. Median age was 54.9 (range 36-73). Median follow-up time is 11.6 months. 68% of the patients were ER positive, 68% were Pr positive, 8.3% were HER2 positive and 6.2% were triple negative. 78% of the patients had liver, 64% had bone, and 36% had lung metastases. The treatment line number was 4.4 (min3-max6). The number of cycles of Eribulin was 6.6 (min 1-max 33). Median PFS is 6.6 (0-26) months and median OS is 17 (0-30). There were 8% complete response (2 patients), 12% (3 patients) partial response, 52% (13 patients) stable response and 28% (7 patients) progressive disease. there was no difference in survival according to patients' hormone receptor status and HER2 status (P = 0.187). There was no difference in survival according to the metastatic sites in the patients (P = 0.875). Grade 3 to 4 hematologic toxicity in 12% (3 patients) and grade 3-4 neuropathy in 4% (1 patient) in the patient, 40% (10 patients) grade 1-2 hematologic toxicity in the patient, grade 1-2 neuropathies were seen

Conclusion: Eribulin mesylate have been found to be effective and tolerable in line 3 and more than subsequent line in the treatment of patients with metastatic breast cancer who anthracycline and taksan resistance and previously received multiple line chemotherapy.

Keywords: metastatic breast cancer; chemotherapy; eribulin mesylate

Giriş

Meme kanseri dünyada kadınlarda görülen en sık kanserdir ve kanserden ölümlerde kadınlarda ilk sırada yer almaktadır[1]. Meme kanseri teşhisi konulan hastaların yaklaşık %6 sını da metastatik evrede tanı konulmaktadır.[2] Metastatik meme kanserli hastaların 5 yıllık genel sağ kalımı yaklaşık %25 dir. [3]meme kanseri metastatik evrede tanı konulmuş yada sonradan metastatik hale gelmişse tedavi ile kür elde etmek imkansızdır.[4] Metastatik meme kanserinde tedavinin amacı hastaların olabildiğince uzun yaşaması ve yaşam kalitesinin yüksek olmasıdır.[2] son yıllarda meme kanserine yönelik geliştirilen trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin, lapatinib, evarolimuz, pablosiklib, ribosiklib gibi çok sayıda kanser ilaçları sayesinde metastatik meme kanserli hastaların sağ kalımında da artış olmuştur.[5-13]. Bu son yıllarda geliştirilen kemoterapötik ilaçlardan biriside eribulin mesilatıdır. ERİBULİN, mikrotübül dinamiklerini inhibe eden denizde doğal olarak üretilen halojen halichondrin B'nin sentetik bir analogudur. Onun etki mekanizması, taksan ve vinka alkaloidleri gibi diğer mikrotübül inhibitörlerinden farklıdır.[14] Eribulin mesilat depolimerizasyonu etkilemeksizin mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek G2-M fazında geri dönüşümsüz bir mitotik blok meydana getiri ve böylece

kanser hücresi apoptozu oluşur.[15]. Eribulin mesilat ile yapılan faz 3 çalışmada antrasiklin ve taksana rezistans metastatik meme kanserli hastalarda onkologun seçtiği ilaca karşı eribulin mesilat kullanımı karşılaştırılmış, eribulin kolunda PFS ve OS de sağ kalım sürelerinde uzama olmuştur.[16] Randomize kontrollü açık uçlu çalışma olan EMBARCE çalışmasında metastatik meme kanserinde önceden 2-5 veya daha fazla kemoterapi (önceden alınan tedavi %99 taksan, %99 antrasiklin, %73 capecitabin) alan hastaların tedavisinde tek ajan eribulin hekimin seçimi olan kemoterapi ajanıyla karşılaştırılmış EMBARCE çalışmasında eribulin kolunda objektif cevap oranı %12, PFS 3,6 ay ve OS 13,1((95% CI 11,8-14,3) ay a karşı hekimin tercih ettiği kemoterapi kolunda objektif cevap oranı %5, PFS 2,2 ay ve OS 10,6 (%95 CI 9,3-12,5) ay olmuştur.[12, 16] Eribulin kullanan diğer bir faz3 çalışmada tüm hastalarda 3 seri de eribulin kullanımı ile kapesitabin kullanımı karşılaştırılmış ve benzer etkinlikte bulunmuştur.[17] Bu çalışmada triple negatif hastaların OS si eribulin kullanan hastalarda 14,4 ay iken kapesitabin kullanan hastalarda 9,4 ay olup eribulin lehinde bulunmuştur(P=0,01). Metastatik meme kanserinde antrasiklin ve taksan rezistant vakalarda 3. Seri ve daha sonraki serilerde genellikle kapesitabin, gemitabin ve vinka alkaloidlerinden vinorelbin kullanılmaktadır (Tablo 1)[18-24].

Tablo 1. Metastatik meme kanserinde antrasiklin ve taksan kullanımı sonrası kullanılan kemoterapötik ajanlarla yapılmış ve yayımlanan çalışmalar

Referans	Kemoterapi	Hasta sayısı	Cevap oranı	PFS (ay)	OS (ay)
18	Kapesitabin	162	%20	3 ay	12.6 ay
19	Kapesitabin	135	%15	3.3 ay	10.4 ay
20	Kapesitabin	126	%28	4.6 ay	15.2 ay
21	Vinorelbin	40	%25	3 ay	7.6 ay
22	Vinorelbin	30	%25	3 ay	6 ay
23	Gemsitabin - Sisplatin	28	%39	NA	NA
24	Gemsitabin - Vinorelbin	29	%48	NA	NA

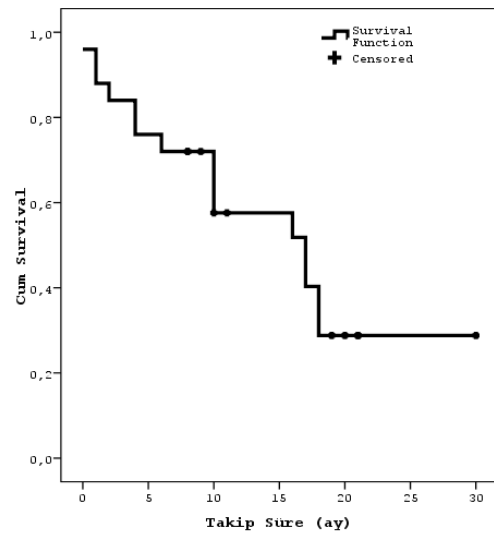
Gereç ve Yöntemler

Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiştir. 2014-2017 yılları arasında İstanbul Okmeydanı eğitim ve araştırma hastanesi tıbbi onkoloji kliniğinde tedavi görmüş hastaların tıbbi onkoloji kliniği arşiv dosyalarından hasta verileri elde edilmiştir. Hastaları arşiv dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı tarihi, tümör histolojisi, ER durumu, PR durumu, HER2 durumu, metastaz bölgelerinin yeri, önceden almış oldukları tedaviler ve tedavilerin başlama ve bitiş tarihleri, tedavi esnasında karşılaştıkları toksisite durumları ve son görülme tarihleri kaydedilmiştir. Hastalara eribulin mesilat 1,23 mg/m² dozuna her 21 günde 1. ve 8. günlerde uygulanmıştır. Tedaviye hastalık progresse olana veya toksisite gelişene kadar devam edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Sağ kalım Analizleri Kaplan Meier Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi

Sonuç

Çalışmaya toplam 25 hasta alındı. Median yaş 54,9 (min36-max73) idi. Median takip süresi 11,6 aydı. Hastaların %68 ER pozitif, %68 PR pozitif, %8,3 HER2 pozitif ve %6,2 triple negatif. Hastalardan %78'inde karaciğer, %64'ünde kemik, %36 'sın da akciğer metastazı mevcuttu (Tablo 2). Eribulin seri sayısı 4,4 olup en az 3. seride ve en çokta 6.seride kullanılmıştı. Önceden kullanılan kemoterapi ajanlarına bakıldığında antrasiklin kullanım oranı %100, taksan %100, gemsitabin %80,

Kapesitabin %64 ve vinorelbin %52 olmuştur (Tablo 2). Eribulin kür sayısı 6,6 (min 1-max 33) idi. Median PFS 6,6 (0-26) ay olup, median OS 17 (%95 Cİ 8,2-25,8) ay olup 12 aylık OS %57,6, 24 aylık OS %28,8 olmuştur (Tablo 3) (Şekil 1). Hastaların %8'inde tam yanıt (2 hasta), %12'sinde (3 hasta) parsiyel yanıt, %52'sinde (13 hasta) stabil yanıt ve %28'sidede (7 hasta) progresif hastalık mevcuttu (Tablo 2). Hastaların hormon reseptör durumu göre sağ kalımlara bakıldığında ER negatif hastalarda median OS 10 (%95 Cİ 3,3-16,7) ay olurken ER pozitif hastalarda median OS 18 (%95 Cİ 16-20) olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P=0,187). PR negatif hastalarda median OS 17 (%95 Cİ 0-34,7) olmuşken PR pozitif hastalarda median OS 16 (%95 Cİ 6,3-25,7) olup istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (P=0,684). HER2 negatif hastalarda median OS 16 (%95 Cİ 9,1-22,9) olmuşken HER2 pozitif hastalarda median OS 18 (%95 Cİ 0-39) olup istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (P=0,530). Triple negatif hastalarda median OS 17 (10,6-23,4) olmuşken hormon reseptörü pozitif hastalarda median OS 10 (%95 Cİ 1,6-18,3) olup istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (P=0,741). Metastaz bölgelerine göre sağkalımlara bakıldığında kemik metastazı olanlarda median OS 16 ay, karaciğer metastazı olanlarda median OS 16 ay ve akciğer metastazı olanlarda median OS 10 ay bulunmuş olup istatistiksel anlamlılık gözlemlenmemiştir (P=0,875). Toksikite oranlarına bakıldığında %12 (3 hasta) hastada grade 3-4 hematolojik toksisite ve %4 (1 hasta) hastada grade 3-4 nöropati görülmüşken, %40 (10 hasta) hastada grade 1-2 hematolojik toksisite, %24 (6 hasta) hastada grade 1-2 nöropati görülmüştür.



Şekil 1. Eribulin kullanan hastaların genel sağkalım grafiği

Tablo 2. Hastaların karakteristik özellikleri.

		n	%
Histolojik tip	İnvaziv ductal karsinom	25	100
ER	Negatif	8	32,0
	Pozitif	17	68,0
PR	Negatif	8	32,0
	Pozitif	17	68,0
Cerbb2	Negatif	20	83,3
	2+	2	8,3
	3+	2	8,3
Triple	Negatif	6	24,0
Kemik	1	16	64,0
Karaciğer	1	18	72,0
Akciğer	1	9	36,0
Tedaviye yanıt	Tam yanıt	2	8,0
	Parsiyel yanıt	3	12,0
	Stabil	13	52,0
	Progrese	7	28,0
Önceden kullanılan Kemoterapi ajanı	Antrasiklin	25	100
	Taksan	25	100
	Gemsitabin	20	80
	Kapesitabin	16	64
	Vinorelbin	13	52
Son durum	Ex	15	60,0
	Yaşiyor	10	40,0

Tablo 3. Eribulin yaş, basamak, kür sayısı ve sağkalım verileri

	Ort.±SD	Min-Maks (Median)
Yaş	54,9±9,3	36-73 (56)
Eribulin Kaçınıcı Basamak	4,4±1,1	2-6 (4)
Eribulin Kür Sayısı	6,6±6,8	1-33 (6)
Eribulin median takip süresi (ay)	11,6±7,8	0-30 (10)
PFS süre (ay)	6,6±5,6	0-26 (6)
OS süre (%95 CI)	17 (8,2-25,8)	

Tartışma

Randomize kontrollü açık uçlu çalışma olan EMBARCE çalışmasında metastatik meme kanserinde önceden 2-5 veya daha fazla kemoterapi (önceden alınan tedavi %99 taksan, %99 antrasiklin, %73 kapesitabin) alan hastaların tedavisinde tek ajan eribulin hekimin seçimi olan kemoterapi ajanıyla karşılaştırılmış EMBARCE çalışmasında eribulin kolunda objektif cevap oranı %12, PFS 3,6 ay ve OS 13,1(95% CI 11,8-14,3) ay a karşı hekimin tercih ettiği kemoterapi kolunda objektif cevap oranı %5, PFS 2,2 ay ve OS 10,6 (%95 CI 9,3-12,5) ay olmuştur.[17] Eribulin mesilat için referans olan bu çalışmada

çoklu seri kemoterapi alan hastalarda eribulin hekimin tercih etmiş olduğu kemoterapi ajanından daha etkili bulunmuştur. Diğer bir randomize faz 3 çalışmada Kaufman ve arkadaşları önceden antrasiklin ve taksan kullanmış hastalarda eribulini kapesitabin ile karşılaştırılmış objektif yanıt oranını % 11, median PFS eribulin kolunda 4,1 ay iken kapesitabin kolunda 4,2 ay olmuş ve median OS eribulin kolunda 15,9 ay olurken Kapesitabin kolunda 14,5 ay bulunmuştur[18]. Bizim tek kollu retrospektif çalışmamızda objektif yanıt oranı %20, PFS 6,6 ay ve OS 17 (%95 CI 8,2-25,8) ay bulunmuştur. Metastatik meme kanserinde antrasiklin ve taksan rezistant vakalarda 3. seri ve daha sonraki serilerde genellikle kapesitabin, gemsitabin ve vinka alkaloidlerinden vinorelbin kullanılmaktadır. Bu kemoterapötik ajanların kullanıldığı önceki çalışmalarda cevap oranları %15-48 arasında değişmekte, PFS 3-4,6 ay ve OS de 6-15,2 ay arasında değişmektedir[19-25]. Bizim çalışmamızda bulduğumuz 6,6 aylık PFS ve 17 aylık OS'lik sonuçlar Kapesitabin, gemsitabin ve vinorelbin ile elde edilen sonuçlardan biraz daha iyi görünmektedir.

Yan etki açısından bakıldığında EMBARCE çalışmasında ciddi yan etki %25 oranında görülürken ilaca devam etmeme oranı %15 olmuştur. Yine Kaufman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ciddi yan etki oranı %17,5 iken ilaca devam etmeme oranı %7,9 olmuştur. Bizim çalışmamızda da ciddi yan etki oranı %16 olurken toksisite nedeniyle ilacı bırakan hastamız olmamıştır.

Sonuç

Antrasiklin ve taksan rezistant metastatik meme kanserli hastalarda 3 ve daha sonraki serilerde tek ajan eribulin mesilat kullanımını %20 lik yanıt oranı, 6.6 aylık PFS ve 17 aylık OS oranlarıyla türk popülasyonunda da etkili ve tolerabl olarak bulunmuştur.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65: 87-108
2. Globocan 2012 istatistikleri. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Version 1.2014. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2014.

4. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28: 3111
5. Baselga J, Cortés J, Kim S-B et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109–19.
6. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–43.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
8. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–91.
9. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520–29.
10. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 425-39.
11. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Onco.* 2015; 16 :25–35.
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738-48.
13. Twelves C, Jove M, Gombos A, Awada A. Cytotoxic chemotherapy: Still the mainstay of clinical practice for all subtypes metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 74–87.
14. Jimeno A. Eribulin: rediscovering tubulin as an anticancer target. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3903–5.
15. McBride A, Butler SK. Eribulin mesylate: a novel halichondrin B analogue for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Health-Syst Pharm* 2012; 69: 745–55.
16. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914–23.
17. Kaufman PA, Awada A, Twelves C et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015; 33: 594–601.
18. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485–93.
19. Reichardt P, von Minckwitz G, Luck HJ et al. Capecitabine: the new standard in metastatic breast cancer failing anthracycline- and taxane-containing chemotherapy? Mature results of a large multicenter phase II trial. *Eur J Cancer* 2001; 37: 191.
20. Fumoleau P, Lartigand R, Trillet-Lenoir V et al. Capecitabine (Xeloda) in patients with advanced breast cancer (ABC), previously treated with anthracyclines and taxanes: a large phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 62.
21. Livingston RB, Ellis GK, Gralow JR et al. Dose-intensive vinorelbine with concurrent granulocyte colony-stimulating factor support in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1395–400.
22. Zelek L, Barthier S, Delford JP et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast cancer carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2267–72.
23. Chaudhry S, Abdel-Rahman HA, Patil R et al. Prospective phase II study of weekly cisplatin-gemcitabine in refractory metastatic breast cancer (RM-BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 111.
24. Valenza R, Leonardi V, Gebbia V, Agostara B. Gemcitabine and vinorelbine in pretreated advanced breast cancer: a pilot study. *Ann Oncol* 2000; 11: 495–96.

■ Original Article

Neuropathic pain adversely affects functional status, quality of life and depression in patients with knee osteoarthritis

Nöropatik ağrı diz osteoartritli hastalarda fonksiyonel durumu, yaşam kalitesini ve depresyonu olumsuz etkiler

Burhan Fatih Koçyiğit* , Tuba Tulay Koca 

Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kahramanmaraş/Turkey

Abstract

Aim: The aim of our study was to determine the existence of neuropathic pain (NP) in knee OA and its association with risk factors, functional status, quality of life, and depression.

Material and Methods: This was a descriptive study. A total of 100 patients (90 female, 10 male) with knee OA were enrolled. Data including age, gender, educational status, working status, body mass index, and symptom duration were obtained from patients. Patients were divided into three groups according to the PainDETECT scores: likely NP, possible NP, unlikely NP. Patients' pain severity was assessed using visual analogue scale (VAS). For the presence of NP, PainDETECT scale was used. Functional status was evaluated by Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC). Quality of life was assessed using Short Form-36 questionnaire (SF-36) and depression level was evaluated using Hamilton Depression Scale (HAM-D). Kellgren-Lawrence grading system was used to determine the radiologic severity. Pain, functional status, quality of life and depression were compared among the groups.

Results: Of the total, 18 patients (18%) were in the likely NP group; 23 patients (23%) were in the possible NP group and 59 (59%) patients were in the unlikely NP group. No significant differences were detected between the groups in sociodemographic data ($p > 0.05$). Significant differences were detected in symptom duration, VAS, WOMAC, SF-36 physical functioning subscale, physical role functioning subscale, social role functioning subscale, vitality subscale, bodily pain subscale, general health perceptions subscale and HAM-D scores among the groups ($p < 0.05$). PainDETECT scores were significantly correlated with VAS, WOMAC, SF-36 subscales, and HAM-D ($p < 0.05$).

Conclusion: This study revealed that NP is associated with severe pain, reduced functionality, impairment in quality of life, and higher depression scores in patients with knee OA.

Keywords: knee osteoarthritis; neuropathic pain; functional status; quality of life; depression

Corresponding author*: Burhan Fatih Koçyiğit, Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kahramanmaraş/Turkey

E-mail: bfk2701@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-6065-8002

Received: 20.06.2018 Accepted: 16.09.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.435075

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı, diz OA'da nöropatik ağrı (NA) varlığını ve risk faktörleri, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve depresyon ile ilişkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu tanımlayıcı bir çalışmadır. Diz OA'ı tanılı toplam 100 hasta (90 kadın, 10 erkek) çalışmaya alındı. Hastalardan yaş, cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu, vücut kütle indeksi ve semptom süresini içeren veriler elde edildi. PainDETECT skorlarına göre hastalar üç gruba ayrıldı: pozitif NA, muhtemel NA, negatif NA. Hastaların ağrı şiddeti görsel analog skala (GAS) ile değerlendirildi. NA varlığı için PainDETECT ölçeği kullanıldı. Fonksiyonel durum Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi Kısa Form-36 anketi (KF-36), depresyon düzeyi Hamilton Depresyon Skalası (HAM-D) kullanılarak değerlendirildi. Radyolojik değerlendirme için Kellgren-Lawrence evreleme sistemi kullanıldı. Gruplar arasında ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve depresyon karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 18 hasta (%18) pozitif NA grubunda, 23 hasta (%23) muhtemel NA grubunda, 59 hasta negatif NA grubundaydı. Sosyodemografik verilerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Semptom süresi, GAS, WOMAC, KF-36 fiziksel fonksiyon alt ölçeği, fiziksel rol işleyişi alt ölçeği, sosyal fonksiyon alt ölçeği, canlılık alt ölçeği, ağrı alt ölçeği, genel sağlık durumu alt ölçeği ve HAM-D skorları arasında gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). PainDETECT skorları GAS, WOMAC, KF-36 alt ölçekleri ve HAM-D ile anlamlı olarak koreleydi ($p < 0.05$).

Sonuç: Bu çalışma diz OA hastalarında NA'nın şiddetli ağrı, azalmış işlevsellik, yaşam kalitesinde bozulma ve daha yüksek depresyon skorları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: diz osteoartriti; nöropatik ağrı; fonksiyonel durum; yaşam kalitesi; depresyon

Introduction

Osteoarthritis (OA) is a chronic disease characterized by progressive cartilage destruction, joint pain, limitation of movement and loss of function [1]. OA is one of the leading health problems of the aging population and cause of morbidity which seriously restricts daily life activities and social performance. Persistent symptoms of OA lead to decrease in working performance and increase in health care costs [2].

The most common symptom of OA is pain. The etiology and pathophysiology of pain in OA is not completely clear. Traditionally, pain associated with knee OA has been classified as nociceptive. However, nociceptive components cannot completely explain the symptoms such as hypersensitivity, referred pain and numbness [3]. Unlike the cartilage structure, subchondral bone has neural innervation. Besides cartilage structure synovium, subchondral bone and soft tissue participate in the mechanisms of pain in OA [4]. The nerve fibers in the knee which lead to neuropathic pain (NP) may get sensitized by ongoing inflammation or subchondral bone damage [5]. Perioperative samples of knee OA have neural impairments that may stimulate NP [6]. Peripheral and central

sensitization play a prominent role generation of pain derived from joint [7, 8]. Continuous and intensive nociceptive inputs from the osteoarthritic knee cause central sensitization. Central sensitization may contribute to the emergence of NP-associated clinical feature. All treatment choices have been aimed to decrease the pain level arising from osteoarthritis. Patients who dominantly have NP do not benefit from non-steroidal anti-inflammatory drugs. Additionally, using drugs targeting NP has been found to improve symptomatic response in the knee OA [9].

Treatment choices of NP include differences from nociceptive pain. We consider that NP component in knee OA is overlooked by physicians. Therefore, primary aim of our study was to evaluate the existence of NP component in knee OA patients. Secondary aim was to assess the link between NP and functional capacity, quality of life, and depression.

Material and Methods

This was a descriptive study conducted between September 2017 and November 2017. A total of 128 OA patients who applied to our polyclinic were evaluated. After the application of the exclusion criteria, a total of 100 patients with knee



OA were included in the study. All the patients included in this study met the American College of Rheumatology (ACR) criteria for knee OA. All the participants had knee pain for more than 3 months. Patients who had a history of knee surgery, infection, trauma, peripheral spondyloarthritis, rheumatoid arthritis, tumour, central nervous system disorder, peripheral nerve injury, radiculopathy, diabetes mellitus, vitamin B12 deficiency, polyneuropathy, drug use for neuropathy/NP were excluded from this study. Previous medical history (electromyogram, magnetic resonance imaging, tomography, and drugs) was evaluated using hospital database.

Data sources and measurement

Data including age, sex, educational status, working status, body mass index and symptom duration were obtained from patients.

The standing antero - posterior radiographs of the patients were evaluated by the same physician using the Kellgren-Lawrence grading system [10]. The radiographs were taken from the same device, technique, dose and distance. Grade 0 is defined as normal; grade 4 is defined as severe radiologic disease.

Visual Analog Scale (VAS) (0 cm to 10 cm) was performed to detect severity of pain (0 indicates no pain, 10 indicates the highest level of pain).

Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) is used to determine the functional level in knee OA. It includes 3 sections; pain, stiffness and physical function. Each question is scored from 0 to 4, which makes the highest score 96. Increasing total scores indicate the worsening of functional status [11]. The Turkish reliability and validity studies were conducted [12].

The PainDETECT scale was initially developed to define NP component in patients with chronic low back pain. Additionally, PainDETECT was validated for the diagnosis of NP in patients with chronic pain. Maximum score of this scale is 38. Score between 0 and 12 is considered as unlikely NP, score between 13 and 18 is considered as possible NP and score between 19 and 38 is considered as likely NP. The Turkish version of the PainDETECT questionnaire was developed and validity and reliability studies were conducted [13, 14].

The Short Form-36 (SF-36) questionnaire contains 36 questions and 8 subscales (physical functioning, physical role functioning, social role functioning, vitality, emotional role functioning, bodily pain, general health perceptions and mental health) to evaluate quality of life. Maximum score of a subscale is 100. Higher scores indicate better quality of life. The Turkish

reliability and validity study was conducted [15, 16].

Hamilton depression scale (HAM-D) includes 17 questions to assess the depression level of patients. Cut-off value of this scale is 14. Higher scores indicate the worsening of depression level HAM-D was performed by the same physician. The Turkish reliability and validity study was conducted [17, 18].

Ethical considerations

Ethical approval was obtained from the Medical Ethics Committee and written informed consent was received from all subjects in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (Decision date: 16.08.2017; Decision number: 04).

Statistical Analysis

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 20.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis of the data. Shapiro-Wilk test was performed to assess the distribution of continuous variables. Mean value and standard deviation was used for continuous variables and median (minimum-maximum) for discrete variables. Linear regression analysis was performed to determine factors affecting painDETECT scores. Spearman rho test was performed for the correlation analyses. Comparisons of groups were evaluated with Kruskal-Wallis test and Chi-Square test. The statistical significance value was accepted as 0.05.

Results

In this study, 100 knee OA patients (90 female, 10 male) were enrolled. 8 patients had grade 1 knee OA, 28 patients had grade 2 knee OA, 52 patients had grade 3 knee OA and 12 patients had grade 4 knee OA according to Kellgren – Lawrence system. The mean age was 61.25 ± 8.71 years. Of the total, 18 patients (18%) were in the likely NP group; 23 patients (23%) were in the possible NP group and 59 (59%) patients were in the unlikely NP group according to PainDETECT scores. Sociodemographic characteristics of likely NP, possible NP, and unlikely NP groups are shown in Table 1. No statistical differences were detected between the groups in terms of sociodemographic data ($p > 0.05$).

On comparing the clinical parameters between the three groups; significant differences were detected in symptom duration, VAS, WOMAC, SF-36 physical functioning subscale, physical role functioning subscale, social role functioning subscale, vitality subscale, bodily pain subscale, general health perceptions subscale and HAM-D scores ($p < 0.05$). However, no significant differences were detected between groups for the results of SF-36 emotional role functioning and mental health subscales ($p > 0.05$). Data are reported in Table 2.

Table 1. Socio-demographic characteristics of the groups

	Unlikely NP (n=59)			Possible NP (n=23)			Likely NP (n=18)			p
	n	median	min-max	n	median	min-max	n	median	min-max	
Age	63		33-75	60		48-71	65		55-74	0.097
Body mass index (kg/m ²)	32.51		24.91-43.75	35.40		26-43.30	32.40		24.30-41.66	0.065
Sex										
Female		53			19			18		0.183
Male		6			4			0		
Working status										
Working		4			2			2		0.831
Not working		55			21			16		
Educational status										
Illiterate		30			6			8		0.342
Primary School		25			15			8		
High school/above		4			2			2		

PainDETECT score ≤ 12 was considered as unlikely neuropathic pain group; PainDETECT score ≥ 13 to ≤ 18 was considered as possible neuropathic pain group, PainDETECT score ≥ 19 was considered as likely neuropathic pain group. NP: neuropathic pain, min: minimum, max: maximum, number.

Table 2. Clinical characteristics of the groups

	Unlikely NP (n=59)			Possible NP (n=23)			Likely NP (n=18)			p
	n	median	min-max	n	median	min-max	n	median	min-max	
Grade (Kellgren-Lawrence)										
Grade 1		6			2			0		
Grade 2		21			7			0		
Grade 3		30			12			10		
Grade 4		2			2			8		
Symptom duration (month)	24		1-120	60		12-180	48		5-240	0.035
VAS	7		4-10	8		4-10	8		6-10	0.003
WOMAC	46		22-79	42		37-79	64.5		43-82	<0.001
SF-36										
Physical functioning	55		30-75	50		30-65	30		10-50	<0.001
Physical role functioning	50		0-100	25		0-50	0		0-50	<0.001
Social role functioning	50		22.5-87.5	62.5		25-87.5	37.5		12.5-87.5	0.003
Vitality	40		20-70	30		15-65	30		5-45	0.014
Emotional role functioning	33.33		0-100	33.33		0-100	33.33		0-66.66	0.936
Bodily pain	45		22.5-67.5	35		22.5-67.5	22.5		10-45	<0.001
General health perceptions	50		25-70	40		20-65	40		5-50	0.005
Mental health	44		20-76	48		28-68	48		28-64	0.413
HAM-D	10		5-18	13		8-19	11.5		6-19	0.003

PainDETECT score ≤ 12 was considered as unlikely neuropathic pain group; PainDETECT score ≥ 13 to ≤ 18 was considered as possible neuropathic pain group, PainDETECT score ≥ 19 was considered as likely neuropathic pain group. NP: neuropathic pain, min: minimum, max: maximum. VAS: Visual Analog Scale, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, SF-36: Short Form-36, HAM-D: Hamilton Depression Scale.

PainDETECT scores were significantly and positively correlated with VAS, WOMAC and HAM-D scores ($r = 0.377$, $p < 0.001$; $r = 0.457$, $p < 0.001$; $r = 0.393$, $p < 0.001$ and $r = 0.380$, $p < 0.001$, respectively). Additionally, PainDETECT scores were significantly and negatively correlated with SF-36 physical

functioning, physical role functioning, social role functioning, vitality, bodily pain, and general health perceptions subscales scores ($r = -0.572$, $p < 0.001$; $r = -0.536$, $p < 0.001$; $r = -0.267$, $p = 0.007$; $r = -0.362$, $p < 0.001$; $r = -0.462$, $p < 0.001$ and $r = -0.507$, $p < 0.001$, respectively) (Table 3).



Table 3. Correlation analysis between clinical parameters and PainDETECT scores

	r	p
VAS	0.457	<0.001
WOMAC	0.393	<0.001
SF-36		
Physical functioning	-0.572	<0.001
Physical role functioning	-0.536	<0.001
Social role functioning	-0.267	0.007
Vitality	-0.362	<0.001
Emotional role functioning	-0.112	0.269
Bodily pain	-0.462	<0.001
General health perceptions	-0.507	<0.001
Mental health	0.043	0.674
HAM-D	0.380	<0.001

VAS: Visual Analog Scale, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, SF-36: Short Form-36, HAM-D: Hamilton Depression Scale.

Female sex and radiologic grade independently and significantly affect painDETECT scores according to the linear regression analysis ($p < 0.05$). However, age, body mass index, working status and symptom duration were not found to be associated with painDETECT scores ($p > 0.05$) (Table 4).

Table 4. Risk factors affecting PainDETECT scores

	B	Sig.	95.0% Confidence interval for B	
			Lower Bound	Upper Bound
Age	-0.27	0.739	-0.189	0.134
Sex	-4.951	0.028	-9.358	-0.543
Body mass index (kg/m ²)	0.036	0.777	-0.214	0.285
Working status	-0.611	0.811	-5.663	4.441
Educational status	0.764	0.485	-1,399	2.928
Grade	3.223	0.001	1.413	5.034
Symptom duration (month)	0.019	0.201	-0.10	0.47

Discussion

In this research, the frequency of NP was investigated in patients with knee OA. We examined the effects of NP component on functional status, quality of life, perceived pain, and depression in knee OA. Additionally, we aimed to detect the factors associated with NP.

In our study, 18% of the patients had likely NP and 23% patients had possible NP. Conflicting results have been demonstrated in the literature about this issue. Soni et al. [19] reported that

8.6% of the knee OA patients had 13 or above PainDETECT score. Hochman et al. [20] found that NP components were present in 34% of the patients. In another study, 50% of the knee OA patients were found to be in possible or likely NP groups [21]. In a systematic review, NP prevalence was calculated as 23% in knee or hip OA patients [22]. Differences in methodology, NP assessment tools, and sample sizes may influence the results of the above-mentioned studies. Additionally, differences in the patient characteristics such as average BMI level, radiologic grade, drug use, comorbidities, and disease duration may affect the results.

The etiopathogenesis of the NP in knee OA is still unclear. Although cartilage has an aneural and avascular structure; subchondral bone degeneration, periarticular soft tissue injury and inflammation may cause symptoms of NP by stimulating the peripheral nerves [4]. Peripheral and central sensitizations also play a role substantial role in this process. Similarities have been shown between the mediators in the etiology of NP and the mediators in the etiology of OA. The presence of local joint inflammation and affected cartilage and bone turnover in OA indicate a potential role of mediators in OA pain. The destruction of cartilage leads to secretion of cytokines and many other mediators from synovial cells. Mast cells, lymphocytes and macrophages secrete bradykinin and serotonin. Serotonin causes vasodilation and edema; bradykinin activates C fibers. Additionally, bradykinin stimulates phospholipase A2 and cyclooxygenase which increase the levels of prostaglandins and leukotrienes. Prostaglandins cause secretion of substance P from the peripheral sensitized nerves. The mediators and neuropeptides which are released from the knee may lead to peripheral sensitization. Therefore, low levels of stimulus are perceived as painful [23]. Continuous and intensive nociceptive inputs arising from the osteoarthritic knee may create variations in central pain processing and may cause central sensitization [5]. Lee et al. [24] reported that patients with OA are more susceptible to painful stimuli when compared to healthy controls. Neogi et al. [25] demonstrated a significant correlation between severity of symptoms and pressure pain sensitivity in knee OA.

We evaluated the link between NP component and functional status in patients with knee OA. Likely NP group has higher WOMAC total scores. PainDETECT scores were significantly and positively correlated with WOMAC total scores. Roubille et al. [21] found similar results in their research. Gölge et al. [26]

determined higher WOMAC scores in NP group. From these results, we consider that NP component is associated with poor functionality and severe disability in knee OA. Additionally, we found that NP negatively affects the quality of life in knee OA. Garip et al. [27] evaluated 150 patients consisting of OA, ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis in their study and significant correlations were detected between painDETECT scores and Nottingham Health profile. In another study, patients were divided into two groups (with NP and without NP) according to painDETECT scores [28]. There was a significant difference in SF-36 subscales between two groups and NP scores were significantly and negatively correlated with SF-36 subscales. In our study, a positive correlation was detected between painDETECT scores and HAM-D scores. In agreement with our result, Hochman et al. [29] reported a link between NP and depressive symptom score. In our study, a positive correlation was detected between painDETECT score and HAM-D score. Depression and other psychological disorders may induce central sensitization and NP. Psychological disorders might affect neural activity and perception of pain in OA.

Risk factors associated with NP component in knee OA were also evaluated. Female gender and radiologic grade independently and significantly affect NP. Age, body mass index, working status and symptom duration were not found to be associated with painDETECT scores. Hochman et al. [20] evaluated NP in knee OA and compared patients in age, sex and educational status. Age was found to be significantly different in their study. Relationship was not observed between painDETECT scores and symptom duration, radiologic grade, and femoral cartilage thickness in another study [30]. Aşkın et al. [28] reported an association between radiologic grade and painDETECT score. At the onset of the OA, synovitis increases joint fluid, raises pressure and influences peripheral nerve endings. In high grade OA, decrease in joint fluid and degeneration in subchondral structure are observed. Deterioration of weight bearing surface in high grade OA leads to irritation of nerves which innervate the subchondral structure [31]. All of these mechanisms may contribute to the development of NP in late phase of knee OA.

Our study includes several limitations. Sample size is small. Most of the patients are female, vast majority of whom are not working. We did not assess healthy controls. NP was diagnosed solely using the PainDETECT questionnaire which is a self-

reported scale. Patients were not evaluated with pressure pain threshold, sensory threshold for heat and cold and pinprick test. In conclusion, although pain in knee OA is historically considered as nociceptive, some patients have neuropathic component. NP component is associated with higher levels of pain, reduced functionality, impairment in quality of life, higher depression scores and advanced radiologic grade. Neuropathic and nociceptive pain managements have different treatment choices. Treatment strategies focusing on the NP should be kept in mind while treating knee OA. We suggest studies involving larger sample sizes and quantitative measurements for a detailed evaluation of the neuropathic component of OA.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References

1. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1697–707.
2. Kawano MM, Araújo IL, Castro MC, Matos MA. Assessment of quality of life in patients with knee osteoarthritis. *Acta Ortop Bras* 2015; 23: 307-10.
3. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 624-8.
4. Arendt-Nielsen L. Pain sensitisation in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 107: 68-74.
5. Martindale JC, Wilson AW, Reeve AJ, Chessell IP, Headley PM. Chronic secondary hypersensitivity of dorsal horn neurons following inflammation of the knee joint. *Pain* 2007; 133: 79-86.
6. Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1423-28.
7. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol* 2011; 38: 1546-51.
8. Kidd B. Mechanisms of pain in osteoarthritis. *HSSJ* 2012; 8: 26-28.
9. Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med J* 2013; 54: 1253-8.



10. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.
11. McConnell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 453-61.
12. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Dağkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 28-33.
13. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21: 1236-42.
14. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med* 2013; 14: 1933-43.
15. Pinar R. Reliability and construct validity of the SF-36 in Turkish cancer patients. *Qual Life Res* 2005; 14: 259-64.
16. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
17. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 161-65.
18. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
19. Soni A, Batra RN, Gwilym SE, et al. Neuropathic features of joint pain: a community-based study. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1942-9.
20. Hochman JR, French MR, Birmingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1019-23.
21. Roubille C, Raynauld JP, Abram F, et al. The presence of meniscal lesions is a strong predictor of neuropathic pain in symptomatic knee osteoarthritis: a cross-sectional pilot study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 507.
22. French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47: 1-8.
23. Yücel A, Çimen A. Neuropathic pain: Mechanisms, diagnosis and treatment. 2005; 17: 5-13.
24. Lee YC, Lu B, Bathon JM, et al. Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 320-7.
25. Neogi T, Frey-Law L, Scholz J, et al. Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 682-8.
26. Gölge UH, Şen HM, Kuyucu E, et al. Investigation of knee pain in osteoarthritic and neuropathic pain awareness. *Acta Orthop Belg* 2015; 81: 639-46.
27. Garip Y, Eser F, Kılıçarslan A, Bodur H. Prevalence of Neuropathic Pain in Rheumatic Disorders: Association with Disease Activity, Functional Status and Quality of Life. *Arch Rheumatol* 2015; 30: 231-7.
28. Aşkın A, Özkan A, Tosun A, Demirdal ÜS, İsnaç F. Quality of life and functional capacity are adversely affected in osteoarthritis patients with neuropathic pain. *Kaohsiung J Med Sci* 2017; 33:152-8.
29. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 647-54.
30. Mesci N, Mesci E, Külcü DG. Association of neuropathic pain with ultrasonographic measurements of femoral cartilage thickness and clinical parameters in patients with knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci* 2016; 28: 2190-5.
31. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. *Yonsei Med J* 2012; 53: 801-5.

■ Orjinal Makale

Behçet hastalarında pulmoner arter sertliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of pulmonary artery stiffness patients with Behcet's disease

Hayriye Şahinli¹ , Mustafa Gökhan Vural² , Göksal Keskin³ 

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji ve İmmünoloji ABD, Ankara/Türkiye

³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardioloji ABD, Sakarya/Türkiye

ÖZ

Amaç: Behçet hastalığı her boyda arter ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Behçet hastalığında, aort ve pulmoner arter anevrizması en önemli mortalite nedenlerindedir. Anevrizmanın histopatolojisinde, damar duvarında tam kat düzensiz fibröz kalınlaşma rol oynamaktadır. Büyük damarlardaki sertliğin artmasıyla kardiovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bulunmuştur. Behçet hastalarında pulmoner arter elastisite özelliklerini invaziv olmayan yöntemlerden biri olan ekokardiografi (EKO) ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 27 Behçet hastası (18 kadın, 9 erkek) ve 21 sağlıklı kontrol grubu (9 kadın, 12 erkek) alındı. Pulmoner arter, ekokardiografi ile değerlendirildi. Pulmoner elastisite parametreleri olarak pulmoner strain, beta indeksi ve distensibilite alındı.

Bulgular: Çalışmaya 27 Behçet olgusu ile 21 sağlıklı kontrol grubu alındı. Kontrol grubuna göre, Behçet hastalığı grubunda pulmoner arter strain ve pulmoner arter distensibilite değeri anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). Pulmoner arter beta indeksi ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,022$).

Sonuç: Behçetli hasta grubunda pulmoner sertliğin, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı sonucuna varılmıştır. Erken dönemde, pulmoner arter anevrizmasının tesbitinde, pulmoner arter sertliğinin ekokardiografi ile değerlendirilmesi kullanılabilir bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı; pulmoner arter anevrizması; pulmoner arter sertliği

Sorumlu Yazar*: Hayriye Şahinli, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

E-posta: dr.hayriye@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-1561-9346

Gönderim: 13.06.2018 Kabul: 07.08.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.433615



ABSTRACT

Aim: Behçet's disease is a systemic vasculitis affecting arteries and veins in every dimension. Aortic and pulmonary artery aneurysms are the most important causes of mortality in Behçet's disease. In the histopathology of the aneurysm, full-thickness irregular fibrous thickening plays a role in the vessel wall. Cardiovascular mortality and morbidity were found to increase with increasing stiffness in the large vessels.

We aimed to evaluate the pulmonary artery elasticity in patients with BD with Echocardiography (ECO) which is one of the non-invasive methods.

Material and Methods: Twenty seven (18 female, 9 male) Behçet' patients and twenty one healthy controls (9 female, 12 male) are included to the study. Pulmonary artery is evaluated with ECO. Pulmonary strain, beta index, distensibility are used as pulmonary elasticity parameters.

Results: Twenty seven Behçet' patients and twenty one healthy controls are included to the study. Pulmonary artery strain and pulmonary artery distensibility values of the Behçet's group were observed to be significantly lower than the control group ($p<0,001$, $p<0,001$); where as pulmonary artery beta index was significantly higher ($p=0,022$).

Conclusion: Pulmonary stiffness is significantly increased in patients with Behçet's disease compared to healthy control group. For identification of pulmonary artery aneurysm in an early echocardiographic examination of pulmonary artery stiffness can be used.

Keywords: Behçet's disease; pulmonary artery aneurysm; pulmonary artery stiffness

Giriş

Behçet hastalığı etiyolojisi tam olarak bilinmeyen; oral ve genital ülserler, artrit, kutanöz lezyonlar, göz lezyonları ve vasküler tutulum ile karakterize, kompleks multisistem bir hastalıktır [1]. Altta yatan patoloji arter ve venleri içine alan iltihabi yanıttır, hemen her organın her boyuttaki arterlerini ve venlerini tutabilir [2]. Epidemiyolojik bulgular genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin hastalığın patogeneğinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak kesin etiyoloji ve patogenezi bilinmemektedir.

Behçet hastalığında arteriyel lezyonlar, arterlerde tıkanıklık ve anevrizma oluşumuna yol açabilir. Anevrizmalar en sık aortada, takiben pulmoner arterlerde gelişir ve en önemli mortalite nedenlerindedir. Behçet hastalarında anevrizmanın histopatolojisinde damar duvarında tam kat düzensiz fibröz kalınlaşma, perivasküler lenfositik infiltrasyon, medial elastik fibrillerin kaybı ve vazo vazorum proliferasyonu görülür [2,3].

Büyük damarlardaki sertliğin artmasıyla kardiovasküler mortalite ve morbitenin arttığı bulunmuştur. Santral damarlardaki sertliğin artışının arteriyel mekanikleri ve akım dinamiklerini etkileyerek, sağ ventrikülün her kasılmasında ihtiyaç duyduğu enerji gereksinimini artırdığı, sonuç olarak ventrikül performansını kötüleştirdiği bildirilmiştir [4].

Pulmoner arterin mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi, subklinik sağ ventrikül yetmezliğinin

ve pulmoner arter anevrizmasının erken belirteci olarak kullanılabilir [5]. Çalışmamızda, Behçet hastalarında pulmoner arter elastisite özelliklerini invaziv olmayan yöntemlerden biri olan ekokardiografi ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2009-2010 yılları arasında uluslararası çalışma grubunun tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış ve halen tedavi altında olan 27 hasta (18 kadın, 9 erkek yaş ortalaması $38,1 \pm 8,3$) ve 21 (9 kadın, 12 erkek yaş ortalaması $43,9 \pm 7,9$) sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve onamları alındı.

Daha önce bilinen kardiovasküler hastalığı, morbid obesitesi, ağır dislipidemi, karaciğer ve böbrek yetmezliği, diyabet ve hipertansiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kor pulmonale tanısı olan Behçet hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

Pulmoner elastisite parametreleri olarak; pulmoner strain, beta indeksi ve distensibilite alındı. Bu parametrelerin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanıldı.

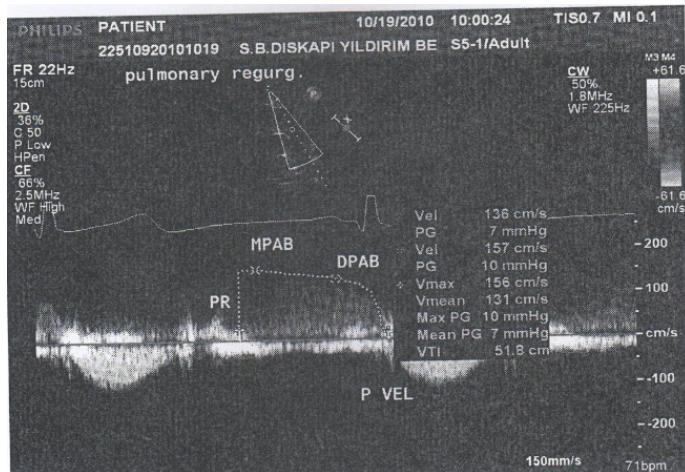
Pulmoner strain (%) = $\frac{\text{sistol sonu pulmoner arter çapı} - \text{diastol sonu pulmoner arter çapı}}{\text{diastol sonu pulmoner arter çapı}} \times 100$

Pulmoner stiffness beta indeksi = $\ln \left(\frac{\text{sPAB}}{\text{dPAB}} \right) / \text{pulmoner strain}$. "n" doğal logaritma.

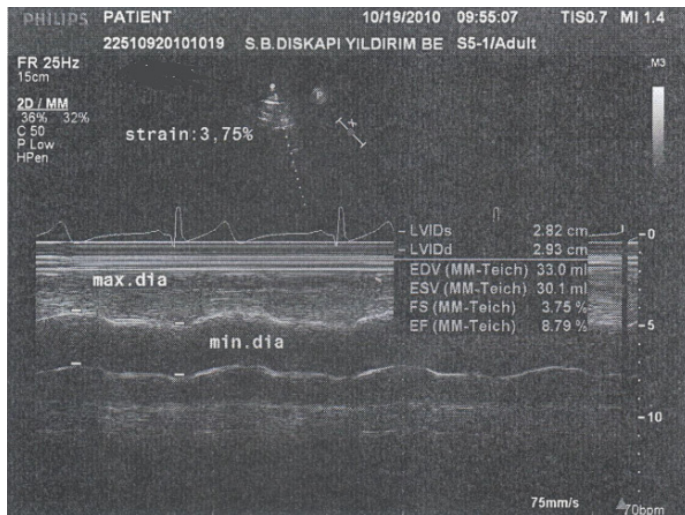
sPAB (sistolik pulmoner arter basıncı)

Distensibilite $(\text{cm}^2 / \text{dyn}^{-1}) = 2 (\text{pulmoner strain}) / (\text{sPAB} - \text{dPAB})$.

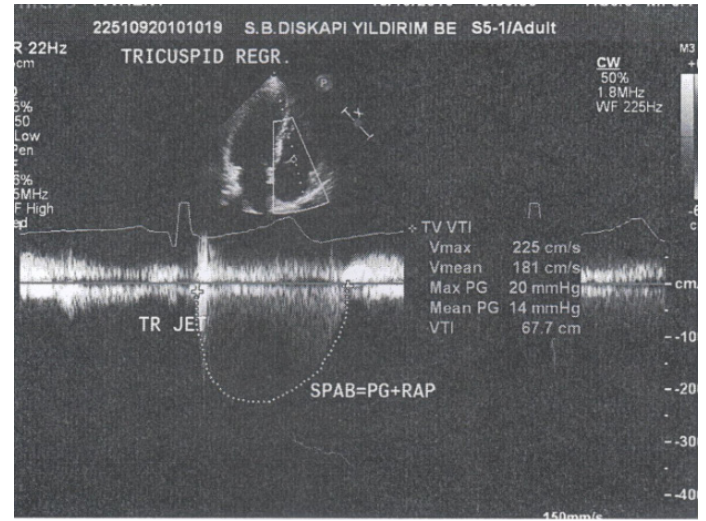
Tüm ekokardiografik değerlendirmeler senkronize elektrokardiografi (EKG) eşliğinde Philips ile 33 ekokardiografi ile yapıldı. 2,5-3,5 Mhz transtorasik prob kullanılarak ölçümler alındı. Sistol sonu çapı ve diastol sonu çapları Şekil 1.1 deki şekilde tespit edildi ve pulmoner arter gerilimi daha önce belirlenen formüllere göre hesaplandı. Parasternal kısa aks görüntüden pulmoner kapak yetmezliği akımı Şekil 1.2 deki gibi tespit edildi ve Şekil 1.3 de görüldüğü gibi bu akım üzerinden mPAB (ortalama pulmoner arter basıncı) ve dPAB (diastolik pulmoner arter basıncı) daha önce belirlenen yöntemlere göre belirlendi. mPAB ve dPAB değerleri kullanılarak pulmoner arter esnekliği ve beta indeksi önce belirlenen formüllere göre hesaplandı. Konvansiyonel ölçümler aynı seansta sol lateral dekübitis pozisyonunda alındı. Tüm ölçümler ekspiryum sonunda alındı ve ardışık üç kardiyak atım ortalama değerleri alındı. Ölçümler tek doktor tarafından yapıldı.



Şekil 1.1: Pulmoner kapak yetmezliği akımı üzerinden mPAB ve dPAB hesaplanması (Ölçülen gradyente sağ atrium basıncı eklenerek bulunur).



Şekil 1.2: Pulmoner arter sistol sonu ve diastol sonu çaplarının ölçülmesi



Şekil 1.3: Triküspid kapak yetmezliği akımı üzerinden sPAB hesaplanması (Ölçülen gradyente sağ atrium basıncı eklenir).

İstatiksel analiz

Verilerin analizi SPSS Windows 11.5 paket programları ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama +standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare testiyle incelendi. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralıkları hesaplandı. Strain ve beta indeks ölçümleri normal dağılmadığında regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı. P küçüktür 0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubuna göre Behçet grubunda dPAB ve sPAB ortalamaları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$, $p = 0,051$).

Tablo 1. Gruplara Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Behçet Grubu	p-değeri
DPAP	10,2±1,12	16,5±3,19	<0,001
SPAP	28,6±6,92	32,2±5,15	0,051

Kontrol grubuna göre Behçet grubunda diastol sonu pulmoner arter çapı, sistol sonu pulmoner arter çapı, pulmoner arter

beta indeksi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,022$).

Kontrol grubuna göre Behçet grubunda pulmoner arter strain ve pulmoner arter distansibilite değeri anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$).

Tablo 2. Gruplara Göre Olguların Klinik Ölçümleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Behçet Grubu	p-değeri
PA diastol sonu çapı	1,7±0,24	2,3±0,21	<0,001
PA sistol sonu çapı	2,1±0,28	2,5±0,26	<0,001
PA Strain	21,5 1,70	9,4 4,51	<0,001
PA Distansibilite	2,7±1,15	1,6±0,95	<0,001
PA Beta İndeksi	4,8 1,38	10,3 11,24	0,022

Tüm olgular içerisinde dPAB ile PA strain arasında, PA diastol sonu çapı ile PA strain arasında, PA sistol sonu çapı ile PA strain arasında, sPAB ile PA distansibilite arasında, PA diastol sonu çapı ile distansibilite arasında ters yönlü korelasyon bulundu (sırasıyla $r=-0,675$ ve $p<0,001$, $r=-0,705$ ve $p<0,001$, $r=-0,375$ ve $p=0,011$, $r=-0,646$ ve $p<0,001$, $r_{-0,361}$ ve $p=0,017$).

Tablo 3. Tüm Olgular İçerisinde Yaş, dPAB, sPAB, PA diastol sonu çapı ve PA sistol sonu çapı ile PA Strain, PA Distansibilite ve PA Beta İndeksi Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	Strain İndeks		Distansibilite		Beta İndeks	
	R	p	r	P	R	p
Yaş	0,289	0,054	0,251	0,105	-0,161	0,326
DPAB	-0,675	<0,001	-0,192	0,218	0,047	0,778
SPAB	-0,132	0,398	-0,646	<0,001	0,479	0,002
PA diastol sonu çapı	-0,705	<0,001	-0,361	0,017	0,258	0,113
PA sistol sonu çapı	-0,375	0,011	-0,198	0,203	0,024	0,883

sPAB ile PA beta indeks arasında aynı yönlü korelasyon bulundu ($r=0,479$ ve $p=0,002$).

Tartışma

Behçet hastalığının intratorasik tutulum örnekleri çok zengindir. Vena cava süperior ve/veya diğer mediastinal venlerin trombozu, aort, pulmoner arter, koronar arter ve sol ventrikül anevrizmaları, pulmoner infarkt ve hemoraji, plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, perikardit, endokardit, miyokardit, miyokard infarktüsü, endomiyokardiyal fibrozis ve intrakardiyak trombus şeklindedir [6].

Akciğer tutulumunun başlıca histolojik özelliği tüm çaptaki arter ve venleri etkileyebilen nonspesifik vaskülitir. Vaskülit üç farklı formu ortaya çıkarır: venöz oklüzyon ve varis formasyonu, arteriyel oklüzyon ve arteriyel anevrizma formasyonudur [6,7].

Behçet hastalarında anevrizmanın histopatolojisinde damar duvarında tam kat düzensiz fibröz kalınlaşma, fokal anevrizmal dilatasyon, mediyal elastik fibrillerin kaybı, internal elastik membranın sağlam kaldığı perivasküler lenfositik infiltrasyon ve vazo vazorum proliferasyonu görülür [8,9]. Anevrizmalar en sık aortada, takiben pulmoner arterlerde gelişir ve önemli mortalite nedenlerindedir. Vasküler tutulum olduğunda hastaların %20'si buna bağlı komplikasyonlardan kaybedilmektedir [1].

Behçet hastalığında endoteli etkileyen faktörlerin en önemlileri perivasküler yerleşimli mononükleer hücrelerden salınan sitokinler ve nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleridir. TNF-alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8 behçet hastalığında artmıştır. Bu sitokinler metalloproteinaz üretimini arttırmaktadır ve bunun sonucunda arter fonksiyon bozukluğu ve dilatasyona neden olmaktadır [10,11,12].

Büyük damarlardaki sertliğin artmasıyla kardiovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bulunmuştur. Santral damarlardaki sertlik artışının, arteriyel mekaniklerin (pulsatif aşındırıcı baskı) ve akım dinamiklerini etkileyerek, sağ ventrikülün her kasılmada ihtiyaç duyduğu enerji gereksinimini artırdığı, sonuç olarak ventrikül performansının kötüleştiği bildirilmiştir [4].

Yapılan çalışmalar ventrikül yüklenmesinde pulmoner arteriyel stiffness'ın (PAS) majör belirleyici olduğunu ve pulmoner koplisansın sağ ventrikül yükünün sol kalbe iletilmesinde önemli rol oynadığını desteklemektedir. Bu yüzden kardiovasküler sistem performansını belirlemede çok önemlidir [5].

İnsanlardaki in vivo çalışmalarda anjiyografi, manyetik rezonans ve ekokardiografi, aort kompliyans ve sertliğini değerlendirmede kullanılmıştır. Ekokardiografi ile elde edilen parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir [7].

Tunç ve ark. yapmış oldukları çalışmada, Behçet hastalarında aortik strain ve distansibilite değerlerinin önemli düzeyde düşük, beta indeksinin yüksek; sonuç olarak aortik stiffness'ın arttığını tespit etmişlerdir [13].

Duman ve arkadaşları, sistemik lupus eritamatozuslu (SLE) hastalarda ekokardiografik yöntem ile pulmoner arteriyel stiffness değerlendirmesi yapmışlar ve pulmoner arteriyel stiffness'ın lupus hastalarında arttığını tespit etmişlerdir. SLE'li hastalarda sağ ventrikül global fonksiyonunun bozulmasını öngörmede PAS'ın bağımsız bir değişken olduğunu göstermişlerdir [14].

Biz de çalışmamızda, Behçet hastalığında pulmoner arter sertliğinin arttığını tespit ettik. Yavuz ve ark. yapmış olduğu çalışmada Behçet hastalığında sağ ventrikül (RV) ve sol ventrikül (LV) diastolik disfonksiyonu olduğunu tespit etmişler [15]. Yapılan çalışmalar doğrultusunda, Behçet hastalığında

pulmoner arter kompliyansındaki azalmanın subklinik sağ ventrikül disfonksiyonunu öngörmeye kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kardiovasküler sistem performansını belirlemede PAS önemli bir parametre olarak kullanılabilir.

Çalışmamız sonucunda pulmoner sertliği değerlendirmede kullanılan pulmoner stiffness beta indeksi ve distensibilite parametreleri üzerine en etkili bağımsız değişkenler çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde diastol sonu pulmoner arter çapı, sistol sonu pulmoner arter çapı, sistolik pulmoner arteriyel basınç ve diastolik pulmoner arteriyel basınç ölçümleri ön plana çıkmaktadır.

Biz çalışmamızda, Behçet hastalığında pulmoner arteriyel sertlik değerlendirme parametrelerinden pulmoner arter strain ve pulmoner arter distensibilite değerlerini sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düşük, pulmoner arter beta indeksi değerini ise anlamlı olarak yüksek saptadık. Pulmoner sertlik değerlendirme parametreleri üzerine etkili olan başlıca bağımsız değişkenleri ise diastol sonu pulmoner arter çapı, sistolik pulmoner arteriyel basınç ve diastolik pulmoner arteriyel basınç olarak bulduk. Pulmoner sertlik özellikle anevrizmayla ilgili olabilir. Çünkü pulmoner arter anevrizmasının patolojisinde vaso vasorum etrafındaki infiltrasyonlar, elastik laminadaki dejeneratif değişikliklerin yol açtığı intimal kalınlaşma, trombotik oklüzyonlar, rekanalizasyon ve trombüsün de yeri vardır. Arteriyel stiffness'daki artışta, elastik laminadaki dejeneratif değişikliklerin bir göstergesidir. Bunun sonucu olarak, pulmoner stiffness'ın değerlendirilmesinin, anevrizmanın erken tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Behçet hastalığında pulmoner arter anevrizması en önemli mortalite nedenlerinden birisi olduğu için erken tanısı çok önemlidir. Erken dönemde pulmoner arter anevrizma tespitinde ve subklinik sağ ventrikül yetmezliğinin saptanmasında pulmoner arter sertliğinin ekokardiografi (EKO) ile değerlendirilmesi kullanılabilir.

Daha önce ekokardiografi yöntemi ile Behçet hastalarında pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesi hakkında yapılmış bir çalışma yoktur. Daha çok hasta ile yapılacak çok sayıda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar:

1. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002
2. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37: 92-99

3. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J* 1997; 38: 327-32
4. Li JK. *The arterial circulation: physical principles and clinical applications*. Totowa NJ, Humana Press: 2000
5. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB, Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11: 849-51
6. Rougin A, Edute Y, Milo S et al. A fatal case of Behçet's disease associated with multiple cardiovascular lesions. *Int J Cardiol* 1997; 59: 267-73
7. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H et.al. Distensibility of ascending aorta comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and women with coronary artery disease. *Eur heart j* 1990; 11: 990-96
8. Fukuda Y, Watanabe I, Hayashi H ve ark. Pathological studies on Behçet's disease. *Ryumachi*. 1980; 20: 268-75
9. Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behçet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum pathol* 1991; 22: 45-51
10. Musabak U, Pay S, Erdem H et al. Correlation of serum IL-18 levels with disease activity and clinical presentation in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 97
11. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1967-74.
12. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 996-1004.
13. Tunç S.E, Doğan A, Gedikli Ö, Arslan Ç, Şahin M. Assessment of aortic stiffness and ventricular diastolic functions in patients with Behçet disease. *Rheumatol Int* 2005; 25: 447-51
14. Duman D, Masatlıoğlu S, Demirtunç R, Karadağ B. Increased pulmoner artery stiffness and its relation to right ventricular function in patients with systemic lupus erythematosus. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36: 82-89
15. Yavuz B, Şahiner L, Akdoğan A et al. Left and right ventricular function is impaired in Behçet's Disease. *Echocardiography* 2006; 23: 723-28

■ Orjinal Makale

Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin problem çözme süreçlerinin incelenmesi

Process of problem solving investigation of nurses working in a university hospital

Belgin Yıldırım^{1*} , Nükhet Bađsürer² 

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Aydın/Türkiye

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Aydın/Türkiye

Öz

Amaç: Araştırma, hemşirelerin problem çözme becerilerini belirlemek amacıyla planlanmış tanımlayıcı bir çalışmadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, 15.12.2015-15.05.2016 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmanın örneklemini, 405 hemşire oluşturmuştur. Veri toplama aracı, araştırmacılar tarafından geliştirilen "Sosyo demografik özellikler veri formu" ve "Problem çözme envanteri"dir.

Bulgular: Hemşireler, problem çözme güveni alt boyutunda aldığı puanların ortalaması 32,15±8,40, yaklaşma kaçınma alt boyutunda aldığı puanların ortalaması 49,60±7,73, kişisel kontrol alt boyutunda aldığı puanların ortalaması 15,80±3,53 problem çözme envanterinden aldığı puanların ortalaması 97,54±15,53'dür.

Sonuç: Çalışmada hemşirelerin problem çözme becerilerinin orta düzeye yakın olduğu belirlenmiştir. Hemşirelere yönelik problemlerle bir durumla karşılaştıklarında nasıl bir yaklaşım izlemeleri gerektiğine dair sürekli eğitim programlarının düzenlenmesi önerilmektedir. Ayrıca gelecekte yapılacak çalışmalarda hemşirelerin problem çözme becerilerinin geliştirilmesine yönelik deneysel çalışmalar yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: hemşire; hastane; problem; problem çözme süreci

Sorumlu Yazar*: Belgin Yıldırım, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Aydın/Türkiye

E-posta: byildirim@adu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-5451-5526

Gönderim: 06.11.2018 Kabul: 29.01.2019

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.479194

Abstract

Aim: The study is a descriptive-cross-sectional study planned to determine the problem solving skills of nurses.

Material and Methods: The study was performed between 15.12.2015-15.05.2016. The sample was not selected. The entire universe is planned to be reached. The sample of the study consisted of 405 nurses.

Results: The mean score of the nurses in the problem solving trust sub-dimension was 32.15 ± 8.40 , the mean of the points taken in the approach avoidance sub-dimension was 49.60 ± 7.73 , and the mean score of the scores in the personal control sub-dimension was 15.80 ± 3.53 from the inventory of problem solving. The mean score of the patients was 97.54 ± 15.53 .

Conclusion: In the study, problem solving skills of nurses were found to be close to medium level. It is recommended that continuous training programs should be organized on what kind of an approach to nurses should face when they encounter a problematic situation. In addition, we believe that experimental studies can be carried out to develop problem solving skills of nurses in future studies.

Keywords: nurse; hospital; problem; problem solving process

Giriş

Hızla gelişen dünyamız hemşirenin çok yönlü yetiştirilmesini ve yaşamı boyunca karşılaştığı zorluklarla mücadele edebilmesini gerekli kılmaktadır. Çağın gerektirdiği yeniliklere uyum sağlamak, hemşirelerin kendilerini her yaşta geliştirmelerini sağlamak toplumların gelişimi içinde önemlidir [1]. Her meslek alanında olduğu gibi hemşirelerinde kendilerini yenilemeleri, bilgilerine yenilerini ekleyerek bakım kalitesini arttırmalıdır.

Hemşirelik; birey/aile/toplumda sağlık ve hastalık durumunda gereksinim duyduğu yardımı sağlayan uygulamalı sağlık disiplini. Hemşirelik; bireyin/ailenin/toplumun sağlığını koruyan geliştiren ve iyileşmelerine yönelik hizmetlerin planlanmasını, örgütlenmesi, uygulanmasını sağlayan bir meslektir. Hemşireler bireylerin, doğumdan ölümüne kadar geçen süre içinde sağlık ve hastalık durumlarında yer alır, bakım, tedavi ve danışmanlık hizmeti verir [1-3].

Hemşirelik; fert, aile ve toplumun sağlığının korunması ve gelişmesine yardımcı olan, hastalık durumunda ise kişinin iyileşmesi ve eski durumunu yeniden kazanmasını amaçlayan bir meslektir. Hemşireler, hekimler gibi sadece hastalık durumunda değil, sağlığın sürdürülmesinde de fertlerin hep yanında görevdedirler. Bir hekim günde 3-4 saatini hastasına ayırabiliyorken, hemşireler günün 24 saatini hastaları ile birlikte geçirmektedir. İşte bu nedenle ki hemşireler hukuki ve cezai sorumluluklarını bilmeli ve bu doğrultuda görevini yerine getirirken hem kendini hem de hastayı korumak adına hizmet vermesi gerekmektedir [1-3].

Hemşirelik mesleği hastaların yaşamında önemli bir yer tutmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, hastaların karşılaştıkları

problemleri etkili biçimde hemşirelerin çözebilmesi, meslek hayatında da kendilerine olan güvenlerini de artıracaktır. Hemşireler karşılaştıkları problemlerde çözümlerine yönelik, hukuki ve cezai sorumluluklarını bilmeli ve bu doğrultuda görevlerini yerine getirirken hem kendilerini hem de hastalarını korumalıdır[1-3].

Hemşireler klinik ve sahada çalışırken birey/aile/toplumda her geçen gün farklı problemlerle karşılaşmaktadırlar. Bu sorunların çözümüne yönelik yeni problem çözme yöntemleri kullanılmalı ve bunları geliştirmelidirler. Bunları geliştirirken otonomi, eleştirel düşünme, iletişim, karar verme konularında okuyarak ve bu konulardaki eğitimlere katılarak gelişimlerini sağlayabilirler [2,3].

Hemşirenin çalıştığı alanlarda ortaya çıkan sorunlara kaliteli, etkili, kararlı uygun çözümler bulabilmesi önemlidir. Hemşirelik bakımının niteliğinin artırılmasına yönelik ihtiyaç açıktır. Hemşirelerin tüm düşünme becerilerine sahip olarak ve bunları kullanarak problem çözme becerilerine sahip olması ve geliştirmesi gereklidir [4-6].

Problem, karmaşık, sıkıntılı, istenmeyen durumlar olarak ifade edilmektedir. Problem çözme becerisi hemşirelerin içinde buldukları gruba ve yaşadıkları çevreye etkin bir biçimde uyum sağlamalarına yardım eder. Problem çözme sistematik bir yaklaşımdır. Hemşireler kendi bireysel sorunları ile başa çıkmaya çalışırken, iş yerinde her an stresli ve akut durumlarda yaşamaktadırlar. Hemşireler, çalıştıkları kurumlarda yaşadıkları karmaşık ve hızlı değişen problemlerde çözüm aramak zorunda kalmaktadırlar. Hemşirelerin çalıştıkları kurumlardaki hastalarının gereksinimlerinin karşılanmasında problem çözme becerilerini etkin biçimde kullanmaları gerekmektedir.



Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda "Hemşirelerin problem çözme düzeyi ne düzeydedir?", "Hemşirelerin aldıkları problem çözme eğitimi problem çözme düzeylerini etkiler mi?", "Hemşirelerin çalıştıkları birim problem çözme düzeylerini etkiler mi?" sorularına yanıt aranmaktadır.

Araştırma, hemşirelerin problem çözme becerilerini belirlemek amacıyla planlanmıştır. Araştırma bulgularının konu ile ilgili literatüre ve kurum yönetimine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, tanımlayıcı olarak planlanmıştır. Araştırmada hemşirelerin problem çözme becerilerini ve bununla ilgili olarak ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır. Aydın ilindeki bir üniversite hastanesi'nde 15.12.2015-15.05.2016 tarihleri arasında araştırma yapılmıştır. Çalışmanın evrenini, üniversite hastanesinde çalışan toplam 530 hemşire oluşturmuştur. Çalışmada örneklem hesabına gidilmeyerek, evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Ancak raporlu ve izinli olan, yeni görevlendirme, süt izninde olan, katılmak istemeyen hemşirelere ulaşılamamıştır. Çalışmada hemşirelerin %76.41'ine ulaşılmıştır. Araştırmanın örneklemi 355 kadın 50 erkek hemşire toplam 405 hemşire oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında "Sosyo demografik özellikler veri formu" ve "Problem çözme envanteri" kullanılmıştır. AADÜ Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 53043469-050.04.04/2016 sayılı ve tarihli etik kurul kararı ile onay alınmıştır.

Sosyodemografik özellikler veri formu

Araştırmacılar tarafından ilgili literatür [1,2,3,4,5,6,7,8,9] incelenerek yaş, cinsiyet, eğitim durumu, çalışma şekli, çalışma pozisyonu, gelir durumu, hobiler, problem çözme becerisi eğitimi alma, iletişim eğitimi alma, stresle başa çıkma eğitimi alma durumları gibi sorulara yer verilmiştir.

Problem çözme envanteri

Heppner ve Peterson (1982)'de [7,8] geliştirilmiş, Şahin, Şahin ve Heppner (1993) [9] tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Envanter kendini değerlendirme türü olup ergen ve yetişkinlere uygulanabilmektedir. Envanter, bireyin problem çözme davranışını, yaklaşımlarını, ne düşündüklerini değerlendirir. Bireyin kendini algısını da ölçmektedir. Madde sayısı 35'tir. Likert tipi 1 puan ile 6 puan arasında puanlanan bir ölçektir. Puanlaması, kullanımı ve değerlendirilmesi kolaydır, yanıtlamak için zaman sınırı bulunmamaktadır, yanıtlama süresi 15 dakikadır. Sorular cevaplanırken, "Burada sözü edilen

davranışı ben ne sıklıkla yaparım" sorusunu birey kendine sorar. Her zaman katılıyorum "1", çoğunlukla katılıyorum "2", sık sık katılıyorum "3", arada sırada katılıyorum "4", ender olarak katılıyorum "5", hiçbir zaman katılmıyorum "6" ifadeleri vardır. Problem çözme ile ilgili negatif ve pozitif yargılardan oluşan maddeler rastgele sıralanmaktadır. Negatif olan maddeler puanlamada tersine çevrilmektedir (1,2,3,4,11,13,14,15,17,21, 25,26,30,34). Maddelerin bazıları puanlama dışı tutulmaktadır (9,22,29). Ölçekte 32 madde değerlendirilmekte olup; 32 en düşük puan, 192 en yüksek puandır. Ölçekten alınan yüksek puan, bireyin kendini problem çözme konusunda yetersiz, düşük puan ise yeterli olarak algıladığını gösterir. Problem çözme güveni (PÇG):(5,10,11,12,19,23,24,27,33,34,35), Yaklaşma-kaçınma ise (YK):(1,2,4,6,7,8,13,15,16,17,18,20,21,28,30,31), Kişisel kontrol (KK):(3,14,25,26,32) maddelerinden oluşan üç alt boyutu vardır [9].

Problem çözme envanterinin cronbach's alpha değerleri incelendiğinde; Problem Çözme Güveni 0,79, Yaklaşma Kaçınma Boyutu 0,62, Kişisel Kontrol Boyutu 0,62, Problem Çözme Toplam Puan 0,78'dir [9].

Araştırma, SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Sayı, yüzde, ortalama, Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis H -kare testi kullanılmıştır.

Tablo 1'de hemşirelerin sorulara verdikleri cevapların güvenilirlik analizi yapılmıştır. Problem çözme envanterinin toplam puan ve alt boyutlarının Cronbach's Alpha değeri oldukça güvenilir aralıkta yer almaktadır.

Tablo 1. Hemşirelerin problem çözme envanter puanları

Toplam Puan ve Alt Boyutları	Problem çözümede yeterli	Problem çözümede yetersiz
Problem Çözme Güveni	11	66
Yaklaşma Kaçınma Boyutu	16	96
Kişisel Kontrol Boyutu	5	30
Problem Çözme Toplam Puan	32	192

Değerlendirmeye 32 madde alınmıştır. Ölçekten alınabilecek 32 en düşük puan, 192' en yüksek puandır. En düşük puanı 11 olan problem çözme güveni alt boyutunun puanı, 66 en yüksek puandır. En düşük puan 5 olan kişisel kontrol alt boyutunun 30 en yüksek puandır. En düşük puanı 16 olan yaklaşma kaçınma alt boyutunun 96 en yüksek puandır [9].

Problem Çözme güveni bireyin yeni problemleri çözmeye yönelik inancını belirtir. Yaklaşma-kaçınma ise gelecekte bir

problemlerle karşılaştığında problem çözme çabalarını yeniden gözden geçirmesi ve değişik alternatif çözümler için araştırma yapmasını ifade eder. Kişisel kontrol ise sorunlu durumlarda bireylerin kontrolünü sürdürme becerisini gösterir [7-9].

Bulgular

Hemşirelerin demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 2'te verilmiştir.

Tablo 2. Hemşirelerin demografik özelliklerinin dağılımı

Demografik Özellikler	Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	355 87.7
	Erkek	50 12.3
Yaş	20 yaş altı	50 12.3
	21-25 yaş arası	173 42.7
	26-30 yaş arası	103 25.5
	31 yaş üstü	79 19.5
Medeni Durum	Evli	134 33.0
	Bekar	259 64.0
	Diğer (Dul, Boşanmış)	12 3.0
Öğrenim Düzeyleri	Sağlık Meslek Lisesi	144 35.6
	Ön Lisans	59 14.6
	Lisans	183 45.1
	Yüksek Lisans	19 4.7
Çalışma Yılı	5 Yıl ve Altı	275 67.9
	6-10 Yıl arası	91 22.5
	11 Yıl ve Üstü	39 9.6
Çalışma Pozisyonu	Servis Hemşiresi	373 92.1
	Sorumlu Hemşire	22 5.4
	Eğitim Hemşiresi	2 0.5
	Poliklinik Hemşiresi	8 2.0
Ekonomik Durum	Düşük	135 33.3
	Orta	256 63.2
	İyi	14 3.5
Samimi Arkadaş	Samimi Arkadaşı Yok	67 16.5
	Bir Samimi Arkadaş	48 11.9
	İki Samimi Arkadaş	87 21.5
	Üç Samimi Arkadaş	69 17.0
	Dört Samimi Arkadaş	44 10.9
Beş Samimi Arkadaş	90 22.2	
Kitap Okumak	Evet	221 54.6
	Hayır	184 45.4
Müzik Dinlemek	Evet	301 74.3
	Hayır	104 25.7
Sinemaya Gitmek	Evet	221 54.6
	Hayır	184 45.4
Spor Yapmak	Evet	180 44.4
	Hayır	225 55.6
Diğer (seyahat etmek, ev işleri, dantel yapmak)	Evet	41 10.1
	Hayır	364 89.9
Toplam	405	100.0

Araştırmaya katılan hemşirelerin %42,7'sinin 21-25 yaş arasında olduğunu, %87,7'sinin kadın olduğu, %45,1'inin lisans mezunu olduğu, %67,9'unun 5 yıl ve altı süredir çalıştığı, %92,1'inin servis hemşiresi olarak görev yaptığı ve %63,2'sinin gelir düzeyinin orta derecede olduğunu ifade ettikleri saptanmıştır. Hemşirelerin %87,2'sinin samimi arkadaşına sahip olduğu, %54,6'sının kitap okuduğu, %74,3'ünün müzik dinlediği, %54,6'sının sinemaya gittiği gibi çeşitli aktivitelerde buldukları gözlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hemşirelerin demografik özelliklerinin dağılımı

Eğitim Alma Özellikleri	Sayı	%
Problem çözme eğitimi alma durumu	Evet	144 35,6
	Hayır	261 64,4
Problem çözme eğitimi türü	Eğitim almayanlar	270 66,7
	Seminer	35 8,6
	Ders-okul	87 21,5
	Hizmet içi eğitim	13 3,2
İletişim eğitimi alma durumu	Evet	257 63,5
	Hayır	148 36,5
İletişim eğitimi türü	Eğitim almayanlar	163 40,2
	Seminer	48 11,9
	Ders-okul	164 40,5
	Hizmet içi eğitim	30 7,4
Stresle başa çıkma eğitimi alma durumu	Evet	159 39,3
	Hayır	246 60,7
Stresle başa çıkma eğitimi türü	Eğitim almayanlar	258 63,7
	Seminer	34 8,4
	Ders-okul	89 22
	Hizmet içi eğitim	24 5,9
Toplam	405	100.0

Hemşirelerin cinsiyetleri ile kişisel kontrol becerileri arasında anlamlı fark görülmüştür ($p < 0.05$). Hemşirelerin yaş değişkeni ve medeni durum, çalışma yılı, çalışma pozisyonu, samimi arkadaş, hobi olarak sinemaya gitme, spor yapma, kitap okuma, problem çözme envanteri toplam puanı ve alt boyutlarının puanları ile yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$). Çalışma bulgularından, problem çözme envanteri toplam puan ve alt boyut toplam puanları değerlendirildiğinde; kitap okuma, müzik dinleme gibi etkinliklerin problem çözümlerini artırdığı gözlenmiştir. Hemşirelerin yaklaşma kaçınma ve kişisel kontrol alt boyutu ile kitap okuma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca hemşirelerin kişisel kontrol becerileri ve problem çözme envanteri toplam puanları ile müzik dinlemeleri arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmıştır.

Hemşirelerin problem çözme kişisel kontrol alt boyutu ile



öğrenim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenirken ($p<0.05$); diğer alt boyutlarda ve toplam puanda belirlenmemiştir ($p>0.05$). Çalışmaya katılan hemşirelerin çalıştıkları birim ile problem çözme güven becerileri arasında istatistiksel açıdan bir farklılık görülmez iken ($p>0.05$); yaklaşma kaçınma becerileri, kişisel kontrol becerileri problem çözme envanteri toplam puanları arasında istatistiksel açıdan bir farklılık görülmüştür ($p<0.05$).

Hemşirelerin demografik özelliklerinin dağılımının devamı Tablo 3'te verilmiştir.

Araştırmada hemşirelerin %64,4'ünün problem çözme eğitimi almadıklarını ifade etikleri saptanmıştır. Çalışmaya katılan hemşirelerin problem çözme eğitimi alma durumları ile toplam envanter ve alt boyut puanları arasında anlamlı fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

Hemşirelerin Problem Çözme Envanteri Puan Dağılımları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hemşirelerin Problem Çözme Envanteri Puan Dağılımları

Envanter ve Alt Boyutları	Min.	Max	Ortalama \pm SS
Problem Çözme Güveni	12,00	60,00	32,15 \pm 8,40
Yaklaşma Kaçınma Boyutu	29,00	72,00	49,60 \pm 7,73
Kişisel Kontrol Boyutu	7,00	29,0	15,80 \pm 3,53
Toplam Puan	56,00	155,00	97,54 \pm 15,53

Çalışmadaki hemşirelerin problem çözme güveni alt boyutunda aldığı puanların ortalaması 32,15 \pm 8,40; yaklaşma kaçınma alt boyutunda aldığı puanların ortalaması 49,60 \pm 7,73; kişisel kontrol alt boyutunda aldığı puanların ortalaması 15,80 \pm 3,53; problem çözme envanterinden aldığı puanların ortalaması 97,54 \pm 15,53 olduğu belirlenmiştir.

Tartışma

Problem çözmenin gerekliliğini benimseyen hemşireler, bu becerilerini çalışma alanlarında da kullanabileceklerdir. Hemşirelik mesleğinde problem çözme becerisi nitelikli bir hemşirede var olması gereken profesyonel bir beceridir. Problem çözme becerisinin kullanımı çalışma birimlerine göre farklılaşmaktadır. Araştırmada "Hemşirelerin çalıştıkları birimlerin problem çözme düzeylerini etkiler mi?" sorusuna yanıt aranmıştır. Bununla ilgili olarak hemşirelerin çalıştıkları birim ile problem çözme becerileri arasında yaklaşma kaçınma, kişisel kontrol ve problem çözme envanteri toplam puanları arasında fark saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışılan birimler göz önüne alındığında bu farklılıkların aynı serviste birkaç bölümün bir arada bulunmasından kaynaklanabileceği gibi dahiliye ve

cerrahi birimlerinin yoğun yerler olması, hemşirelerin daha çok problem çözmek zorunda kalmalarından kaynaklanabilir.

Çalışmada yaklaşma kaçınma alt boyutu ile gelir düzeyi arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Bu sonuç, gelir düzeyinin hemşirenin problemi çözme çabalarında değişik alternatif çözümler düşünmesinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Hemşirelerin cinsiyetleri ile kişisel kontrol becerileri arasında anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$). Ülkemizde erkek hemşireler yakın bir zaman öncesinde mesleğe katılmıştır. Bu nedenden dolayı bu konuda yapılan çalışmalar azdır. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda cinsiyet ile problem çözme becerisi arasında istatistiksel olarak fark belirleyen ve belirlemeyen araştırmalar mevcuttur [2,10,12-17]. Bu konuda daha fazla çalışmaya olan ihtiyaç açıktır.

Hemşirelerin yarısından fazlasının problem çözme eğitimi almamalarına rağmen envanter toplam puanı ve alt boyut puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmasının bu konularda alınan eğitimlerin ne kadar önemli olduğu ve problem çözümünde etkili olduğu sonucunu göstermiştir. Araştırma sorumuza yanıt olarak, hemşirelerin aldıkları problem çözme eğitimleri problem çözme becerilerini olumlu yönde etkilemiştir diyebiliriz. Kurumda verilecek olan eğitimlerin bu konularda yeniden düzenlenmesi önerilebilir.

Çalışmaya katılan hemşirelerin öğrenim düzeyleri ile kişisel kontrol alt boyutu arasında anlamlı bir fark saptanırken; bu alanda yapılmış çalışmalarda farklı bulgulara rastlanmaktadır. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarda öğrenim düzeylerinin problem çözme becerileri üzerine fark yaratmadığını belirten çok sayıda araştırma vardır [10-13,15,16,18-20,22-24]. Ayrıca eğitim düzeyinin olumlu yönde etkilediğini belirten araştırma sonuçları da mevcuttur [2,14,21]. Bu konuda yapılacak araştırmalara olan ihtiyaç açıktır.

Araştırmada hemşirelerin çalışma yılı, çalışma pozisyonlarının problem çözme becerilerini etkilemediği görülmüştür. Çalışma bulgumuza paralel olarak benzer bulguyu ifade eden Erdem'in 2001 yılında yaptığı araştırmasında, hemşirelerin çalışma yılı ve çalışma pozisyonlarının problem çözme becerilerini etkilemediğini bulmuştur [25].

Çalışmadaki araştırma sorularından biri olan "hemşirelerin problem çözme düzeyi ne düzeydedir?" Sorusuna, çalışmadaki hemşirelerin problem çözme envanteri ve alt boyutlarında aldıkları puan ortalamalarının orta düzeye yakın olduğu görülmüştür (Tablo 5). Bu sonuçlar hemşirelerin sorunla yüz yüze gelmekten ya da sorunun çözümünden biraz kaçma davranışında da bulunabileceklerini bize düşündürmektedir.

Bu sonuca da yaklaşma-kaçınma boyutunun anlamından çıkarsama yapılarak varılmıştır. Çalışmadan elde edilen problem çözme envanteri toplam puanı incelendiğinde; hemşirelerin karşılaştıkları sorunlarda bunların çözümüne yönelik ortada bir fikre sahip oldukları düşünülmekte bu konularda hemşirelerin desteklenmelerinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Hemşirelerin problem ile karşılaştıklarında problemi kontrol edebilme duygularını ifade eden kişisel kontrol boyutundan elde edilen sonuçları orta düzeyde denilebilir. Ülkemizdeki hastanelerde bürokratik yapı düşünüldüğünde bu hastanelerde çalışan hemşireler sorunla karşılaştıklarında problemi çözmek için karar verirken bağımlı olmaları sebebiyle kişisel kontrolde daha etkili bir davranışta bulunamadıkları söylenebilir.

Sonuç

Çalışmada hemşirelerin problem çözme becerileri kötü olmamakla birlikte ortaya yakın bir düzeyde olduğu; ayrıca hemşirelerin kitap okuma, müzik dinleme ve eğitim düzeyleri ile problem çözmelerinin arttığı gözlenmiştir. Hemşireler herhangi bir sorunla karşılaştıklarında çözmek için istek duyduklarını ve bu istek düzeylerinin gelir durumlarına göre değiştiği görülmüştür. Hemşirelere yönelik problemler bir durumla karşılaştıklarında nasıl bir yaklaşım izlemeleri gerektiğine dair sürekli eğitim programlarının düzenlenmesi önerilmektedir. Ayrıca gelecekte yapılacak çalışmalarda hemşirelerin problem çözme becerilerinin geliştirilmesine yönelik deneysel çalışmalar yapılabileceğini düşünmekteyiz. Hemşirelik eğitim müfredatındaki derslere problem çözme becerini geliştirecek konuların eklenmesi öğrenci hemşirelerde mezuniyet sonrası ortaya koyacakları davranışları da etkileyecektir. Yeni mezun hemşirelere ve çalışan hemşirelere de bu eğitimlerin verilmesi ve uygulamaya geçirilmesi ise zorunluluktur. Araştırma verileri değerlendirildiğinde problem çözme konusunda eğitim alanlarla almayanların problem çözme puan ortalamaları arasında anlamlı fark bulunması eğitimlerin verilmesi gerektiğini vurgular niteliktedir. Hastanelere yeni başlayan ve çalışan her hemşireye problem çözme envanteri uygulanmalı ve eksikliklerine yönelik eğitim gereksinimleri belirlenmeli ve bunlara yönelik sürekli eğitim programları verilmesi gerektiği önerilmektedir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Yıldırım B, Özsoy SA: Hemşirelikte Eleştirel Düşünme Uygulamalı Yaklaşım. Aydın Tuna Matbaacılık; 2010.
2. Akın S, Güngör İ, Mendi B, Şahin N, Bizat E, Duma Z. Üniversite öğrenimlerini sürdüren hemşirelik bölümü öğrencilerinin problem çözme becerileri ve iç-dış kontrol odağı algısı. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2007; 4: 30-36.
3. Kelleci M, Gölbaşı Z, Doğan S, Tuğut N. Entegre eğitim programında öğrenim gören hemşirelik öğrencilerinin problem çözme becerileri: Bir izlem çalışması. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi 2011; 19: 23-28.
4. Hoyt P. An international approach to problem solving for better health nursing™ (PSBHN). International Nursing Review 2007; 54: 100-106.
5. Yoo MS, Park JH. Effect of case-based learning on the development of graduate nurses' problem-solving ability. Nurse Education Today 2014; 34: 47-51.
6. Yıldırım B. Sağlık profesyonellerinde eleştirel düşünme. Ay F. (Eds). Sağlık Uygulamalarında Temel Kavramlar ve Beceriler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018; 135-49.
7. Heppner PP, Petersen C. The development and implications of a personal problem-solving inventory. Journal of Counseling Psychology 1982; 29: 66-75.
8. Heppner PP. The problem solving inventory, manual consulting. Psychologist Press 1988; 26.
9. Şahin N, Sahin NH, Heppner PP. Psychometric Properties of the problem solving inventory in a group of Turkish university students. Cognitive Therapy Research 1993; 17: 379-439.
10. Küçük İ. Hastane ortamında yönetici hemşirelerin problem çözme becerilerini etkileyen bazı faktörler. Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul; Türkiye 2013.
11. Polat H. Hemşirelerin problem çözme becerileri ve atılganlıkları arasındaki ilişkinin incelenmesi. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Aydın; Türkiye 2013.
12. Şahin P. Hemşirelerin problem çözme becerilerinin çeşitli demografik özellikleri ile ilişkisi (Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi örneği). Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. İstanbul; Türkiye 2015.



13. Kanbay Y, Aslan Ö, Işık E, Kılıç N. Hemşirelik lisans öğrencilerinin problem çözme ve eleştirel düşünme becerileri. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi* 2013; 3: 244-51.
14. Olgun N, Öntürk ZK, Karabacak Ü, Aslan FE, Serbest Ş. Hemşirelik öğrencilerinin problem çözme becerileri: bir yıllık izlem sonuçları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2010; 1: 188-93.
15. Yıldırım B, Koç ŞÖ, Karabudak SS. Hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin problem çözme becerileri ile öğrenme becerileri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2014; 3: 859-82.
16. Yılmaz E, Karaca F, Yılmaz E. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin problem çözme becerilerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2009; 12: 138- 48.
17. Yüksel A. Hemşirelik öğrencilerinin problem çözme öz değerlendirme sonuçları ve etkileyen faktörler araştırma. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2015; 2: 37-49.
18. Çiçekoğlu P. Acil servislerde ve kliniklerde çalışan hemşirelerin problem çözme becerilerini algılamaları. *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*. İzmir: 2005.
19. Erkuş B, Bahçecik N. Özel hastanelerde çalışan yönetici hemşirelerin ve hemşirelerin eleştirel düşünme düzeyi ve problem çözme becerileri. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2015; 5: 1-9.
20. Erzincanlı S. Hemşirelerin eleştirel düşünme eğilimleri ve problem çözme becerilerinin incelenmesi. *Hemşirelik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*. İzmir; 2010.
21. Kelleci M, Gölbaşı Z. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin problem çözme becerilerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2004; 8: 1-8.
22. Terzioğlu F. The perceived problem-solving ability of nurse managers. *Journal of Nursing Management* 2006; 14: 340-47.
23. Yıldız H. Hemşirelerin tükenmişlik düzeylerinin ve problem çözme becerilerinin incelenmesi. *Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü*. Ankara; 2009.
24. Karakurt N, Ekinci M. Hemşirelerin algıladıkları sosyal destek ile problem çözme becerisi arasındaki ilişki. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015; 4: 574-93.
25. Erdem Y. Yüksekokul ve sağlık meslek lisesi mezunu hemşirelerin problem çözme becerileri. *Yeni Tıp Dergisi* 2001; 18: 11-13.

To cite this article: Kokanali D, Pekcan MK, Tasci Y. Characteristics and experiences of etonogestrel-releasing contraceptive implant users in a cohort of Turkish women. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 1: 34-39.

■ Original Article

Characteristics and experiences of etonogestrel-releasing contraceptive implant users in a cohort of Turkish women

Türk kadın kohortunda etonogestrel salan kontraseptif implant kullanıcılarının özellikleri ve deneyimleri

Demet Kokanali* , Meryem Kuru Pekcan , Yasemin Tasci 

Zekai Tahir Burak Woman's Health Education And Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara/Turkey

ABSTRACT

Aim: To determine the characteristics and experiences of Etonogestrel-releasing implant users in Turkish women cohort.

Material and Methods: A retrospective cohort study carried out in a tertiary referral public hospital. The charts of ninety-one women who had Etonogestrel-releasing implant inserted between January 2014, and April 2016 were reviewed.

Results: Of ninety-one women, over half (52.8 %) were aged \geq thirty and a few were $<$ twenty-five (5.5%). Only three (3.3%) women were nulliparous. Over half were university or higher graduated (54.9%) and employed (58.2%). Efficacy was the most commonly cited reasons to choose the method. Overall continuation rates were 75.0 % at twenty-five months and 50.0% at thirty-four months. Twenty-nine women removed implant before the period of use expired. Eighteen of these wanted to conceive and the other eleven discontinued because of side effects they experienced. Irregular menstrual bleeding was the most frequent side effect for removal. No woman conceived while using the method.

Conclusion: Etonogestrel-releasing implant is used for its efficacy by a range of Turkish women who are especially parous, well-educated and employed. While it has high continuation rates, irregular menstrual bleeding is the commonest side effect for early removal.

Keywords: contraception; etonogestrel; implant

Corresponding author*: Demet Kokanali, Zekai Tahir Burak Woman's Health Education And Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara/Turkey

E-mail: demetkokanali@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6915-3257

Received: 24.12.2018 Accepted : 10.02.2019

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.501805

ÖZ

Amaç: Türk kadın kohortunda etonogestrel salan implant kullanıcılarının özelliklerini ve deneyimlerini belirlemek.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif kohort çalışma, tersiyer bir referans devlet hastanesinde gerçekleştirildi. Ocak 2014 ile Nisan 2016 arasında Etonogestrel salan implant yerleştirilmiş 91 kadının verileri gözden geçirildi.

Bulgular: Doksan bir kadının yarısından fazlası (%52,8) ≥ 30 ve birkaçı < 25 (%5,5) yaşta idi. Sadece 3 (%3,3) kadın nullipardı. Yarısından fazlası üniversite ve üstü okullardan mezundu (%54,9) ve bir işte çalışmaktaydı (%58,2). Etkinlik en fazla tercih edilme nedeniydi. Yöntemi kullanmaya devam etme oranı yirmi beş ayda %75,0 ve otuz dört ayda %50,0 idi. Yirmi dokuz kadın, kullanım süresi dolmadan implantı çıkardı. Bunların 18'i gebe kalmak istedi ve diğer 11'i yaşadıkları yan etkiler nedeniyle implant kullanmayı bıraktı. Düzensiz adet kanaması, en sık görülen yan etkiydi. Bu yöntemi kullanırken hiçbir kadında gebelik oluşmadı.

Sonuç: Etonogestrel salan implant, özellikle doğum yapmış, iyi eğitilmiş ve bir işte çalışan Türk kadını tarafından etkinliği için kullanılmaktadır. Kullanımına devam etme oranları yüksek olmasına rağmen, düzensiz adet kanaması erken çıkartma nedeni olan en sık yan etkisidir.

Anahtar kelimeler: kontrasepsiyon; etonogestrel; implant

Introduction

The etonogestrel-releasing (ENG-R) implants are progestogen-only contraceptive methods. Nexplanon (manufactured by N.V. Organon, Oss, The Netherlands) is the currently available type of this method. It is the second-generation of the device; the first generation was introduced as Implanon (manufactured by N.V. Organon, Oss, The Netherlands). Nexplanon differs from Implanon counterpart in that it has a new applicator designed to make insertion easier and prevent deeper placement. And unlike Implanon, Nexplanon itself is radiopaque (contains barium sulfate), therefore palpable devices can be located by X-ray or computed tomography (CT) scan. On the other hand, both devices are 4 cm-long, 2 mm-diameter, single-rod contraceptive implants that are placed subdermally along the upper medial arm; both contain 68 mg of the synthetic progestin etonogestrel, the biologically active metabolite of desogestrel. Initially, the release rate of this hormone in these devices is 60-70 $\mu\text{g}/\text{day}$ and then slowly decreases over time to approximately 30 $\mu\text{g}/\text{day}$ which is enough to inhibit ovulation and provides effective contraception protection for up to 3 years [1,2].

These implants do not contain estrogen, therefore they can be preferred as a good contraceptive option among women who have contraindications for estrogen use. Additionally, they provide long-acting contraception without any dosage adjustment and they do not cause delay in return to fertility when removed. Moreover, they are highly effective with low failure rate, and are safe with rare complications (pain, hematoma, redness...etc) during insertion or removal and adverse reactions such as bleeding irregularities, emotional lability and weight increase [1-4]. Despite these features, their use is low. Worldwide, 53.0% of married women aged between 15-49 years use modern contraceptive methods, but fewer than one percent of these women use implants [5].

In developing countries such as Turkey, maternal mortality and morbidity are high. Therefore, prevention of unplanned pregnancies may prevent up to 30% of pregnancy related maternal deaths and 10% of childhood deaths [6]. However, women in the such countries who desire access to contraception face a multitude of technical and programmatic barriers, even if progress has been made over the past several decades. Moreover, despite this progress, the increase in contraceptive prevalence has not been sufficient to decrease overall unmet need in many areas [7].

In this study we aimed to examine the characteristics of ENG-R implant users among the married women living in the center of Turkey and to determine their experiences and continuation rates over a three-year period, as well as their reasons for discontinuation.

Material and Methods

After obtaining institutional review board approval (No:3, Date: 30.12.2015) for this retrospective study, we reviewed the charts of women opted for and had ENG-R implant inserted after counseling at the Family Planning Department of our hospital between January 1, 2014, and April, 1 2016.

Data on the sociodemographic characteristics, reproductive history, medical history and insertion date were collected from hospital records. Using telephone interviews, women were asked whether the implant was still in situ and if yes, information on women's experience with side effects was collected. If the implant had been removed, women were asked for discontinuation reasons and removal date. The women who had insufficient data were only excluded.

Data were analysed using statistical packages for the social sciences (SPSS) version 17.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). We used standard descriptive statistics to describe demographics and clinical characteristics and summarized continuous variables with means and standard deviations and categorical variables by number of women and percentages. ENG-R implant continuation

rates were calculated using a Kaplan-Meier survival curve. Since we planned to enroll all potentially eligible women for this study, a power calculation was not performed.

Results

A total of 91 women were included in this study. The demographic characteristics of these women were listed in Table 1. The mean age of the women using ENG-R implant was 30.59 ± 5.16 years. Over half of women (52.8%) were ≥ 30 years of age while 5.5% were under 25 years. Mean body mass index was 27.6 kg/m²; 73.6% of women were overweight and 11.0% were obese. Only 3 (3.3%) women were nulliparous. Over half of women (54.9%) were university or higher graduates and over half (58.2%) were employed. About 45.0% of women had future fertility desires at the time of commencing the use of ENG-R implant. More than 60.0% of women had regular menstrual cycles and reported previous use of a contraceptive method. Lastly, proportion of women that were breastfeeding at the time of accepting the ENG-R implant insertion was 9.9% in our study population.

Table 1. Demographic properties of the users at insertion of etonogestrel-releasing implant (n = 91)

Variables	
Age during insertion (years)	30.59 ± 5.16
20-24	5 (5.5)
25-29	38 (41.8)
30-39	43 (47.3)
≥ 40	5 (5.5)
Body Mass Index (kg/m ²)	27.6 ± 1.9
Normal (18.5-24.9 kg/m ²)	14 (15.4)
Overweight (25.0-29.9 kg/m ²)	67 (73.6)
Obese (≥ 30 kg/m ²)	10 (11.0)
Number of live births	
0	3 (3.3)
1	26 (28.6)
≥ 2	62 (68.1)
Education	
High school or lower	50 (54.9)
University or higher	41 (45.1)
Employment	
Employed	53 (58.2)
Unemployed	38 (41.8)
Future children desire	
No	50 (54.9)
Yes	41 (45.1)
Previous use of a contraceptive method	
No	31 (34.1)
Yes	60 (65.9)
Breastfeeding at insertion	
No	82 (90.1)
Yes	9 (9.9)

Values were presented as n (%) and mean ± standard deviation.

Women reported a number of reasons why they accepted to use the ENG-R implant (Table 2) with the most common reason (44.0%, n = 40) being that it is an effective method. The next most frequently identified reasons were long-acting use (20.9%; n = 19) and need no control or follow-up requirement (12.1%, n = 11). The other reasons were shown in Table 2.

Table 2. Reasons to choose etonogestrel-releasing implant (women were able to provide only most important one) (n = 91).

Being effective	40 (44.0)
Being long-acting	19 (20.9)
Being no control or follow-up requirement	11 (12.1)
Being recommended by clinician	10 (11.0)
Being recommended by friends	9 (9.9)
Being quickly reversible on removal	2 (2.2)
Values were presented as n (%).	

Of the 91 women, 7 (7.7%) were still using the implant at one year and 13 (14.3%) were using it at two years. And 27 (29.7%) women had used the method for three years. Time of ENG-R implant retention was 27.40±8.07 months. Kaplan-Meier survival curve estimating continuation rates for the method was shown in Figure 1. 75.0% of women continued to use this implant at 25 months and 50.0% at 34 months. No women conceived while using this method.

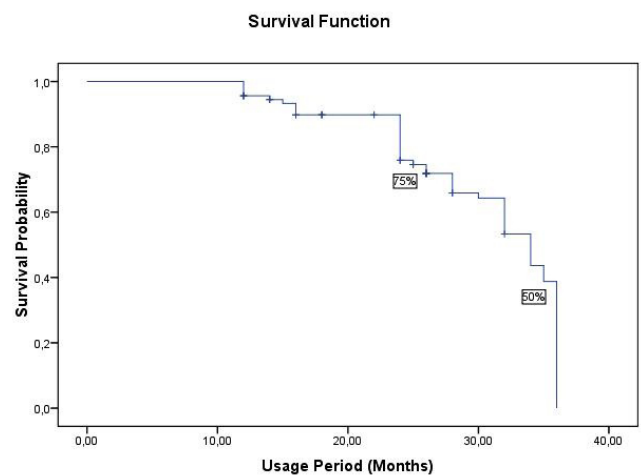


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve estimating continuation rates for Etonogestrel-releasing implant in study group. Data show continuation rates of 75% at 25 months and 50% at 34 months. Recommended time for removal of Etonogestrel-releasing implants is 36 months.

Seventeen (18.7%) women stated that they had some side effects including irregular menstrual bleeding, headache, weight gain, breast pain, acne and emotional lability while using implant. Twenty-nine (31.9%) of the women removed implants before the period of use expired. 18 (19.8%) of these wanted to conceive and the other 11 (12.1%) women discontinued because of the side effects they experienced.



Of the women who discontinued method due to side effects, 4 women (36.3%) do so within the first year, 4 (36.3%) do so within the second year and 3 (27.3%) do so within the third year. The women who wanted to get pregnant used this method for 22.28 ± 6.10 months while women who discontinued implant because of side effects used it for 16.29 ± 8.64 months. As documented in Table 3, among the side effects that caused the removal, the most two common ones were irregular menstrual bleeding (5/11, 45.5%) and headache (2/11, 18.2%).

Table 3. Primary reason for discontinuation (n = 29)

1. Side effects	11 (37.9)	5 (45.5)
Irregular menstrual bleeding		2 (18.2)
Headache		1 (9.1)
Weight gain		1 (9.1)
Breast pain		1 (9.1)
Acne		1 (9.1)
Mood swings		
2. Desire to conceive	18 (62.1)	

Values were presented as n (%).

Discussion

In our study, only 5 of these women were ≤ 24 years of age. In Turkey, almost all married women are aware of at least one family planning method. The intrauterine device, the pill, tubal sterilization, and the male condom are among the most well-known modern methods. However, probably due to insufficient family planning counseling only 39% of married women (without any differences appearing between the age groups) are aware of the subdermal implants [8]. In our study, only 5 (5.5%) of the women who used ENG-R implant were ≤ 24 years of age. Even though sufficient counseling is given, it is possibly that the young women do not prefer this method too much because they do not want to use the long-acting contraceptive method.

Previous studies have showed that the number of living children seems to be positively associated with women's use of implant [9,10]. Multiparous women may not desire more children if they are satisfied with their number of children. Therefore, they may prefer ENG-R implant and other long-acting contraceptive methods. Similarly, more than half of the implant users in our study had ≥ 2 living children, and over half of the users had no desire to have more children in the future.

The use of ENG-R implant is limited in developing countries such as Turkey, where it is not covered by health insurance. Therefore, once education level increases and economic status improves, the frequency of modern contraceptive use among women

increases [9,11-13]. Naturally, women with high education levels and good economic statuses can make decisions freely, have financial autonomy, have better access to health care services or information, and are more equipped to persuade their spouses about contraception. Our study congruently indicated that ENG-R implant use was more frequent in women with higher levels of education and employment.

Among the implant users in our study, those who had used a previous contraceptive method were more common than those who had not. This may be explained by the fact that women who have previously used any contraceptive methods may be more aware of the benefits or side effects of same and other contraceptives and may have more accurate information about methods [9,11,14,15]. Additionally, they may prefer long-acting contraceptives instead of short-acting ones or prefer among the long-acting contraceptive methods.

In our single-center study in Turkey, the mean overall ENG-R implant continuation period was 27.40 months, which is longer than the average of about 24 months in previous studies [3,16]. Furthermore, the continuation rates of 75.0% after 2 years and 50.0% after nearly 3 years found in our study were greater than in the other studies [16-19]. The most significant reason women in our study chose ENG-R implant was their belief that this method was effective. Women in Turkey may believe that implants are more effective than other methods and therefore use this method longer despite the possible side effects.

In our study, women discontinued ENG-R implant for two reasons: the desire to conceive and the experience of side effects. Side effects were experienced by 18.7% of women using the method. Among the side effects that caused implant removal, the most common was irregular bleeding. Other causes included headaches, weight gain, breast tenderness, acne, and emotional instability. These findings are consistent with the literature. The incidence of the side effects listed above can be observed as high as 20% or as low as 1% in women using [3,20]. An irregular bleeding pattern is the most frequently observed side effect and is the most common cause of early removal of ENG-R implant [16,18,21-23]. In previous studies, irregular bleeding as the main reason to remove the implant early varies from 10% to 40% [20,22-24]. In our study, this percentage was 17.2%. Additionally, nearly one-third of the women who discontinue ENG-R implant use due to side effects does so during the first year, and almost another third does so during the second year, similar to previous studies [16,25]. In our study, the women who discontinued implant

use due to side effects used the method for a shorter period than those who discontinued use due to desire to conceive. This continuation period was 16.3 months, which is consistent with the findings of other studies [15-18,21,22,26].

Our study has some limitations. This was a retrospective study that relied on data collected from hospital records. Some of these data may have been missing or inaccurate, which may have altered the results of the study. Moreover, our data were from a single family-planning clinic in Turkey and included a small number of nulliparous and adolescent women. Therefore, our study cannot be generalized to the Turkish population or nulliparous and adolescent women. However, the results of this study have improved our understanding of the profile of women who choose ENG-R implant as well as the reasons for its discontinuation. This information will be useful for developing further strategies to deliver this method to the underserved members of the community.

Conclusion

ENG-R implant is used by a range of Turkish women who are especially parous, well-educated, and employed. This may be an indicator for the characteristics of ENG-R implant users in developing countries. While an irregular bleeding pattern is the main reason for early discontinuation, the overall continuation rate is high. Therefore, pre-insertion counselling should emphasize potential changes in bleeding patterns. Furthermore, to ensure that the use of this effective, long-acting contraceptive method is widespread in developing communities such as Turkish society, it is important for health professionals to develop community-based strategies for health policies, to know the necessary medical interventions against side effects, especially abnormal bleeding, and to be aware of the experiences of ENG-R implant users.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 186 Summary: Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 1173–75.
2. Palomba S, Falbo A, Di Cello A, Materazzo C, Zullo F. Nexplanon: the new implant for long-term contraception. A comprehensive descriptive review. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 710-21.
3. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): Results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009; 91: 1646–53.
4. Beerthuis R. Safety and efficacy of the subdermal etonogestrel contraceptive implant Implanon. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2017; 43: 118.
5. Kabir A, Bidia F, Beth F, et al. Contraceptive commodities for women's health. Hormonal implants: prepared for the United Nations Commission on Life-Saving Commodities for Women and Children. 2012 March.
6. Collumbien M, Gerressu M, Cleland J. Non-use and use of ineffective methods of contraception. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL, (eds). *Comparative quantification of health risks: the global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. Geneva: World Health Organization; 2004:1255–319
7. Schivone GB, Blumenthal PD. Contraception in the developing world: special considerations. *Semin Reprod Med* 2016; 34: 168-74.
8. Türkiye Nüfus ve Sağlık araştırması 2013. Available from: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf. Accessed in 2018 (May 25).
9. Gebre-Egziabher D, Medhanyie AA, Alemayehu M, Tesfay FH. Prevalence and predictors of implanon utilization among women of reproductive age group in Tigray Region, Northern Ethiopia. *Reprod Health* 2017; 14: 62.
10. Cea Soriano L, Wallander M-A, Andersson S, Filonenko A, García Rodríguez LA. Use of long-acting reversible contraceptives in the UK from 2004 to 2010: analysis using the health improvement network database. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014; 19: 439–47.
11. Steinauer JE, Upadhyay UD, Sokoloff A, et al. Choice of the levonorgestrel intrauterine device, etonogestrel implant or depot medroxyprogesterone acetate for contraception after aspiration abortion. *Contraception*. 2015; 92: 553-9.
12. Palamuleni ME. Socio-economic and demographic factors affecting contraceptive use in Malawi. *Afr J Reprod Health*. 2013; 17: 91–104.
13. Bateson D, Harvey C, Trinh L, Stewart M, Black KI. User characteristics, experiences and continuation rates of copper intrauterine device use in a cohort of Australian women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016; 56 :655-61.
14. Pam VC, Mutahir JT, Nyango DD, et al. Sociodemographic profiles and use-dynamics of Jadelle (levonorgestrel) implants in Jos, Nigeria. *Niger Med J* 2016; 57: 314-19.
15. Takele A, Degu G, Yitayal M. Demand for long acting and permanent methods of contraceptives and factors for non-use among married women of Goba Town, Bale Zone, South East Ethiopia. *Reprod Health* 2012; 9: 26.



16. Teunissen AM, Grimm B, Roumen FJ. Continuation rates of the subdermal contraceptive Implanon(®) and associated influencing factors. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014; 19: 15-21.
17. Law A, Liao L, Lin J, Yaldo A, Lynen R. Twelve-month discontinuation rates of levonorgestrel intrauterine system 13.5 mg and subdermal etonogestrel implant in women aged 18-44: a retrospective claims database analysis. *Contraception* 2018 21; 7824: 30142-2. [Epub ahead of print]
18. Harvey C, Seib C, Lucke J. Continuation rates and reasons for removal among Implanon users accessing two family planning clinics in Queensland, Australia. *Contraception* 2009; 80: 527-32.
19. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Long-acting reversible contraception: the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception. London: RCOG Press; 2005. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence.
20. Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13: 29-36.
21. Jeffreys LA, Clark AL. A successful approach to long-acting contraceptive implants in primary care. *Contraception* 2012; 85: 381-83.
22. Casey PM, Long ME, Marnach ML, Bury JE. Bleeding related to etonogestrel subdermal implant in a US population. *Contraception* 2011; 83: 426-30.
23. Mommers E, Blum GF, Gent TG, et al. Nexplanon, a radiopaque etonogestrel implant in combination with a next-generation applicator: 3-year results of a noncomparative multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 388.
24. Ezegwui HU, Ikeako LC, Ishiekwene CI, Oguanua TC. The discontinuation rate and reasons for discontinuation of Implanon at the family planning clinic of University of Nigeria Teaching Hospital (UNTH) Enugu, Nigeria. *Niger J Med* 2011; 20: 448-50.
25. Weisberg E, Fraser I. Australian women's experience with Implanon. *Aust Fam Physician* 2005; 34: 694-96.
26. Rubenstein J, Rubenstein P, Barter J, Pittrof R. Counselling styles and their effect on subdermal contraceptive implant continuation rates. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16: 225-28.

To cite this article: Urvay S, Yücel B Induction or Consolidation Chemotherapy For Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Concurrent Chemoradiation: A Retrospective Study. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 1: 40-46.

■ Original Article

Induction or consolidation chemotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiation: a retrospective study

Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanan opere edilemeyen lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisinin yeri: retrospektif çalışma

Semiha Urvay¹ , Birsen Yücel² 

¹ Acıbadem Kayseri Hospital, Department of Medical Oncology, Kayseri/Turkey

² Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Sivas/Turkey

ABSTRACT

Aim: The objective of this study is to demonstrate the efficacy of induction or consolidation chemotherapy on survival in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who were treated by curative concurrent chemoradiotherapy (CCRT).

Material and Methods: Patients were randomised to CCRT, induction chemotherapy followed by CCRT or CCRT followed by consolidation chemotherapy retrospectively. A platinum-based doublet cytotoxic chemotherapy regimen used as induction/consolidation. Patients who received 60 Gy or more were included in the study. These patients had received two or more cycles of platinum-based chemotherapy concurrently with definitive radiation therapy.

Results: A total of 114 patients were included in the study. 32 (28%) patients were in CCRT arm; 54 (47%) patients were in induction arm and 28 (25%) patients were in consolidation arm. Median overall survival (OS) was found as 21.9±14.0 months and 2 year and 3-year survival as 46% and 33% in all patients. Median OS did not differ between arms; with a median OS of 29.7±8.8 months, 23±2.9 months and 16.8±3.5 months in the CCRT arm, in the induction arm and in the consolidation arm (p:0.54). The 2 years OS was 53%, 50% and 32% (p:0.48) and 3 years OS was 40%, 33% and 25% (p:0.40) in the CCRT arm, the induction arm in the consolidation arm without a significant difference.

Conclusion: In this retrospective study, platinum-based chemotherapy as induction or consolidation with concurrent chemoradiotherapy failed to further prolong OS. The standard of care for unresectable stage III NSCLC is still concurrent chemoradiotherapy.

Keywords: non small cell lung cancer; chemoradiotherapy; induction; consolidation

Corresponding author*: Semiha Urvay, Acıbadem Kayseri Hospital, Department of Medical Oncology, Kayseri/Turkey

E-mail: s.elmaci@yahoo.com.tr

ORCID: 0000-0002-0181-3842

Received: 5.10.2018 Accepted: 18.03.2019

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.467677

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) indüksiyon veya konsolidasyon kemoterapilerinin yalnızca kemoradyoterapi (KRT) ile karşılaştırıldığında sağkalıma etkinliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Lokal ileri evre KHDAK tanısı ile eşzamanlı kemoradyoterapi ± indüksiyon/konsolidasyon tedavisi alan 114 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. İndüksiyon veya konsolidasyon tedavisi olarak platin temelli ikili kemoterapi rejimi kullanıldı. 60-66 Gy torasik radyoterapi ile eşzamanlı tek ajan platin (sisplatin veya karboplatin), platin+etoposid veya platin+taksan içeren kemoterapi protokolleri uygulandı. Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 114 hastanın 32 (28%)'si KRT; 54 (47%) 'si indüksiyon ve 28 (25%)' si konsolidasyon kolundaydı. Tüm hastalar için ortalama sağkalım 21,9±14.0 ay; 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları ise %46 ve %33 olarak bulundu. KRT; indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisi alan hastaların ortalama sağkalımları sırası ile 29,7±8,8 ay; 23±2,9 ay ve 16,8±3,5 ay olarak saptanmış olup anlamlı farklılık yoktu (p=0,54). 2 yıllık sağkalım oranları KRT kolu için 53%; indüksiyon kolu için 50% ve konsolidasyon kolu için 32% (p=0,48); 3 yıllık sağkalım oranları ise sırası ile 40%, 33% ve 25% (p=0,40) olarak saptanmış olup benzerdi.

Sonuç: Bu retrospektif çalışmada, eşzamanlı kemoradyoterapiye eklenen indüksiyon veya konsolidasyon kemoterapisinin genel sağkalımı uzatmadığı gösterilmiştir. Rezeke edilemeyen evre III KHDAK için standart tedavi hala eş zamanlı kemoradyoterapidir.

Anahtar kelimeler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri; kemoradyoterapi; indüksiyon; konsolidasyon

Giriş

Introduction

Lung cancer is the most common cause of cancer death in the USA and only 17% of patients have 5-year or longer survival after diagnosis for all stages.^{1,2} Non small cell lung cancer (NSCLC) is accounted for about 80-85% of all newly diagnosed lung cancers.³ Nearly one third of patients with non small cell lung carcinoma (NSCLC) are diagnosed with unresectable stage III disease.⁴ The standart treatment for the patients with unresectable stage IIIA and IIIB NSCLC is concurrent chemotherapy with thoracic radiation (CCRT).⁵⁻⁸ Platinum doublet is the backbone of concurrent chemotherapy regimens used with thoracic radiation.⁶ However, seeking for optimal treatment continues because of the still low levels of survival such as 15-21 months.⁶⁻⁹ The combination of chemotherapy and thoracic radiotherapy often needs a dose reduction of chemotherapy due to increased toxicity. Full dose chemotherapy before (induction chemotherapy) or after (consolidation chemotherapy) the concurrent chemoradiotherapy may help to eradicate the metastatic disease and provide survival advantage. The benefit of induction and consolidation chemotherapy; and the optimal sequencing between chemoradiotherapy and chemotherapy is still being investigated. Although superiority of induction and consolidation chemotherapies over CRT alone could not be established, consolidation treatment is increasingly used in patients who do not give a good response to CCRT.^{9,11-13}

The objective of this study is to explore both induction and consolidation strategies in locally advanced non small cell lung cancer patients who were treated by curative intent CCRT.

Material and Methods

This study was designed as a single center retrospective study. Data of the patients administered CCRT ± induction or consolidation chemotherapy with the diagnosis of inoperable Stage III NSCLC in Cumhuriyet University Medical Faculty between 2007 and 2015 were retrospectively examined. Eligible patients had histologically documented stage III, locally advanced, unresectable NSCLC according to 7th version of American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM classification. A total of 114 patients were included in the study. One hundred and three (90%) patients were male and 11 (10%) patients were female with a median age found as 60 (31-81) years and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scoring system 0-1.¹⁰ Patients were divided into 3 groups according to the administered treatment. Induction arm: Induction chemotherapy + CRT; CCRT arm: Concurrent CRT alone; Consolidation arm: CRT + consolidation chemotherapy. Induction or consolidation chemotherapy regimens were accepted standard treatment combinations of a platinum and a cytotoxic drug (etoposide, gemcitabine or taxane). 32 (28%) patients were in CCRT arm; 54 (47%) patients were in induction arm and 28 (25%) patients were in consolidation arm. Only patients who received 60 Gy or more were included in the study. These patients had received two or more cycles

of platinum-based chemotherapy (weekly P ; EP or PT) concurrently with definitive radiation therapy.

Final status of the patients was accessed from the hospital recordings and through “death notification system” for those without follow-up. Overall survival was calculated as the duration from the date of diagnosis to the last follow-up time for survived patients and to the date of death for died patients.

Ethics statement

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by Cumhuriyet University Ethics Committee for Non-Interventional Clinical Investigations. Ethics committee decision date: 25.11.2016; no:2016-11/05

Statistical Analysis

For statistical analyses, firstly the descriptive properties of variables (mean, median, number and percentage) are found. Kruskal Vallis test was used to compare the numerical variables of multiple groups. Categorical data were compared statistically using the chi-square and Fisher’s exact test. The survival rates were calculated according to the Kaplan–Meier

method. The difference between the treatment groups was compared with the log rank test. Survival rates at 24 and 36 months were examined using life tables. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. P values ≤ 0.05 were accepted as statistically significant.

Results

Patient Characteristics

One hundred and three (90%) patients were male and 11 (10%) patients were female with a median age found as 60 (31-81) years. In histopathological examination; 78(68%) patients had squamous cell carcinoma and 20 (18%) patients adenocarcinoma, while histologic subtyping could not be done in 16 (14%) patients (not otherwise specified - NOS). Fifty-seven (50%) patients were at stage IIIA and 57 (50%) patients at stage IIIB. Fifty six (49%) patients had comorbidity (hypertension,diabetes mellitus or coronary artery disease). No significant difference was found among the treatment arms in terms of gender, age, histopathological type, comorbidity, stage and performance status. The clinical characteristics of the patients are summarized in table 1.

Table 1. Patient Demographic and Clinical Characteristics

	CCRT alone		Induction+ CCRT		CCRT+Consolidation	
	No.of Patients	%	No.of Patients	%	No.of Patients	%
Age, years						
Median	61		60		62	
Range	38-76		40-69		41-73	
Sex						
Male	29	90,60	47	87	27	96,40
Female	3	9,40	7	13	1	3,60
Performance status						
0-1	16	94,10	12	100	4	100,00
2-3	1	5,90	0	0	0	0,00
Comorbidity						
No	20	62,50	24	44,4	14	50,00
Yes	12	37,50	30	55,6	14	50,00
Pathology						
Adenocarcinoma	7	21,90	10	18,5	3	10,70
Squamous	23	71,90	34	63	21	75,00
NOS	2	6,30	10	18,5	4	14,30
Stage						
IIIA	17	53,10	29	53,7	11	39,30
IIIB	15	46,90	25	46,3	17	60,70
Nstage						
N0	8	25,00	10	18,5	5	17,90
N1	1	3,10	7	13	5	17,90
N2	23	71,90	30	55,6	15	53,60
N3	0	0,00	7	13	3	10,70



End Points

Median overall survival (OS) was found as 21.9 ±14.0 months and 2 year and 3-year survival as 46% and 33% in all patients (Figure 1). Median OS did not differ between the three arms, with a median OS of 29.7±8.8 months, 23±2.9 months and 16.8±3.5 months in the CCRT arm, in the induction arm and in the consolidation arm respectively (Figure 2) (p:0.54). The 2 years and 3 years OS was 53%-40% in the CCRT arm, 50%-33% in the induction arm and 32%-25% in the consolidation arm without a significant difference (Table 2). (p>0.05)

Table 2. Survival outcome				
	CCRT alone	Induction+CCRT	CCRT+Consolidation	p
Median (months)	29,7	23	16,8	0,54
2-years survival (%)	53	50	32	0,48
3-years survival (%)	40	33	25	0,4

Safety

Toxicity data of all patients could not be reached due to retrospective design. The records regarding acute toxicity could be reached in 28 patient in CCRT arm, 41 patients in induction arm and 27 patients in consolidation arm. Toxicities throughout the treatment courses were comparable between three arms. No significant differences were observed in grade 3-5 neutropenia, leucopenia, esophagitis, pneumonitis, or treatment-related death. But when we looked at the toxicities seen during chemoradiotherapy; the incidences of Grade 3-5 leukopenia (p<0.001), neutropenia (p<0.001) and thrombocytopenia (p=0.042) were statistically significantly higher in concurrent platin+etoposide arm compared to the other concurrent treatment regimens.

Discussion

The standard therapy for localized and inoperable NSCLC consists of CCRT with a platinum-based doublet and 60-66 Gy of RT delivered daily over 6 weeks. Despite its acceptance as a curative intent treatment; median survival rates of only 20-22 months and 5-year overall survival rates of %15-20. There is an urgent need for new approaches to improve the outcomes of patients. Thus, the effects of induction / consolidation chemotherapy on survival were investigated in many trials. Most of these studies have been small phase I/II trials, few large randomized phase III trials have been conducted. There have been differences in patient characteristics, chemotherapy regimens used for induction, consolidation or CCRT backbones in these studies; but almost all failed to demonstrate that induction/consolidation chemotherapy provide survival benefit to concurrent chemoradiotherapy.

In a study by Belani et al, the optimal sequencing of paclitaxel/carboplatin with standard thoracic radiotherapy in patients with locally advanced unresectable stage III NSCLC was investigated. In this Phase II trial, 257 patients were

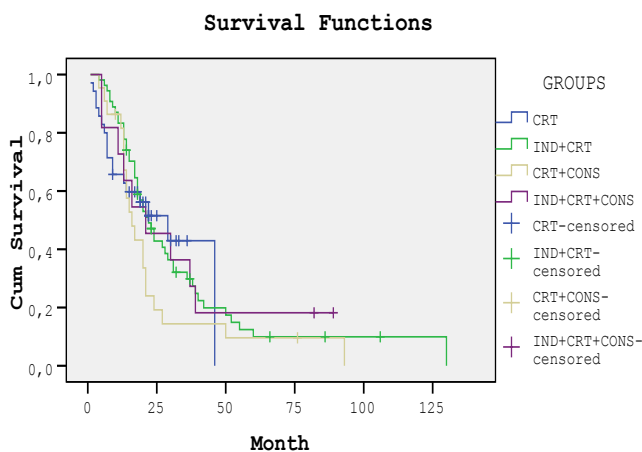


Figure 1. Survival curves of the treatment groups

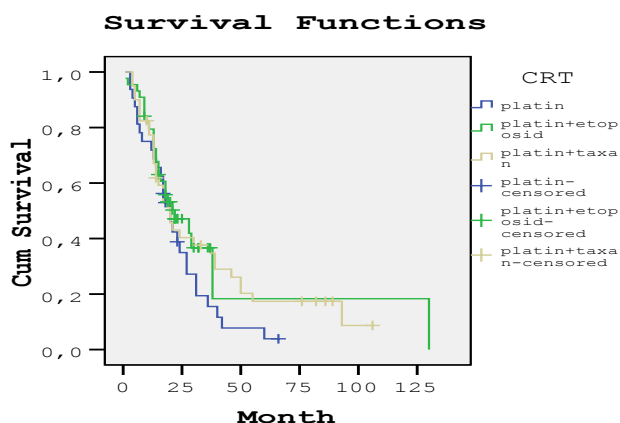


Figure 2. Survival curves according to KRT regimens.

When effect of chemotherapy regimens administered concurrently with radiotherapy on survival was analyzed; there was no statistically significant difference. Median survival was found as 20 months, 22 months and 20 months, while 3-year survival was found as 16%, 37% and 35% in P, PE and PT arms; respectively (p:0.310).

randomised into three groups. 1) sequential chemotherapy and radiotherapy group 2) induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy group and 3) concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy group. Median survival was slightly higher with consolidation chemotherapy (16.3 months), than with the sequential (13 months) and induction chemotherapy (12.7 months).¹¹ In another Phase II trial; induction or consolidation chemotherapy with cisplatin/paclitaxel after concurrent chemoradiotherapy with cisplatin/vinorelbine was evaluated in a similar patient group. Median survival was 19.6 months and 16.3 months in induction and consolidation arms retrospectively and the 4-year survival rates was 21% in the induction arm and 30% in the consolidation arm, not statistically significant.¹²

In a CALGB study, patients with unresectable stage III NSCLC have been randomized to CCRT with weekly carboplatin-paclitaxel arm or consolidation carboplatin-paclitaxel followed by CCRT arm. Median survival was found as 12 months in CCRT arm and 14 months in induction arm and 2-year overall survival was similar ($p=0.300$).¹³ Hanna et al. showed that consolidation docetaxel treatment after platinum-etoposide administered concurrently with CRT is associated with toxicity without increase in survival.⁹ Another phase III randomised trial, largest reported to date, failed to demonstrate that docetaxel-cisplatin after completing CCRT with the same agents improved survival.¹⁴ A meta-analysis of 41 studies evaluating data of 3479 patients that were published in 2013 showed that, consolidation chemotherapy provides no benefit to survival compared with CRT alone. In that meta-analysis, median survival was found as 19 months in the consolidation arm and 17.9 months in the only chemoradiotherapy arm.¹⁵ Consolidation chemotherapy group was further divided into two patterns in this meta-analysis. Continuous consolidation chemotherapy which continues treatment with at least one of the agents given in the initial therapy and switch consolidation chemotherapy which switches to a different agent. Similarly, significant survival advantages were not demonstrated in continuous or switch consolidation chemotherapy compared with CCRT. All of these studies concluded that consolidation chemotherapy after CCRT did not have any survival advantage with the use of continuous or switch consolidation chemotherapies.

In our study, we used continuous or switch induction/consolidation chemotherapy regimens but this is not a dilemma when examined with literature data, as shown in the above studies. Consistently with the literature, we observed that induction or consolidation chemotherapy has not an improving effect on survival. Survival rates were higher in CCRT alone arm although the difference did not reach to statistical significance.

One of the critics may be that our chemotherapy regimens used concurrently with radiotherapy are different and this diversity can affect results. The optimal chemotherapy regimen administered currently with radiation in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) remains unclear. The most common used chemotherapy regimens concurrently with RT have been cisplatin + etoposide (PE), cisplatin+vinorelbine and carboplatin + paclitaxel (PC). Single agent platinum therapy is often used in patients with poor performance status. While several studies have demonstrated superiority of single agent cisplatin concurrently with RT over RT alone,¹⁶ effectiveness of carboplatin is controversial.¹⁷ The only phase III study in the literature comparing PE and PC treatments has shown that PE might be superior to weekly PC in terms of OS.¹⁸ However, results of the Veterans Administration Group retrospective study published in 2015 are not consistent with results of the study mentioned above. When in that study, data of 1842 patients who have received CCRT retrospectively examined, it was seen that overall survival outcomes were similar in PE and PC groups, but rate of morbidity was higher in PE arm.¹⁹ In our study, consistently with literature; 3-year overall survival rates and median survival were found to be similar in all these three treatment arms (median survival: 20 months, 22 months and 20 months; respectively and 3-year overall survival rates: 16%, 37% and 35%; respectively). The effectiveness of single-agent carboplatin treatment was also remarkable. So, it can be said that in this study, the difference in chemotherapy regimens used during chemoradiotherapy does not affect the outcome. Another limitation is this study's retrospective design and insufficient number of patients. Our toxicity evaluations may not be reliable.

Conclusion

We believe that although its small sample size and retrospective design, the findings of this study are relevant and consistent



with the literature. CCRT is still the standard treatment and should remain the reference arm in future trials. Regarding the treatment of stage IV NSCLC patients, we have experienced a great advance in the last decade. Molecular characterization of tumors has provided more effective and less toxic targeted treatments in selected patients. In contrast, for LA-NSCLC patients, no significant progress in treatment strategy has been seen. Therefore, it is urgent to seek new treatment options to improve the prognosis of LA-NSCLC patients. Very recently, at a study presented at ESMO 2017, the anti-programmed death ligand 1 antibody durvalumab showed significantly longer progression-free survival as consolidation therapy in patients with stage III NSCLC who did not have disease progression after platinum-based chemoradiotherapy.²⁰ The median progression-free survival was 16.8 months with durvalumab versus 5.6 months with placebo. This is the first study showing that immunotherapy works in LA-NSCLC. Further clinical studies are necessary to establish appropriate CCRT regimens, consolidation or induction therapies, as well as other novel treatment strategies, which lead to survival prolongation and increase in the cure rate of LA-NSCLC patients.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References





1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5-29.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2012.
3. Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorkey M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:89-96.
4. Yang P, Allen MS, Aubry MC et al. Clinical features of 5628 primary lung cancer patients: Experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest* 2005;128:452-62.
5. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;16: CD002140.
6. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomised phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-60.
7. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692.
8. Furuse K, Hosoe S, Masuda N. Impact of tumor control on survival in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent thoracic radiotherapy and chemotherapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000.
9. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5755-60.
10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
11. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5883.
12. Fournel P, Vergnenégre A, Robinet G et al. Induction or consolidation chemotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiation: a randomised phase II trial GFPC - IFCT 02-01. *Eur J Cancer* 2016; 52:181-87
13. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelly MJ et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared to chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage II Non-small cell lung cancer. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2007;25:1698
14. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH et al. Multinational randomised Phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III Non-small cell lung cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol* 2015; 20; 33: 2660-66.

15. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* 2013;8: 1181-89.
16. Blanke C, Anseri R, Mantravadi R et al. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Hoosier Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1995;13:1425-29.
17. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A et al; Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Study Group. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012; 13: 671-78.
18. Liang J, Bi N, Wu S et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2017; 1: 28: 777-83.
19. Santana-Davila R, DeVistetty K, Szabo A et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol* 2015; 33: 567-74.
20. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 8.

■ Orjinal Makale

Evre III küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda sekizinci evreleme sisteminin prognostik etkileri

The prognostic effects of new eighth staging system for stage III non-small cell lung cancer

Gül Kanyılmaz¹ , Meryem Aktan¹ , Berrin Benli Yavuz¹ , Lütfi Saltuk Demir² 

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, Konya/Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ve Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya/Türkiye

Öz

Amaç: Ocak 2017' de akciğer kanserinin tümör, nod ve metastaz (TNM) evreleme sınıflamasının 8. versiyonu yayımlanmıştır. Bu araştırmada evre III küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısıyla küratif kemoradyoterapi (KRT) uygulanan hastalarda 7. ve 8. evreleme sisteminin etkilerini karşılaştırmak ve gruplar arasındaki sağkalım farkını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2010 ve Ocak 2017 tarihleri arasında KHDAK tanısıyla başvuran hastalardan klinik evre III kabul edilerek küratif KRT uygulanan hasta verileri geriye dönük incelendi. 8. versiyona göre olan T-evre ve TNM evre değişimleri kaydedildi. Eski ve yeni T-evre, N-evre ve TNM evre kategorilerine göre sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: Toplam 112 evre III KHDAK'li hastanın değerlendirildiği çalışmada 33 hastanın (%30) T-evresinde değişme saptanırken, 47 (%42) hastanın TNM evresinde değişiklik olmuştur. İleri yaş, takip sırasında uzak organ metastazı gelişmesi, TNM evresi ve N-evresi sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Sonuç: Sekizinci TNM evreleme sınıflamasına göre tümör boyutu alt gruplara bölünerek T-evresinin yeniden sınıflandırılması lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda sağkalımı etkileyen bir parametre olarak bulunmamıştır. Evre IIIa ve IIIc hastalar arasında anlamlı, evre IIIa ve IIIb hastalar arasında anlamlılığa yakın bir sağkalım farkı bulunmasına rağmen evre IIIb ve IIIc hastalar arasında anlamlı sağkalım farkı bulunamamıştır. N3 hastalığa sahip olmak tek başına sağ kalımı öngöreceğ bağımsız prognostik bir faktör olarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri; prognostik faktörler; radyoterapi; evreleme

Sorumlu Yazar*: Gül Kanyılmaz, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, Konya/Türkiye

E-posta: drgulgun@yahoo.com

Gönderim: 11.01.2018 Kabul: 06.04.2018

ORCID: 0000-0003-2333-353X

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.377255

Abstract

Aim: The eighth tumour, node and metastasis (TNM) staging system for lung cancer was published in January 2017. To compare the newly released 8th version of TNM staging system with 7th version of TNM staging system in stage III non-small cell lung cancer patients (NSCLC) treated with curative chemo-radiotherapy (CRT) and to evaluate the survival differences between the groups were the aims of this study.

Material and Methods: Between January 2010 and January 2017, stage III NSCLC patients who were treated with curative CRT were identified retrospectively. Changes in T-stage and TNM-stage were according to 8th staging system were recorded. Survival analysis were performed by using T-stage, N-stage and TNM stage in each staging system, respectively.

Results: One hundred and twelve patients were included in this study. Of these 33 patients (30%) showed change in T-stage, whereas 47 patients (42%) had change in TNM stage. Advanced age, distant organ metastasis during follow-up, TNM stage and N-stage progression was found as independent prognostic factors affecting survival.

Conclusion: According to 8th TNM staging system, subdivision of T-stage by tumour size did not affect the survival parameters in locally advanced NSCLC patients. On the other hand, we found significant survival difference between stage IIIa and IIIc. In regards of survival, although there was a significant difference between patients with IIIa and IIIc, and almost significance between patients with IIIa and IIIb, there was no significance between stage IIIb and IIIc patients. Having N3 nodal disease was found to be an independent prognostic factor of survival.

Keywords: non-small cell lung cancer; prognostic factors; radiotherapy; staging

Giriş

Akciğer kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır [1]. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 85'ini oluşturmaktadır ve bunların da yaklaşık üçte biri tanı anında lokal ileri evrede saptanmaktadır [2]. Lokal ileri evre hastalıkta güncel tedavi yöntemi eş zamanlı definitif kemoradyoterapidir (KRT) [3]. Hastalığın tanı anındaki evresi sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktörlerden biridir [4]. Hastalığın doğru evrelendirilmesi en uygun tedavi seçiminin belirlenmesine ve prognozun öngörülmesine yardımcı olacaktır. Akciğer kanserinin tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflanmasının yedinci versiyonu Ocak 2010' dan itibaren kullanılmakta idi [5]. Ocak 2017 de Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) ve Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı'nın (AJCC) katılımı ile akciğer kanserinin evrelendirmesi revize edilmiş ve TNM sınıflanmasının 8. versiyonu yayımlanmıştır [6]. Yeni evreleme sisteminde tümör boyutu 5 cm'ye kadar tümörlerde, tümörün her bir cm'si için bir T evresi eklenerek T1a (≤ 1 cm), T1b (> 1 cm ve ≤ 2 cm), T1c (> 2 cm ve ≤ 3 cm), T2a (> 3 cm ve ≤ 4 cm) ve T2b (> 4 cm ve ≤ 5 cm) tanımlamaları yapılmıştır. Beş cm' den büyük ancak ≤ 7 cm tümörler T3, > 7 cm tümörler T4 sınıflanmasına alınmıştır [6]. Yedinci evreleme sisteminde ise ≤ 2 cm tümörler T1a, > 2 cm ve ≤ 3 cm tümörler T1b, > 3 cm ve ≤ 5 cm tümörler T2a, > 5 cm ve ≤ 7 cm tümörler T2b, > 7 cm tümörler T3 sınıflanmasında yer almaktaydı [5]. Ana bronş tutulumunun karınaya uzaklığına bakılmaksızın T2 kabul edilmesi, hem kısmi hem de total

atelektazinin T2 evre kabul edilmesi, diyafram tutulumunun T4 kabul edilmesi, mediastinal plevra tutulumunun T faktörünün içinden çıkarılması da yeni evreleme sisteminde kabul edilen değişikliklerdir. 8. TNM evreleme sisteminde N-evre tanımlanmasında bir değişiklik yapılmamıştır. Sekizinci evreleme sisteminin yedinci evreleme sistemi ile karşılaştırılan yayınlar yeni bildirilmektedir [7,8]. Yalnızca evre III hastalarda her iki evreleme sistemin karşılaştırıldığı homojen bir çalışma yoktur. Bu çalışmada, kliniğimizde evre III KHDAK tanısıyla küratif KRT uygulanan hastalarda TNM evreleme sisteminin 7. versiyonu ile 8. versiyonlarını karşılaştırmak ve gruplar arasındaki sağkalım farkını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Hastalar

Çalışmada Ocak 2010 ve Ocak 2017 tarihleri arasında kliniğimize KHDAK tanısıyla başvuran hastalardan TNM evreleme sisteminin 7. versiyonu'na göre klinik evre III kabul edilerek eş zamanlı definitif KRT uygulanan hasta verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya KHDAK tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış, 18 yaş üstü, Karnofsky performans skalası ≥ 70 ve en az 6 aylık takip süresi olan hastalar alınmıştır. Hastalar TNM evreleme sisteminin hem 7. hem de 8. versiyonlarına göre tekrar evrelendirilmiştir. Hastaların tamamının evrelendirmesi kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT), abdomen BT, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) kullanılarak yapılmıştır. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde RECIST kriterleri kullanılmıştır.

Araştırmaya başlamadan önce etik kurul onayı alınmış olup Helsinki Beyannamesi'nin son versiyonunda yer alan etik prensiplere dikkat edilmiştir.

Tedavi ve izlem

Hastaların tamamı üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) ile konvansiyonel doz şeması (günlük 1,8-2,0 Gy, haftada 5 gün) kullanılarak tedavi edilmiştir. Tüm hastalara protokollere uygun olacak şekilde eş zamanlı olarak "sisplatin" (ya da karboplatin) ve eş zamanlı "etoposid" veya "paklitaksel" veya "vinorelbin" uygulanmıştır. Hastaların tedavi bitiminden yaklaşık 2-3 ay sonra BT veya PET-BT ile ilk yanıt değerlendirmeleri yapılmıştır. Daha sonraki takipleri ise ilk 2 yıl 3 ayda bir sonraki yıllarda ise 4-6 ayda bir olacak şekilde yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

Hastaların izlem süreleri yaşayan hastalar için patolojik tanı tarihinden son kontrol tarihine kadar geçen süre, ölen hastalar için ise patolojik tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım (GS), tanı tarihinden ölüm tarihine geçen süre, progresyonsuz sağkalım (PS) tanı tarihinden herhangi bir bölgede uzak metastaz/progresyon gelişinceye kadar geçen süre olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13 versiyonu (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier sağkalım yöntemiyle elde edildi. Prognostik faktörlerin tek değişkenli analizlerinde Log-rank testi kullanıldı. Bu analizde anlamlı ya da anlamlılık düzeyine yakın bulunan faktörler Cox regresyon analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edildi.

Bulgular

Hasta, tümör ve tedavi özellikleri

Bu çalışmada, klinik olarak operasyonu yapılamadığı (medikal inoperabl) için küratif tedavi alan evre I ve II hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya evre III KHDAK tanısı ile küratif KRT uygulanmış toplam 112 hasta dahil edildi. Hasta, tümör ve tedavi özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Hastaların AJCC 7. ve AJCC 8. versiyonlarına göre dağılımları Tablo 2'de özetlenmiştir. Buna göre, AJCC 7. versiyonda evre IIIa olan 46 hastanın yeni evreleme sisteminde 24'ü aynı evrede kalırken 22 hastanın evresinin IIIb olduğu; evre IIIb olan 66 hastanın yeni evreleme sisteminde 41'i aynı evrede kalırken 25 hastanın evresinin IIIc olduğu görülmüştür. Hastaların 65' sinin (%58) TNM evresi değişmezken 47 (%42) hastanın TNM evresinde artış saptanmıştır. Evre düşüşü hiçbir hastada saptanmamıştır. Hastalar T evre değişimlerine göre de incelenmiş ve bulgular Tablo 3' de özetlenmiştir. Sonuç olarak, 79 hastanın (%70) T-evresi değişmezken 31 hastanın (%28) T-evresinde artma ve 2 hastanın (%2) T-evresinde azalma olmuştur. Yeni evreleme

sisteminde N evresinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Bu çalışmada N0, N1, N2 ve N3 hastalık sırasıyla 10 (%9), 6 (%5), 61 (%55) ve 35 (%31) hastada saptanmıştır.

Tablo 1. Hasta, tümör ve tedavi karakteristikleri

Değişkenler	Hasta sayısı (toplam:112)	%
Yaş (yıl)		
Medyan (aralık)	62 (36-80)	
Cinsiyet		
Erkek	107	95
Kadın	5	5
Karnosky performans skalası		
Medyan (aralık)	100 (70-100)	
Kronik sigara içiciliği		
Evet	103	92
Hayır	9	8
Histopatoloji		
Skuamoz hücreli karsinom	90	80
Adenokarsinom	22	20
TNM evre (AJCC 7. versiyon)		
Evre 3a	46	41
Evre 3b	66	59
T evre (AJCC 7. versiyon)		
T1-2	30	27
T3-4	82	73
TNM evre (AJCC 8. versiyon)		
Evre 3a	24	21
Evre 3b	63	56
Evre 3c	25	23
T evre (AJCC 8. versiyon)		
T1-2	18	16
T3-4	94	84
N evre		
N0-2	78	70
N3	34	30
Neoadjuvan KT		
Evet	78	70
Hayır	34	30
Eş zamanlı KT şeması		
Sisplatin+etoposid	32	29
Karboplatin+paklitaksel	47	42
Siplatin+vinorelbin	33	29
Adjuvan KT		
Evet	55	49
Hayır	57	51
RT dozu (Gy)		
Medyan (aralık)	64 (60-68)	

Kısaltmalar: AJCC= Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı, KT= Kemoterapi, RT= Radyoterapi, TNM=Tümör, lenf nodu ve metastaz

Tablo 2. Hastaların AJCC 7. ve AJCC 8. versiyona göre dağılımları

	AJCC 7. versiyon	
	Evre IIIa	Evre IIIb
AJCC 8. versiyon		
Evre IIIa	24	
Evre IIIb	22	41
Evre IIIc		25

Kısaltmalar: AJCC= Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı.

Tablo 3. Hastaların AJCC 7. ve AJCC 8. versiyonlarına göre T-evre dağılımları

AJCC 8. versiyon	AJCC 7. versiyon					
	T evre (n:112)					
T evre (n:112)	T1a (%3)	T1b (%3)	T2a (%7)	T2b (%13)	T3 (%29)	T4 (%45)
T1a (%2)	2	0	0	0	0	0
T1b (%1)	1	0	0	0	0	0
T1c (%2)	0	2	0	0	0	0
T2a (%6)	0	1	5	0	1	0
T2b (%6)	0	0	3	3	0	0
T3 (%30)	0	0	1	12	20	1
T4 (%53)	0	0	0	0	11	49

Kısaltmalar: AJCC= Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı, T-evre = tümör evre

Tablo 4. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde genel sağkalımı etkileyen faktörler

Değişkenler	HR	95% CI	P- değeri
Yaş	1,02	1,01-1,05	0,04*
Primer hastalığın durumu			
Regrese/stabil hastalık	1		
Progrese hastalık	1,52	0,96- 2,41	0,73
Uzak organ metastaz durumu			
Yok	1		
Var	1,73	1,09- 2,74	0,02*
Evre (AJCC 8. versiyon)			
Evre IIIa	1		0,05
Evre IIIb	1,57	0,89- 2,78	0,12
Evre IIIc	2,25	1,16- 4,35	0,01*

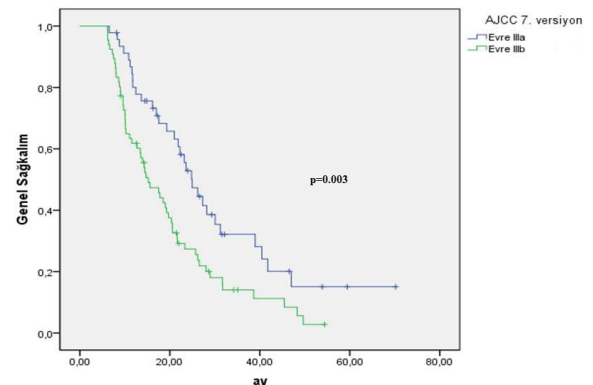
Kısaltmalar: AJCC= Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı.
* İstatistiksel olarak anlamlı

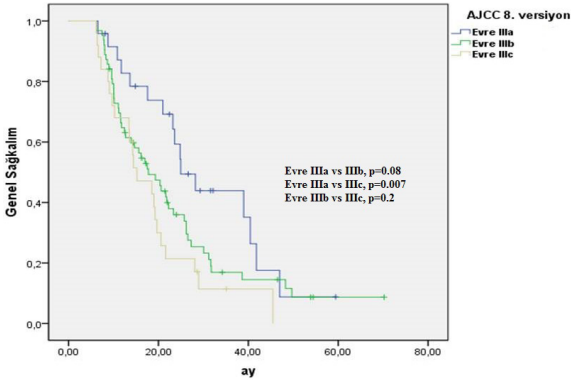
Sağkalım analizleri

Medyan 18 ay takip süresinin olduğu bu çalışmada 15 hastada (%13) tam yanıt elde edilirken 80 hastada (%71) progresyon veya metastaz gelişmişti. On yedi hastada (%15) regresyon veya stabil hastalık saptanmıştı. Takip süresinin sonunda 24 hasta (%21) hayatta iken 88 hasta (%79) hayatını kaybetmişti. 57 hastada (%51) uzak organ metastazı saptanmıştı. Akciğer

(%24), kemik (%17), beyin (%15), karaciğer (%14) ve surrenal (%3) sırasıyla en fazla metastaz görülen organlardı.

Ortalama GS süresi 24 (21-28) ay idi. Bir, 2 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %70, %38 ve %8 bulundu. Tek değişkenli analizlere bakıldığında, hem AJCC 7. versiyona göre gruplandırılan T-evre (T1-2 vs T3-4; p= 0,2) hem de AJCC 8. versiyona göre gruplandırılan T-evre (T1-2 vs T3-4; p=0,8) sağkalımı etkilememiştir. Hastaların TNM evrelerine göre incelenmesinde AJCC 7. versiyona göre evre IIIa ve evre IIIb arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmış olup (Şekil 1, p=0,003) evre IIIa hastalığa sahip hastaların ortalama GS süresi 31 ay, evre IIIb hastalığa sahip hastaların ortalama GS süresi 20 ay bulunmuştur. Yeni evreleme sistemine göre evre IIIa, IIIb ve IIIc hastaların GS süreleri sırasıyla 30, 23 ve 18 ay olarak saptanmıştır (p=0,04). Bu sistemde evre IIIa ile IIIc arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunurken (p=0,007), evre IIIa ve IIIb (p=0,08) ile evre IIIb ve IIIc arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır (Şekil 2, p=0,2). AJCC 7. versiyona göre evresi IIIa olup yeni evreleme sisteminde evresi aynı kalan hastaların GS süresi 30 ay iken evresi artan hastalarda bu süre 29 ay; AJCC 7. versiyona göre evresi IIIb olup yeni evreleme sisteminde hem evresi aynı kalan hastaların GS süresi 20 ay iken evresi artan hastalarda GS süresi 18 ay olarak bulunmuştur (p=0,4). Nodal evre de sağkalımı etkileyen bir diğer prognostik faktör olarak bulundu. N0-2 olan hastaların GS süresi 27 ay iken N3 hastalarda bu süre 18 ay olarak saptandı (p=0,01). Hastanın tedaviye cevabı da sağkalımı öngörmede kullanılabilecek bir diğer prognostik faktör olarak bulundu. Takip sırasında uzak organ metastazı gelişmesi (p=0,008) veya primer hastalığın progrese hastalık olması (0,007) sağkalımı olumsuz etkileyen prognostik faktörler olarak bulundu. Bulunan risk faktörlerinin çok değişkenli analizleri Tablo 4' de özetlenmiş olup, ileri yaş, takip sırasında uzak organ metastazı gelişmesi ve TNM evresi sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu.


Şekil 1. AJCC 7. versiyona göre evre IIIa ve IIIb arasındaki sağkalım farkı



Şekil 2. AJCC 8. versiyona göre evre IIIa, IIIb ve IIIc arasındaki sağkalım farkı. Ortalama PS süresi 26 (22-29) ay idi. Bir, 2 ve 5 yıllık PS oranları sırasıyla %74, %43 ve %6 olarak saptandı. Her iki evreleme sistemine göre de gruplanan T evresi yine PF'yi etkileyen prognostik faktör olarak bulunmadı. Tek değişkenli analizlerde, eski evreleme sistemine göre evre IIIa ve evre IIIb olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuş olup, evre IIIa hastalığa sahip hastaların ortalama PS süresi 31 ay, evre IIIb hastalığa sahip hastaların ortalama PS süresi 22 ay saptanmıştır (p=0,01). Yeni evreleme sistemine göre evre IIIa, IIIb ve IIIc hastaların PS süreleri sırasıyla 30, 24 ve 20 ay olarak bulunmuştur (p=0,1). Bu sisteme göre evre IIIa ile IIIc arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken (p=0,02), evre IIIa ve IIIb (p=0,1) ile evre IIIb ve IIIc arasında sağkalım farkı saptanmamıştır (p=0,2). Nodal evrenin PS'yi etkileyen bir diğer prognostik faktör olduğu görülmüştür. N0-2 evre hastalığa sahip olan hastaların PS süresi 28 ay iken bu süre N3 hastalarda 20 ay olarak bulunmuştur (p=0,04). Eski ve yeni evreleme sistemine göre gruplandırılmış değişkenler ayrı ayrı çoklu analizlerde değerlendirildiğinde, eski evreleme sisteminin PS'yi öngörmede daha anlamlı olduğu görülmüştür (HR=1,75 [1,11-2,77]; p=0,01).

Tartışma

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanserlerden biri olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerde ilk sıradadır [1]. Kanser tarama programları ile erken evre hastaların tespit edilebilmesi ve hedefe yönelik tedaviler ile ileri evre hastalıkta gösterilen yararlar rağmen prognoz hala kötüdür [9,10]. Hastalığın doğru evrelendirilmesi prognozu öngörmede ve evreye özgü tedavi seçiminde çok önemlidir. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) ve Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı (AJCC) son 20 yılda akciğer kanseri evrelemesini 3 kez revize etmiş olup en son Ocak 2017 de TNM sınıflamasının 8. versiyonu yayımlanmıştır [6].

Bu çalışmada 79 hastanın (%70) T evresi değişmezken 31 hastanın (%28) T evresinde artma ve 2 hastanın (%2) T evresinde

azalma olmuştur. TNM 7. versiyona göre 46 hasta (%41) evre IIIa, 66 hasta (%59) evre IIIb iken; TNM 8. versiyonda 24 hasta (%21) evre IIIa, 63 hasta (%56) evre IIIb ve 25 hasta (%23) evre IIIc olmuştur. Yedinci ve 8. TNM evreleme sistemini karşılaştıran 858.909 hastanın dahil edildiği Kuzey Amerika serisinde 9941 evre III hasta değerlendirilmiş ve başlangıçta evre IIIa olan 6660 hastanın 4955'inin (%74) evresi değişmezken 1655 hastanın (%25) evresinde artma 50 hastanın (%0.07) evresinde azalma; evre IIIb olan 2481 hastanın 1820'sinin (%73) evresi değişmezken 661'inin (%27) evresinde artma bildirilmiştir [8]. Chen ve ark. [7]'nin cerrahi olarak rezeke ettikleri 2043 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ise başlangıçta 330 hasta (%16,2) evre IIIa, 17 hasta (%0,8) evre IIIb iken yeni evreleme ile 318 hasta evre IIIa (15,6), 71 hasta (%3,5) evre IIIb ve 2 hasta (%0,1) evre IIIc olarak evrelendirilmiştir. Choi ve ark. [11]'nin küratif KRT ile tedavi edilen 64 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ise 38 hastanın (%59,4) T-evresinde değişiklik saptanırken 22 hastanın (%34,4) TNM evresinde değişiklik olmuştur. Bu çalışmada 7. evreleme sistemine göre 29 hasta (%45,3) evre IIIa ve 30 hasta (%46,9) evre IIIb iken 8. evreleme sisteminde 20 hasta (%31,3) evre IIIa, 32 hasta (%50) evre IIIb ve 8 (%12,5) hasta evre IIIc olmuştur. Bir hastanın (%1,5) evresinde gerileme saptanmıştır. Çalışmaya evre I veya evre II olup opere edilemeyen 4 hasta dahil edilmiş olup yazarlar bu hastaların grubun homojenitesini bozduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hepsi küratif KRT ile tedavi edilmiş 112 evre III hastanın eski evreleme sistemine göre evre IIIa olan 46'ının yeni evreleme sisteminde 24'ü (%52) aynı evrede kalırken, 22'sinin (%48) evresi IIIb olmuş; evre IIIb olan 66'sının yeni evreleme sisteminde 41'i (%62) aynı evrede kalırken 25'inin evresinin IIIc (%38) olduğu görülmüştür. Hastaların 65'sinin (%58) evresi değişmezken 47 (%42) hastanın evresinde artış saptanmıştır. Evre düşüşü hiçbir hastada bulunmamıştır. Sağkalıma etki eden parametreler açısından bakıldığında hem eski hem de yeni evreleme sistemine göre gruplandırılan T-evresinin sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır. IASLC özellikle küçük tümörlerde tümör boyutunun prognoza çok etkili olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle 7. evreleme sistemi ile kıyaslandığında 8. evreleme sisteminde T1 ve T2 daha fazla alt gruba ayrılmıştır. Benzer şekilde Okada ve ark. [12] cerrahi uygulanan hastalarda tümör boyutundaki çok küçük değişikliklerin bile sağkalıma etki ettiğini bildirmişlerdir. Bunun aksine David ve ark. [13] tümör boyutu 3 cm. ve civarında olan hastalarda sağkalım farkı olduğunu belirtmişlerdir. Ancak

küratif RT uygulanan hastalarda sağkalıma etkisinin olduğu bilinen bir tümör boyutu bulunmamaktadır. Choi ve ark. [11]'nin küratif KRT ile tedavi edilen 64 hastanın dahil olduğu 7. ve 8. TNM evresini karşılaştıran çalışmalarında T-evresinin sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da evre III hastalarda tümör boyutunun sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Bu veriler doğrultusunda, T-evresinin alt gruplara ayrılmasının küratif KRT uygulanan lokal ileri evre hastalarda cerrahi uygulanan hastalar kadar prognostik öneme sahip olmayabileceği sonucuna varılmıştır.

Bilinen en önemli prognostik faktörlerden birisi hastalığın TNM evresidir [4,14]. Sculier ve ark. [14]'nin 2008 yılında 12.428 hastanın dahil edildiği 6. ve 7. TNM evreleme sistemini karşılaştıran çalışmada, TNM evresi sağkalımı belirleyen bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuş olup evre IIIa ve IIIb hastalar arasında belirgin bir sağkalım farkı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, 7. TNM evreleme sistemine göre yapılan evrelemede evre IIIa ve IIIb hastalar arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır ($p=0,003$). Yeni evreleme sistemine göre, evre IIIa, IIIb ve IIIc hastaların GS süreleri sırasıyla 30, 23 ve 18 ay olarak bulunmuş olup sadece evre IIIa ve IIIc hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı bulunmuştur ($p=0,007$). Evre IIIa ve IIIb hastalar arasında ise istatistiksel anlamlılığa yakın bir fark saptanmasına rağmen ($p=0,08$) evre IIIb ve IIIc hastalar arasında anlamlı bir sağkalım farkı bulunmamıştır ($p=0,2$). Eski evreleme sisteminde tüm N3 hastalar evre IIIb olarak evrelendirilmekteydi ancak yeni evreleme sisteminde T3N3 ve T4N3 hastalığa sahip hastalar evre IIIc olarak sınıflandırılırken, T1a-cN3, T2a-bN3 hastalığa sahip hastalar evre IIIb olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmamızda N3 hastalığa sahip olmak tek başına sağ kalımı öngörecektir prognostik bir faktör olarak bulunmuştur. N3 hastalığa sahip hastalarda ölüm riski diğer tüm N evrelerine kıyasla 1,73 kat yüksek bulunmuştur ($HR=1,73$ [1,10-2,72], $p=0,01$). Bu sonuca göre, 8. evreleme sisteminde evre IIIb sınıfında N3 hastalığa sahip bir grubun olması evre IIIb ve IIIc arasında istatistiksel bir farklılık bulunamamasını açıklayabilir.

Bu araştırmanın retrospektif olması ve nispeten az sayıda hasta sayısına sahip olması çalışmanın zayıf yönleridir. Tek merkezden ve homojen bir hasta grubunda yapılması ise çalışmanın güçlü yönleridir.

Sonuç

Yeni 8. TNM evreleme sistemine göre 5 cm'ye kadar olan tümörlerde tümörün her bir cm' si için bir T evresi eklenmesi, 5 cm'den büyük tümörlerin T3, 7 cm'den büyük tümörlerin T4 kabul edilmesi lokal ileri evre KHDAK' li hastalarda sağkalımı etkileyen bir parametre olarak bulunmamıştır. Evre IIIa ve IIIc hastalar arasında anlamlı, evre IIIa ve IIIb hastalar arasında anlamlılığa yakın bir sağkalım farkı bulunmasına rağmen evre IIIb ve IIIc hastalar arasında sağkalım farkı bulunmamıştır. N3 hastalığa sahip olmak tek başına sağ kalımı öngörecektir prognostik bir faktör olarak saptanmış olup evre IIIb ve IIIc arasında anlamlı bir sağkalım bulunmaması da "evre IIIb sınıfında N3 hastalığa sahip bir grubun olması" şeklinde yorumlanmıştır. Bu hasta grubunda sağkalımı etkileyecek parametrelerin netleşmesi amacıyla prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Global Cancer Observatory, <https://gco.iarc.fr>. Last accessed on 7 November 2017
2. Howlader N, Noone A.M, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA.
3. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP et al. On behalf of the metaanalysis of cisplatin/carboplatin based concomitant chemotherapy in non-small cell lung cancer (MAC3-LC) group: concomitant radiochemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a metaanalysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 473–83.
4. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *Ther Adv Med Oncol* 2011; 3: 127-38.
5. Detterbeck F, Tanoue L, Boffa DJ. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136: 260-71.
6. Golshaw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eight) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.



7. Chen K, Chen H, Yang F, Sui X, Li X, Wang J. Validation of the eighth edition of the TNM staging system for lung cancer in 2043 surgically treated patients with none small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18: 457-66.
8. Yang L, Wang S, Zhou Y et al. Evaluation of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort. *oncotarget* 2017 24; 8:66784-95.
9. Mitsudomi T. Molecular epidemiology of lung cancer and geographic variations with special reference to EGFR mutations. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3: 205-11.
10. Lv Y, Jin Y, Xu D et al. Assessment of 64-slice spiral computed tomography with perfusion weighted imaging in the early diagnosis of ground-glass opacity lung cancer. *J BUON* 2016; 21: 954-57.
11. Choi HS, Jeong BK, Jeong H et al. Application of the new 8th TNM staging system for non-small cell lung cancer: treated with curative concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2017; 12: 122.
12. Okada M, Nishio W, Sakamoto T et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 87-93.
13. Ball D, Mitchell A, Giroux D, Rami-Porta R, Committee IS, Participating I. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 315-21.
14. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM classification of malignant tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 457-66.

■ Orjinal Makale

Katılma nöbeti ve demir eksikliği anemisinin önemi

Breath holding spells and importance of iron deficiency anemia

Serkan KIRIK* 

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş/Türkiye

ÖZ

Amaç: Katılma nöbeti çocukluk çağında sık karşılaşılan ve ailelerin tedirgin olduğu önemli bir non-epileptik bir durumdur. Bu çalışmada çocuk nöroloji kliniğimize başvuran hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, katılma nöbeti tanısı alan 48 hastanın dosyalarının incelendiği retrospektif bir çalışmadır. Hastaların cinsiyetleri, nöbet başlangıç yaşları, nöbet tipleri, tetikleyen faktörler ve sıklıkları belirlendi. Tam kan sayımı, serum demir düzeyi, elektroensefalografi ve elektrokardiyografi sonuçları değerlendirildi. Ailelere nöbeti tetikleyen faktörler konusunda bilgi verildi. Demir eksikliği anemisi belirlenen hastalara demir replasmanı tedavisi başlandı. Tüm hastalar iki ay sonra tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın yaş ortalamaları $18,65 \pm 13,15$ aydı. Hastaların 26'sı (%54,1) erkek, 22'si (%45,8) kız bireylerden oluşmaktaydı. Hastaların %84'ünde nöbet süresi 2 dakikadan kısa süreliydi. Hastaların %75'inde demir eksikliği anemisi saptandı ve hastaların büyük kısmında demir replasmanı tedavisi sonrası şikayetlerde gerileme görüldü.

Sonuç: Katılma nöbetinin sık olarak görülmesi ve bu hastalarda demir eksikliği anemisinin karşımıza sıkça çıkması önemlidir. Demir replasmanı sonrası şikayetlerin gerilemesi yüz güldürücüdür.

Anahtar kelimeler: demir eksikliği anemisi; katılma nöbeti; paroksizmal

Sorumlu Yazar*: Serkan Kırık, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

E-posta: srknkrk@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-8658-2448

Gönderimi: 04.01.2018 Kabul: 05.04.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdersisi.374679



ABSTRACT

Aim: Breath-holding spells are non-epileptic condition that occurs frequently during childhood and cause anxiety for their families. In this study, we investigated the clinical and laboratory findings of patients who admitted to our pediatric neurology department.

Material and Methods: This is a retrospective study of the evaluated files of 48 patients who were diagnosed as breath-holding spell. Gender of the patients, age at onset of seizures, types of seizures, triggering factors and frequencies were determined. Complete blood count, serum iron level, electroencephalography and electrocardiography results were evaluated. The parents were informed about the factors that provoked the seizure. Iron deficiency anemia has been diagnosed and iron replacement therapy has begun. All patients were re-evaluated after two months.

Results: The mean age of the patients in the study was 18.65 ± 13.15 years old. Twenty-six (%54,1) of the patients were male and 22 (%45,8) were female. In %84 of the patients, the duration of seizure was shorter than 2 minutes. Iron deficiency anemia was detected in %75 of the patients and most of the patients number and duration of spells decreased after the iron replacement therapy.

Conclusion: Iron deficiency anemia is frequently observed in patients with breath holding spells. Iron replacement treatment reduces seizure frequency is important.

Keywords: iron deficiency anemia; breath holding spell, paroxysmal

Giriş

Katılma nöbeti, sıklıkla bilinç kaybının eşlik ettiği istemsiz, hayatı tehdit etmeyen bir durumdur. Genellikle rahatsız edici veya şaşırtıcı bir duruma tepki olarak ortaya çıkar. Katılma nöbeti, sağlıklı çocukların yaklaşık % 4,6' sında görülür [1]. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte nefes tutma sonrası gelişen apne ve saturasyon azalması, otonom disfonksiyon ya da vagal uyarı gibi mekanizmalar ön plandadır. Genellikle altı ay ile otuz altı ay arasındaki çocuklarda ortaya çıkar. Nadiren 6 aydan önce ve 3 yaştan sonra bildirilmiştir. Sıklığı 8-10/gün ile 1-2/yıl arasındadır [2]. Katılma nöbetlerinde, siyanotik, soluk ve miks tip olmak üzere üç klinik form vardır. Siyanotik tip daha sık görülür.

Siyanotik katılma nöbetleri genellikle öfke ya da hayal kırıklığı gibi duygusal uyarılarla başlar. Çoğunlukla çocuk 15 saniyeden kısa bir süre sonra ağlar, sonra sessizleşir ve nefes tutulur. Apne, siyanotla ilişkilidir. İyileşme genellikle 1 dakika içinde, çocuğun düzenli solunumunun gelmesi ve normal bilinç düzeyine geri dönmesiyle gerçekleşir. Soluk katılma nöbetleri genellikle ani korku veya ağrı sonrasında gerçekleşir. Düşme sıklıkla karşılaşılan olaydır. Çocuğun soluklaşması ve ağlaması genellikle kısa sürelidir. Çocuk daha sonra sessizleşir, bilinç kaybı olur ve soluklaşır. Klonik atımlar sonrası 1 dakikadan kısa sürede

iyileşme ya da 1 saate uzayan uyku dönemi görülebilir [3, 4].

Demir, nörolojik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir ve merkezi sinir sisteminde (MSS) monoamin oksidaz dahil birçok enzimin görevinde rol alır. Bu mekanizmanın nöbet açısından etkileri çeşitli yazarlaraca araştırılmış ve demir eksikliğinin nöbetlerin süresinin uzaması ya da katılma nöbetine yatkınlık oluşturabileceği saptanmıştır [5]. Bu amaçla kliniğimize başvuran katılma nöbeti olan hastaları demir eksikliği anemisi yönünden araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Kliniğinde Mart 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran Katılma nöbeti tanısı alan 48 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Katılma nöbeti tanısı; provakasyon sonrası nefessiz kalma ile beraber yüz ve/veya gövdede renk değişikliği, bilinç kaybı ve tonus değişikliği şeklinde olan nöbet öyküsüne göre konuldu. Hastalar siyanotik ve soluk tip katılma nöbeti olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, nöbete etki eden faktörler, hemoglobin, HTC (hematokrit), MCV (ortalama korpuskuler volüm), MCH (ortalama korpuskuler hemoglobin), serum demiri, serum ferritini ve demir bağlama kapasitesi (DBK) kaydedildi. Yaşa göre hemoglobin değeri düşük olan, Ferritin

değeri 12 ng/dL'den düşük olan hastalar demir eksikliği anemisi açısından değerlendirildi. Yaşa göre hemoglobin alt sınırı için Dallman anemi kriterleri referans alındı (Altı ay-iki yaş: 10,5 g/dL, iki-altı yaş: 11,5 g/dL) [5, 6]. Otuz altı hastanın EEG (elektroensefalografisi) değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 22.0 paket programında yapıldı. İki bağımsız grup arasındaki farklılıklar student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin frekanslarını karşılaştırmak için ki-kare testi uygulandı. $P \leq 0.05$ değeri anlamlı düzeyde farklılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahiledilen 48 hastanın yaş ortalamaları $18,65 \pm 13,15$ ay (3-38 ay) idi. Hastaların 26'sı (%54,1) erkek, 22'si (%45,8) kız bireylerden oluşmaktaydı. Hastaların %84'ünde nöbet süresi 2 dakikadan kısa süreliydi (Tablo 1). Siyanotik nöbeti olan hastalarda, ağlamanın soluk tipte nöbeti olanlara göre anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ($p < 0,05$). Soluk tip nöbeti olan hastalarda ise travma ön plandaydı. Ailelerin tamamına nöbeti tetikleyen faktörler hakkında bilgilendirilmedi bulunuldu. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda (n:36, %75) düşük hemoglobin konsantrasyonu (Hb), düşük HTC değeri, düşük MCV, düşük MCH, düşük serum demir, düşük serum demir, düşük serum ferritin ve yüksek DBK mevcuttu. Siyanotik tipte nöbeti olanların 25'sinde, soluk tipte nöbeti olanların 11'unda demir eksikliği anemisi mevcuttu. Bu iki grup arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,524$). Anemi saptanan hastalara 6 mg/kg/gün'den demir profilaksisi başlandı ve iki ay sonra hastalar kontrole geldiği saptandı. Hem soluk tip (n:9/11) hem de siyanotik tip (n:21/25) nöbeti olan grupta nöbet sayısı ve süresinde anlamlı azalma saptandı (n:30/36). Buna karşın gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Anemisi olmayan 12 hastanın 9'unda nöbet sıklığı öneriler sonrasında anlamlı olarak azaldığı tespit edilirken; kalan 3 hastaya ise pirasetam tedavisi uygulanmıştı. Pirasetam tedavisi sonrasında ise hastaların tamamında nöbet sıklığı ve süresinin anlamlı olarak gerilediği tespit edildi. Demir tedavisine ve aile önerilerine rağmen nöbetleri devam eden ve anemisi gerileyen 6 hastaya Pirasetam tedavisi önerildi. Pirasetam tedavisi sonrasında ise hastaların tamamında nöbet sıklığı ve süresi anlamlı olarak geriledi. Hastaların 4'ünde (%11,1) EEG' de non-epileptik paroksizmal aktivite izlendi. Hastaların hiçbirinde EEG' de epileptik anormallik saptanmadı. Hastaların tamamına EKG (elektrokardiyografi) çekilmişti. Hastaların tamamında QT süresi normal olarak saptanmıştı.

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Yaş (ay)	18,65 ± 13,15
Cinsiyet; n (%)	Kız: 22 (45,8) Erkek: 26 (54,1)
Katılma Nöbetinin Şekli; n (%)	Siyanotik: 30 (62,5) Soluk: 18 (37,5)
Tetikleyen Faktörler	Öfke: 5 (10,4) Öfke ve ağlama: 15 (31,2) Ağlama: 28 (58,3)
Atakların süresi (dakika)	2,4 ± 1,5
Atakların sıklığı (ay)	7,2 ± 2,4
Demir eksikliği anemisi n (%)	37 (77)
Hemoglobin	10,4 ± 2,3
HCT	32,9 ± 3,6
MCV	71,2 ± 6,3
MCH	20,8 ± 3,2
Serum demiri	55,7 ± 33,4
Serum ferritin	12,7 ± 10,3
Demir bağlama kapasitesi (DBK)	340,7 ± 72,5

Tartışma

Katılma nöbeti, erken çocukluk döneminde %4,6 civarında karşılaşılan, duygusal ve/veya fiziksel uyarılarla tetiklenen nonepileptik paroksizmal bir olaydır. Buna rağmen ailelerde paniğe yol açması ve çocuk nöroloji polikliniklerine sıklıkla başvuruya neden olması açısından önemlidir. Cinsiyet farkı değişik oranlarda bildirilmekle birlikte erkek cinsiyette daha sıktır. Yaş aralığı yaşamın 3. ayından 6 yaşa kadar bildirilmiş ama vakaların büyük kısmı 6 ay-36 ay aralığındadır [4, 7]. Çalışmamızda erkek hasta sayısı literatürle uyumlu olarak daha sıktı. Hastaların büyük çoğunluğu 2 yaşından küçük bireylerden oluşmaktaydı.

Katılma nöbet ile başvuran hastaların çoğunda nöbet, siyanotik tiptedir; bunu soluk tip nöbetler takip etmektedir. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak hastaların çoğunda siyanotik tip nöbetler saptandı. Katılma nöbetleri bir uyarı periyodu ile başlar, sonrasında ise ağlama ile devam eder. Provokasyon dönemindeki tetikleyici faktörler nöbet tiplerine göre farklılık arz etmektedir. Siyanotik tip katılma nöbetinde, nöbeti başlatan uyarı daha çok psikojenik bir uyarı iken, soluk tipte travma ön plandadır. Katılma nöbeti süresi hastaların çoğunda iki dakikadan kısa sürelidir [8, 9]. Bizim çalışmamızda da siyanotik tip nöbetler sıktı ve nöbet süresi çoğunlukla 2 dakikadan kısaydı. Siyanotik tip nöbeti olan hastalarda psikojenik uyarıların, soluk tip nöbetlerde ise travmanın sık saptanması önemlidir. Çünkü psikojenik uyarıların aileye önerilerde bulunulmasıyla azaltılması mümkün olabilmektedir.

Hastalar değerlendirilirken epilepsi ayırıcı tanısı için EEG ve uzun QT sendromu ayırıcı tanısı için EKG ile hastalar değerlendirilmesi önemlidir. Epilepsi tanılı hastaların %20-30'unda nonepileptik paroksizmal olaylar tabloya eşlik edebilmektedir. Bu vakalar uzun süre epilepsi tedavisi almaktadır [9, 10]. Hastalarımızın hiçbirinde EEG'de epileptik anormallik saptanmadı. Bakılan EKG'lerde QT süreleri normal aralıktaydı.

Katılma nöbetinin patofizyolojisinde üzerinde en çok durulan etken demir eksikliği anemisi'dir. Hastaların büyük kısmında anemi mevcut olup, demir tedavisi sonrası katılma nöbeti sıklığı ve süresi azalmaktadır. Ülkemizde Özdemir ve ark.nın [11] yaptığı bir çalışmada hastaların %55,7'sinde demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Bu ve benzer birçok çalışmada aneminin derinleşmesiyle kliniğin ağırlaştığı saptanmış ayrıca uygulanan demir replasmanı tedavisiyle nöbet sayısının azaldığı bildirilmiştir. Demir eksikliği anemisinde eritrosit yapımının etkilenmesinden daha önce MSS'indeki demir miktarı azalmaktadır buna bağlı olarak MSS'de miyelinizasyonun gecikmesi ve demirin kofaktör olduğu enzimlerin aktivitesinde azalma saptanmıştır [1, 5, 6]. Çalışmamızda hastaların büyük kısmında demir eksikliği anemisi saptandı. Demir tedavisi verilen hastaların çoğunda (%83,3) katılma nöbeti sıklık ve şiddeti azaldı.

Katılma nöbetlerinde kullanılan diğer bir tedavi yöntemi pirasetam'dır. Gamma aminobütirik asit etki ile inhibitör hiperpolarizasyon durumunu artırır, böylece MSS' de oksijen tüketimini artırır. Demir ve/veya davranış tedavisinin etkili olmadığı ciddi ve sık nöbetleri olan vakalarda önerilmektedir [12]. Çalışmamızda 9 hastaya Pirasetam tedavisi verdik. Nöbetsiz 6 ay sonunda ise tedavi sonlandırıldı. Takipte hastaların hiçbirinde ilaç yan etki bildirilmedi.

Sonuç olarak, katılma nöbeti 2 yaşından küçük çocuklarda sık görülen non-epileptik bir durumdur. Katılma nöbetlerinde atakla ilgili dikkatlice alınan ayrıntılı anamnez oldukça önemlidir. Ailelerin bilgilendirilmesinin ve atakların tedavisinde demir replasmanın etkili olması oldukça önemlidir. Ayırıcı tanıda epilepsi ve uzun QT Sendromu gibi kardiyak patolojiler mutlaka dışlanmalıdır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar


1. DiMario FJ Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding Spells. *Pediatrics* 2001; 107: 265-69.
2. Anderson JE, Bluestone D. Breath-holding spells: scary but not Serious. *Contemp Pediatr* 2000; 1: 61.
3. DiMario FJ Jr, Burleson JA. Autonomic nervous system function in severe breath-holding spells. *Pediatr Neurol* 1993;9: 268-74.
4. DiMario FJ. Breath holding spells in childhood. *Am J Dis Child* 1992; 146: 125-31.
5. Calik M, Sen Dokumaci D, Sarikaya S, Demir M, Isik I, Kazanasmaz H et al. Brain metabolite values in children with breath-holding spells. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1655-60.
6. Mamiro PS, Kolsteren P, Roberfroid D, Tatala S, Opsomer AS, Van Camp JH. Feeding practices and factors contributing to wasting, stunting and iron-deficiency anemia among 3-23-month old children in Kilosa district, rural Tanzania. *J Health Popul Nutr* 2005; 23: 222-30.
7. Tomoum H, Habeeb N, Elagouza I, Mobarez H. Paediatric breath-holding spells are associated with autonomic dysfunction and iron deficiency may play a role. *Acta Paediatr* 2017; 107: 653-57.
8. Breukels MA, Plötz FB, van Nieuwenhuizen O, van Diemen-Steenen JA. Breath holding spells in a 3-day-old neonate: an unusual early presentation in a family with a history of breath holding spells. *Neuropediatrics* 2002; 33: 41-42.
9. Abbaskhanian A, Ehteshami S, Sajjadi S, Rezai MS. Effects of piracetam on pediatric breath holding spells: a randomized double blind controlled trial. *Iran J Child Neurol* 2012; 6: 9-15.
10. Zehetner AA, Orr N, Buckmaster A, Williams K, Wheeler DM. Iron supplementation for breath-holding attacks in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5: 1578-605.
11. Özdemir Ö, Çalışkan Can S, Semizel E, Okan MS. Clinical and laboratory findings of patients with breath holding spells. *Güncel Pediatr Derg* 2009; 7: 68-75.
12. Sawires H, Botrous O. Double-blind, placebocontrolled trial on the effect of piracetam on breath-holding spells. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1063-67.

To cite this article: Şahan MH. Humerus başındaki kistler ile rotator manşet ve biceps uzun başı tendonu patolojileri arasında bir ilişki var mı?. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 1: 58-62.

■ Orjinal Makale

Humerus başındaki kistler ile rotator manşet ve biceps uzun başı tendonu patolojileri arasında bir ilişki var mı?

Is there a relationship between the long head of the biceps tendon and rotator cuff pathology with the humeral head cysts?

Mehmet Hamdi Şahan* 

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale/Türkiye

ÖZ

Amaç: Humerus başı tüberkül kistlerin lokalizasyonu ile rotator manşet ve biceps uzun başı tendonu patolojileri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Şubat 2014-Mart 2018 tarihleri arasında kliniğimizde çekilen omuz manyetik rezonans görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Humerus başı tüberkül kisti olan 123 hasta çalışmaya dahil edildi. Büyük tüberkül, sagittal görüntülerde humerus shaftına çizilen paralel çizgi ile ön ve arka olarak ayrıldı. Ön büyük tüberkül, arka büyük tüberkül ve küçük tüberkül olarak kistler üç gruba ayrıldı. Ayrıca kist boyutlarına göre 5 mm küçük ve 5 mm büyük olmak üzere ayrıldı. Rotator manşet tendonlarındaki patolojiler tam kat ve parsiyel yırtık olarak incelendi. Biceps uzun başı tendonundaki patolojiler tam kat/parsiyel yırtık ve tendinit-tendinozis olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 123 hastanın 57'si erkek (yaş ortalaması 50,49±11,8), 66'sı kadındı (yaş ortalaması 56,2±11,9). Ön büyük tüberkülde 50 (%40) hastada kist tespit edildi ve bu hastaların 41 (%82)'inde supraspinatus tendonunda yırtık mevcuttu. Ön büyük tüberküldeki kist boyutu 5 mm'den büyük olanların hepsinde supraspinatus tendonunda yırtık izlendi. Arka büyük tüberkülde 64 (%52) hastada kist mevcut olup infraspinatus tendonu ile anlamlı bir birliktelik saptanmadı. Küçük tüberkülde 22 (%18) hastada kist mevcuttu, bunlardan 10 (%45) hastada subskapularis tendonunda yırtık, 19 (%86) hastada biceps uzun başı tendonu patolojisi izlendi. 13 (%10,5) hastada farklı tüberküllerde kistler mevcuttu.

Sonuç: Çalışmamızda, arka büyük tüberkül kistleri en sık görülen kistler olup yaş ve tendon patolojisi ile anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ön büyük tüberkül kistleri olanlarda supraspinatus tendonunda yaygın olarak yırtık izlendi. Küçük tüberkül kistleri daha az sıklıkta görülmekte olup subskapularis tendon ve biceps uzun başı tendonu patolojileri ile birliktelik göstermektedir.

Anahtar kelimeler: humerus başı; kist; rotator manşet; biceps tendon; manyetik rezonans görüntüleme

Sorumlu Yazar*: Mehmet Hamdi Şahan, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale/Türkiye

E-posta: drmehmetsahan@hotmail.com

Gönderim: 09.07.2018 Kabul: 07.08.2018

ORCID: 0000-0001-8976-6157

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.441876

ABSTRACT

Aim: The aim was to investigate the relationship between the location of the humeral head tubercle cysts and the rotator cuff, biceps long head tendon pathologies.

Material and Methods: Magnetic resonance imaging of shoulder in our clinic between February 2014 and March 2018 was retrospectively reviewed. Three hundred patients with the cyst in the humeral head tubercle cysts were included in the study. The greater tubercle was divided into anterior and posterior lines with a parallel line drawn on the humerus shaft in sagittal images. The anterior greater tubercle, the posterior greater tubercle and the lesser tubercle were divided into three groups of cysts. Also according to the size of the cyst, it was divided into 5 mm small and 5 mm large. Pathologies in the rotator cuff tendons were examined as full thickness and partial tears. Pathologies in the long head of the biceps tendon were examined as full-thickness/partial tear and tendonitis-tendinosis.

Results: A total of 123 patients were 57 male (mean age 50.49 ± 11.8) and 66 female (mean age 56.2 ± 11.9). The anterior greater tubercle cysts were found in 50 patients and 41 (82%) of these patients had tears in the supraspinatus tendon. Supraspinatus tendon tear were observed all patients with the anterior greater tubercle cyst larger than 5 mm in cyst size. There were 64 (52%) cysts in the posterior greater tubercle and no significant association with infraspinatus tendon was detected. In lesser tubercle, 22 (18%) patients had cysts, and 10 (45%) of them had tears in subscapularis tendon, 19 (86%) patients observed the long head of the biceps tendon pathology. Thirteen (10.5%) patients had cysts in different tubercles.

Conclusion: In the study, the posterior greater tubercle cysts are the most common cysts, and no significant a relationship was found with age and tendon pathology. The anterior greater tubercle cysts were observed widely torn in the supraspinatus tendon. The lesser tubercle cysts are seen less frequently and are associated with subscapularis tendon and the long head of the biceps tendon pathologies.

Keywords: humerus head; cyst; rotator cuff; biceps tendon; magnetic resonance imaging

Giriş

Humerus başındaki kistler literatürde giderek artan bir şekilde bildirilen yaygın patolojik değişikliklerdir [1-4]. Humerus başındaki kistlerin yaşla ilişkili mi, gelişimsel mi, asemptomatik hastalarda mı yoksa rotator manşet patolojisine özgü olup olmadığı belli değildir [5, 6]. Humerus başındaki kistler büyük tuberkül ve küçük tuberkül kistleri olarak sınıflandırılır. Büyük tuberkül kistleri kendi arasında ön ve arka büyük tuberkül kistleri olarak ayrılır. Humerus başı kistleri manyetik rezonans (MRG), manyetik rezonans artrografi ve daha büyük kistlerde direkt radyografi gibi radyolojik tekniklerle görüntülenebilir [1, 7].

Semptomatik ve cerrahi olarak belgelenmiş rotator manşet yırtığı olan hastaların radyolojik incelemesinde, humerus başı büyük tuberosite kistleri ile pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [4, 7-9]. Literatürde; humerus başı kistleri ile rotator manşet yırtığı veya küçük tuberkül kistleri ile subscapularis tendon, biceps uzun başı tendonu patolojilerini, araştıran çalışmalar mevcuttur [1, 4-6, 9-11].

Bu çalışmada farklı olarak humerus başındaki kistler; büyük

(ön-arka), küçük tuberkül kistleri olarak gruplandırıldı, kistler boyutsal olarak sınıflandırıldı, kistlerin lokalizasyonu ile rotator manşet ve biceps uzun başı tendonu patolojileri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma popülasyonu ve dışlama kriterleri

Şubat 2014-Mart 2018 tarihleri arasında kliniğimizde çekilen omuz MRG'leri retrospektif olarak incelendi. Humerus başı tuberkül kisti olan 18 yaşından büyük, MRG görüntüleri tam olan 123 hasta çalışmaya dahil edildi.

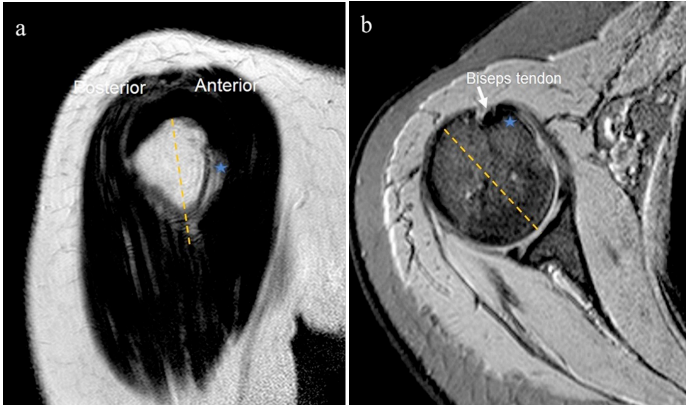
Omuz ekleminde; operasyon, travma, ileri derecede osteoartrit ve kitlesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca bilinen malignitesi olup, metastaz şüphesi olan hastalarda çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya başlamadan önce hastanemiz girişimsel olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak hazırlanmıştır (Etik Komitesi'nin 18/01 toplantı sayılı, 09.05.2018 tarihli karar no: 2018.05.3).

MRG inceleme ve yorumlama

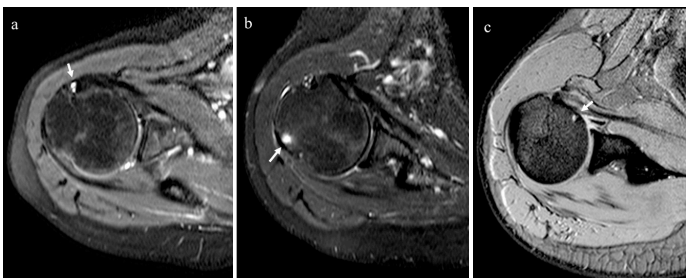
Manyetik rezonans görüntüleme yüzey omuz koili kullanılarak

1,5 Tesla MR cihazı (Philips MRG Sistemleri, Achieva Release 3.2 Seviye 2013-10-21, Philips Medical Systems Nederland B.V) ile yapıldı. İncelemede T1 ağırlıklı; T1-TSE (Turbo Spin-Echo) aksiyal, T1-TSE oblik koronal (780/15; FOV 14 cm; kesit kalınlığı 3,5 mm; cross-sectional 0,4 mm; matriks 320 × 256), T2 ağırlıklı; T2-FFE (Fast-Field Echo) aksiyal, T2-TSE oblik sagittal, T2 ağırlıklı yağ baskılanmış, T2-SPAIR (spectral attenuated inversion recovery) aksiyal ve oblik koronal (3400/50; FOV, 14 cm; kesit kalınlığı 3,5 cm; cross-sectional 0,4 mm, matriks, 256 × 256) görüntüler elde edildi.

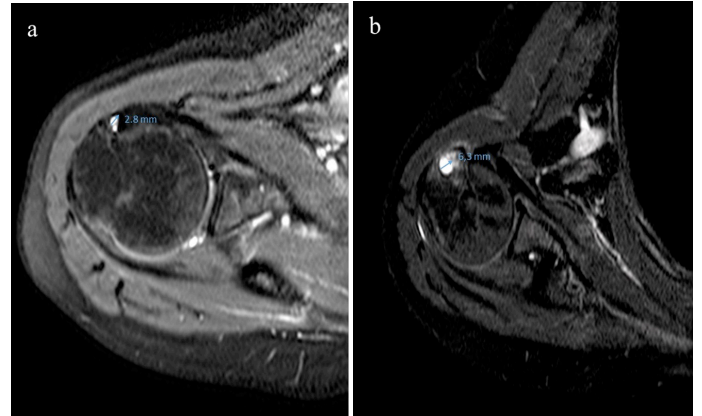
Humerus başındaki büyük tüberkül ve küçük tüberkül kistleri incelendi. Kistler T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu ile yuvarlak veya oval olarak tanımlandı. Kistler iki farklı puls sekans ve iki farklı görüntü planında tek bir merkezde incelendi. Büyük tüberkül, sagittal görüntülerde humerus shaftına çizilen paralel çizgi ile ön ve arka olarak ayrıldı (Şekil 1a,b). Ön büyük tüberkül, arka büyük tüberkül ve küçük tüberkül olarak kistler üç gruba ayrıldı (Şekil 2 a,b,c). Kistin en belirgin olduğu görüntüden kist boyutu ölçüldü. Kist boyutlarına göre 5 mm'den küçük ve 5 mm'den büyük olmak üzere ayrıldı (Şekil 3a,b). Bir den fazla kist olan olgularda eklem yüzüne yakın en büyük kistler dikkate alındı.



Şekil 1. T1 ağırlıklı sagittal (a), Yağ baskılı aksiyal (b) görüntülerde: büyük tüberkül ön arkaya ayıran sarı kesikli çizgi, küçük tüberkülü gösteren mavi yıldız



Şekil 2. T2 ağırlıklı aksiyal görüntülerde görülen kist lokalizasyonları (beyaz oklar): ön büyük tüberkül (a), arka büyük tüberkül (b), küçük tüberkül (c)



Şekil 3. T2 ağırlıklı aksiyal görüntülerde kist boyutları karşılaştırılması: 5 mm'den küçük (a), 5 mm'den büyük (b)

Rotator manşet tendonları; supraspinatus, subskapularis ve infraspinatus tendonlarındaki patolojiler tam kat ve parsiyel yırtık olarak incelendi. Biceps uzun başı tendonundaki patolojiler tam kat/parsiyel yırtık ve tendinit-tendinozis olarak incelendi. Humerus başı, tüberkül kistlerin lokalizasyon komşuluğundaki tendon patolojileri ile ilişkisi araştırıldı. Tüm MRG'ler kas iskelet sistemi alanında deneyimli bir radyolog tarafından incelendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 20.0 istatistik paket programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 20.0, SPPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Normal dağılımını test etmek için Kolmogorov Smirnov analizi kullanılmıştır. Değişkenler, aritmetik ortalama±standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Kategorik değişiklikler için ki kare testi kullanıldı ve ortalamalar ve yüzdelikler hesaplandı. Grupların karşılaştırılması için student t testi kullanıldı. P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Toplam 123 hastanın 57'si erkek (yaş ortalaması 50,49±11,8 yıl, yaş aralığı 20-72 yıl), 66'sı kadındı (yaş ortalaması 56,2±11,9 yıl, yaş aralığı 24-76 yıl). Ön büyük tüberkülde kisti olan hastaların yaş ortalaması 54,92±13,1 yıl (yaş aralığı 20-76 yıl), arka büyük tüberkülde kisti olan hastaların yaş ortalaması 52,67±12 yıl (yaş aralığı 23-71 yıl), küçük tüberkül kisti olanların yaş ortalaması 53,9±10,5 yıl (yaş aralığı 30-71 yıl) olup kist lokalizasyonları ile yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (P>0,05).

Ön büyük tüberkülde 50 (%40) hastada kist tespit edildi ve bu hastaların 41 (%82)'inde supraspinatus tendonunda yırtık mevcuttu. Ön büyük tüberküldeki kist boyutu 5 mm'den büyük olanların hepsinde supraspinatus tendonunda yırtık izlendi.

Arka büyük tuberkülde 64 (%52) hastada kist mevcut olup infraspinatus tendonu ile anlamlı bir birliktelik saptanmadı. Küçük tuberkülde 22 (%18) hastada kist mevcuttu, bunlardan 10 (%45) hastada subskapularis tendonunda yırtık, 19 (%86) hastada biceps uzun başı tendonu patolojisi izlendi.

Arka büyük tuberkül ve küçük tuberkül kistlerinin boyutu ile tendon patolojileri arasında anlamlı bir birliktelik saptanmadı. 13 (%10,5) hastada farklı tuberküllerde kistler mevcuttu.

Tuberkül kistleri ile rotator manşet ve biceps uzun başı tendon patolojileri arasındaki karşılaştırma tablo 1'de gösterilmektedir.

Tuberkül kistleri ile ileri hasta yaşı arasında bir ilişki saptanmadı ($P>0,05$).

Tuberkül kistleri ile kist boyutları arasındaki dağılım tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Tuberkül kistleri ile rotator manşet ve biceps uzun başı tendon patolojileri arasındaki karşılaştırma			
Değişkenler	Ön büyük tuberkülde kist N=50 (%40)	Arka büyük tuberkülde kist N=64 (%52)	Küçük tuberkülde kist N=22 (%18)
Supraspinatus tam kat/parsiyel yırtık N (%)	41 (%82)	35 (%54,6)	10 (%45)
Subskapularis tam kat/parsiyel yırtık N (%)	3 (%6)	2 (%3)	10 (%45)
İnfraspinatus tam kat/parsiyel yırtık N (%)	3 (%6)	1 (%1,5)	0 (%0)
Biceps uzun başı tendonu patolojileri N (%)	9 (%18)	18 (%28)	19 (%86)

Ki-kare testine göre gösterilen yüzdeler dağılım

Tablo 2. Tuberkül kistleri ile kist boyutları arasındaki dağılım			
	Kist boyutu 5 mm'den küçük	Kist boyutu 5 mm'den büyük	Toplam
Ön büyük tuberkül N (%)	37 (%74)	13 (%26)	50 (%100)
Arka büyük tuberkül N (%)	60 (%93,75)	4 (%6,25)	64 (%100)
Küçük tuberkül N (%)	16(%72,7)	6(%27,3)	22 (%100)

Ki-kare testine göre gösterilen yüzdeler dağılım

Tartışma

Ön ve arka büyük tuberkül kistleri benzer özellikler gösterse de kistlerin etiyolojisinde farklı lokalizasyonlar için çeşitli açıklamalar önerilmiştir. Ön büyük tuberkül kistlerinin rotator manşet yırtıkları arasında ilişkili olduğunu ve arka büyük

tuberkül kistlerinin ileri yaşla ilişkili olarak dejenerasyon etyolojisi üzerinde durulmuştur [4-6, 8-10].

Suluova ve ark. [4] yaşa bakılmaksızın ön büyük tuberkül kistleri ile rotator manşet tendon patolojileri arasında güçlü bir ilişki buldular. Yapılan diğer benzer çalışmalara göre ön büyük tuberkül kistleri ile rotator manşet patolojileri arasında ilişki olduğu rapor edildi [1, 2, 4, 5, 9]. Çalışmamızda ön büyük tuberkül kistleri ile rotator manşet tendonlarından, supraspinatus tendon patolojisi sıklıkla izlendi. Ayrıca kist boyutları 5 mm'den büyük olan tüm olgularda supraspinatus tendonunda yırtık mevcuttu.

Williams ve ark. [5] yapmış olduğu çalışmada arka büyük tuberkül kistleri en sık görülen kistler olup yaşla ve rotator manşet yırtıkları ile ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Literatürdeki benzer çalışmalar arka tuberkül kistleri daha yaygın olup yaşla ve dejenerasyon ile ilişkili olduğunu bildirmektedir [4, 9, 12]. Çalışmamızda en sık arka tuberkül kistleri tespit edilmiş olup yaşla ilişki tespit edilmedi.

Küçük tuberkül kistleri nadir görülmekte olup rotator manşet patolojileri ve yaş ile ilişki bulunmamıştır [4, 5, 9, 13]. Wissman ve ark. [6, 10] yapmış olduğu çalışmada küçük tuberkül kistleri nadir görülmekte olup subskapularis tendon anormalliklerinin göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Çelikyay ve ark. [14] yapmış olduğu çalışmada biceps uzun başı tendon ve subskapularis tendon patolojileri komşuluğundaki küçük tuberkül kisti olanlarda daha sık görüldü. Ek olarak, küçük tuberkül kistleri biceps uzun başı tendon patolojileri ile ilişkilidir. Çalışmamızda küçük tuberkül kisti olan grupta subskapularis tendon patolojileri ve biceps uzun başı tendon patolojileri sıklıkla tespit edildi.

Sonuç

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; çalışma popülasyonunun nisbeten az olması, rotator manşet yırtıklarının detaylı tanımlanmasının yapılmaması (artiküler, bursal ve intertisyel gibi), cerrahi ve patolojik bulguların olmaması, kist sayısının dikkate alınmaması olarak sayılabilir. Ancak yine de çalışmamızın anlamlı olduğunu düşünüyoruz. Geniş çalışma popülasyonlu, cerrahi ve patolojik bulguların olduğu ve ayrıntılı tanımlamaların yapıldığı ve daha kapsamlı çalışmalar yapılabilir. Çalışmamızda, arka büyük tuberkül kistleri en sık görülen kistler olup tendon patolojisi ve yaş ile anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ön büyük tuberkül kistleri supraspinatus tendon yırtıkları ile ilişkili olup kist boyutu büyük olanların hepsinde supraspinatus tendonunda yırtık izlendi. Küçük tuberkül kistleri daha az sıklıkta görülmekte

olup subskapularis tendon ve biceps uzun başı tendonu patolojileri ile birliktelik göstermektedir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.











Kaynaklar

1. Basar S, Kanatli U, Citaker S, Bolukbasi S. Does presence of anterior greater tuberosity cysts change the function in patients with chronic rotator cuff tear? *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2014; 25: 141-47.
2. Fritz LB, Ouellette HA, O'Hanley TA, Kassarian A, Palmer WE. Cystic changes at supraspinatus and infraspinatus tendon insertion sites: association with age and rotator cuff disorders in 238 patients. *Radiology* 2007; 244: 239-48.
3. Reda B, Coady C, Wong I. Revision of Failed Rotator Cuff Reconstruction With a Large Humeral Head Cyst. *Arthrosc Tech* 2017; 6: 2023-30.
4. Suluova F, Kanatli U, Ozturk BY, Esen E, Bolukbasi S. Humeral head cysts: association with rotator cuff tears and age. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014; 24: 733-39.
5. Williams M, Lambert RG, Jhangri GS, Grace M, Zelazo J, Wong B, et al. Humeral head cysts and rotator cuff tears: an MR arthrographic study. *Skeletal Radiol* 2006; 35 : 909-14.
6. Wissman RD, Ingalls J, Hendry D, Gorman D, Kenter K. Cysts within and adjacent to the lesser tuberosity: correlation with shoulder arthroscopy. *Skeletal Radiol* 2012; 41: 1105-10.
7. Pearsall AWt, Bonsell S, Heitman RJ, Helms CA, Osbahr D, Speer KP. Radiographic findings associated with symptomatic rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg* 2003; 12 :122-27.
8. Jiang Y, Zhao J, van Holsbeeck MT, Flynn MJ, Ouyang X, Genant HK. Trabecular microstructure and surface changes in the greater tuberosity in rotator cuff tears. *Skeletal Radiol* 2002; 31: 522-28.
9. Sano A, Itoi E, Konno N, Kido T, Urayama M, Sato K. Cystic changes of the humeral head on MR imaging. Relation to age and cuff-tears. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 397-400.
10. Wissman RD, Kapur S, Akers J, Crimmins J, Ying J, Laor T. Cysts within and adjacent to the lesser tuberosity and their association with rotator cuff abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1603-6.
11. Cetinkaya M, Oner AY, Ataoglu MB, Ozer M, Ayanoglu T, Kanatli U. Lesser tuberosity cysts and their relationship with subscapularis tears and subcoracoid impingement. *J Orthop Sci*. 2017; 22: 63-68.
12. Levy DM, Moen TC, Ahmad CS. Bone grafting of humeral head cystic defects during rotator cuff repair. *Am J Orthop* 2012; 41: 92-94.
13. Ditsios K, Agathangelidis F, Boutsiadis A, Karataglis D, Papadopoulos P. Long head of the biceps pathology combined with rotator cuff tears. *Advances in orthopedics* 2012; 2012.
14. Celikyay F, Yuksekkaya R, Deniz C, Inal S, Gokce E, Acu B. Locations of lesser tuberosity cysts and their association with subscapularis, supraspinatus, and long head of the biceps tendon disorders. *Acta Radiol* 2015; 56: 1494-500.

■ Original Article

Serum hepcidin levels in active and inactive Behcet's disease

Aktif ve inaktif Behçet hastalığında serum hepsidin düzeyleri

Okan Dikker¹ , Sembol Yildirmak¹ , Mustafa Sahin*² , Murat Usta³ , Muberra Vardar¹ , Eren Vurgun¹ ,
Yuksel Cicek¹ , Mustafa Durmuscan¹ , Zeynep Altun⁴ , Fehmi Baran⁵ 

¹Okmeydani Education and Research Hospital, Medical Biochemistry Department, Istanbul/Turkey

²Hitit University, Erol Olcok Education and Research Hospital, Medical Biochemistry Department, Corum/Turkey

³Giresun University School of Medicine, Medical Biochemistry Department, Giresun/Turkey

⁴Gaziosmanpasa Taksim Education and Research Hospital, Medical Biochemistry Department, Istanbul/ Turkey

⁵Okmeydani Education and Research Hospital, Dermatology Department, Istanbul/Turkey

Abstract

Aim: This study aims to evaluate the alteration of hepcidin synthesis in response to inflammation and to reveal the relationship between hepcidin and acute phase reactants in Behcet's disease (BD) which is also an inflammatory disease.

Material and Methods: That was included 52 BD patients (15 with active, 37 with inactive disease), 13 isolated iron deficiency anemia patients and 13 healthy controls; totally 78 individuals to the study. Patients with chronic disease anemia had 3 active and 1 inactive Behcet's disease. Levels of bioactive hepcidin-25 were measured by ELISA method.

Result: Low hepcidin levels were found significantly in inactive BD and the main BD groups comparing to healthy controls ($p=0.015$, $p=0.014$, respectively); in BD with anemia of chronic disease group comparing to healthy controls and isolated iron deficiency anemia group ($p=0.007$, $p=0.003$, respectively). Besides it was not found any significant difference between hepcidin levels of active BD group and healthy controls ($p>0.05$).

Conclusion: Contrary to its increment pattern in inflammation, increased hepcidin levels in Behcet's patients were not detected. Alternation of serum Interleukin-6 (IL-6) levels with anti-inflammatory treatments affecting hepcidin levels necessitate hepcidin measurement only in Behcet's patients who have been recently diagnosed and/or haven't received a treatment before and evaluation of the measurement together with IL-6 levels.

Keywords: Behcet's disease; anemia of chronic disease; hepcidin

Corresponding Author*: Mustafa Sahin, Hitit University, Erol Olcok Education and Research Hospital, Medical Biochemistry Department, Corum/Turkey

E-mail: mustafaistanbul@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-6073-563X

Received: 10.04.2017 Accepted : 27.05.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.413997

Öz

Amaç: Bu çalışmada, inflamasyona yanıt olarak hepsidin sentezindeki değişimin değerlendirilmesi ve inflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalığında (BH) hepsidin ve akut faz reaktanları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 52 BH (15 aktif, 37 inaktif hasta) 13 izole demir eksikliği anemisi hastası, 13 sağlıklı kontrol, toplamda 78 katılımcı dâhil edildi. Kronik hastalık anemili hastaların 3'ü aktif, 1'i inaktif behçet hastasıydı. ELISA yöntemiyle biyoaktif hepsidin-25 düzeylerini ölçüldü.

Bulgular: İnaktif BH ve ana BH gruplarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük hepsidin düzeyleri saptandı (sırasıyla $p=0.015$, $p=0.014$); hepsidin düzeylerini, kronik hastalık anemisi olan BH grubu ile sağlıklı kontroller ve izole demir eksikliği anemisi grubu karşılaştırıldığında ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi. (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.003$). Ayrıca aktif BD grubunun hepcidin düzeyleri ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p> 0.05$).

Sonuç: İnflamasyondaki artış paterninin aksine, Behçet hastalarında artmış hepsidin seviyelerini tespit edilmedi. Hepsidin seviyelerini etkileyen antiinflamatuvar tedavilerin serum İnterlökin-6 (IL-6) düzeylerini değiştirdiğinden, daha önce teşhis edilmiş ve/veya daha önce tedavi almayan Behçet hastalarının IL-6 düzeyleri ile birlikte hepsidin düzeylerinin ölçümü ve değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı; kronik hastalık anemisi; hepsidin

Introduction

Behcet's disease (BD) is an inflammatory vasculitis which is associated with immunological, endothelial and neutrophilic changes [1]. The multi-systemic features of the disease including uveitis with oral and genital ulcerations in particular were first described in 1937 by Hulusi Behcet [2]. Although the complete pathogenesis of the disease which is considered to be an immuno-inflammatory disorder, has not been fully established; genetic factors, infections, immune complexes, antibodies and oxidative stress are the considered contributors [3-5]. A disease-specific laboratory finding linked to BD has not been discovered yet. However, moderate prognosis anemia of chronic disease, elevated sedimentation rate accompanied by increased C-reactive protein (CRP) levels, cryoglobulinemia, leukocytosis and eosinophilia can often be detected [6]. Anemia of chronic disease is the second most common cause of anemia after iron deficiency anemia. It is mostly seen in patients having acute or chronic immune activation [7, 8]. This type of anemia is also called "anemia of inflammation". Hepsidin whose main function is to inhibit iron releasing from macrophages and enterocytes is known as one of the central regulator hormones of the iron metabolism, but it is also an antimicrobial peptide [9]. Besides "hep", the first part of the name of "hepcidin" comes from liver which is its synthesis place and the second part "cidin" from its in-vitro antimicrobial

activity [10]. Its synthesis is regulated in response to anemia, hypoxia and inflammation [11]. Three mature forms of hepcidin exist and the activity of each form is unique [12]. In case of iron overload or inflammation, hepcidin synthesis excessively increases. According to evidence from transgenic mouse models, hepcidin serves to down regulate iron absorption from small intestine, iron transportation from placenta and iron releasing from macrophages. Additionally, hepcidin increases 100 times in anemia of inflammation. It has been asserted that discovery of hepcidin role in iron metabolism may guide to new therapeutic approaches in anemia of inflammation [10].

In this study we aimed to measure the levels of hepcidin whose synthesis is regulated in response to inflammation and to demonstrate the relationship between hepcidin levels and acute phase reactants in patients of Behcet's disease which is also an inflammatory disease.

Material and Methods

Design and patients

We prospectively realized this study on patients applied Dermatology Clinic of Okmeydani Education and Research Hospital. We recorded detailed medical history of all the participants to exclude patients having diabetes mellitus, liver disease, kidney disease, malignancy, infectious disease and any inflammatory disease other than Behcet's disease before. We formed "the main BD group" (n=52) from Behcet's patients



diagnosed according to International Study Group Diagnostic Criteria [13]. We also selected 26 individuals proved as healthy based on physical examination and laboratory findings for control groups; 13 of them were accepted as completely healthy ("healthy controls") and another 13 as healthy other than isolated iron deficiency anemia ("isolated iron deficiency anemia group"). Among the main BD group we created one subgroup with active disease consisting of 15 patients ("active BD group") and the other one with inactive disease consisting of 37 patients ("inactive BD group"). We accepted active period of the disease as in addition to oral aphthous ulcers at least one of the following findings: genital ulcers, erythema nodosum-like skin lesions, arthritis and ocular involvement [14, 15]. Behcet's patients were classified as active BD group who were verifying these findings and as inactive BD group who were not. We also divided the main BD group into three subgroups according to anemia; firstly "non-anemic BD group", secondly "BD with iron deficiency anemia group" and thirdly "BD with anemia of chronic disease group". We defined anemia criteria as hemoglobin level <13.5 g/dL for men and <12 g/dL for women [16, 17]. We classified anemia with regard to serum ferritin level; <30 ng/mL as iron deficiency anemia and >70 ng/mL as anemia of chronic disease [17, 18].

Collection and storage of biological samples

We collected venous blood samples at least 8-hour fast for all the tests. We used gel tubes of 10 mL-volume to obtain serum for routine chemistry tests and also for the hepcidin levels. We drew blood samples into 3 mL-volume tube containing K3-EDTA for the hemogram, 3.6 mL-volume tube containing 0.9 mL of 3.2% sodium citrate for fibrinogen and 1.6 mL-volume tube containing 0.4 mL of 3.8% sodium citrate for erythrocyte sedimentation rate (ESR). Routine chemistry parameters, ferritin, fibrinogen, hemogram, CRP and ESR were analyzed in the same day. Undiluted serum samples were stored at -80°C for hepcidin analyze during 6 months.

Measurements of laboratory tests

We determined iron and total iron binding capacity (TIBC) levels with photometry by Olympus AU2700 auto-analyzer (Beckman Coulter Inc., CA, USA), ferritin levels with chemiluminescence immunoassay by Beckman Coulter DXI 800 hormone auto-analyzer (Beckman Coulter Inc., CA, USA), fibrinogen levels with optic method by Trinity Biotech MDA II coagulation analyzer, ESR with Westergren method

by ERLINE AR auto-analyzer, hemoglobin and red blood cell (RBC) count with flow cytometry by ADVIA 120 auto-analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, IL, USA), CRP levels with nephelometry by BN II auto-analyzer (Siemens Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics, IL, USA). We calculated transferrin saturation (Trf sat) using $(\text{serum iron} \times \text{TIBC}) \times 100$ formula. We measured levels of bioactive hepcidin-25 which is one of the three mature forms of hepcidin (12) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method using DRG International Inc. kit (REF: EIA-4705, New Jersey, USA) in the ELx800 Absorbans Microplate Reader device (BioTek, Winooski, USA). We checked the analytical performance of the method testing two levels of control material within a run. We measured each sample one time.

Performance characteristics of the hepcidin assay

The analytical measurement range was $0.9 - 140$ ng/mL for hepcidin-25. The minimal detection limit was 0.9 ng/mL. Reported intra-assay and inter-assay CV values were $<5\%$ and $<12\%$, respectively. It is claimed for our assay kit that there were no cross reactions between hepcidin-25 and pro-hepcidin.

Ethical committee approval

Ethical committee approval was taken for this study from the Okmeydani Education and Research Hospital Ethics Committee.

Statistical analyzes

For statistical analyzes, we used Statistical Package for the Social Sciences 11.5 software package (IBM, SPSS, Chicago, IL, USA). We used Kolmogorov-Smirnov test for normality test of continuous variables. Normal distribution variables were expressed as mean \pm standard deviation and non-normal distribution variables as median and percentiles (25th percentile - 75th percentile). We used one-way ANOVA for between-groups comparison, Tukey HSD or Tamhane's T2 test for post hoc comparison of normal distribution variables. We additionally used Kruskal-Wallis H test for between-groups comparison, Mann-Whitney U test for post hoc comparison of non-normal distribution variables. We determined correlation between variables using Spearman's rank correlation coefficient (r_s) or Pearson product-moment correlation coefficient (r). Trimmed mean which is a statistical measure of central tendency such as mean and median can be used for asymmetric distributions. In this study, for the non-normal distribution variables we used the 5% trimmed mean which is the mean computed by excluding the 5% largest and 5% smallest values from the dataset and having the mean of the remaining 90%.

Results

We divided Behcet's patients into two subgroups according to whether they were in active or inactive period of the disease and also into three subgroups according to existence of an anemia (non-anemic BD group, BD with iron deficiency anemia group and BD with anemia of chronic disease group). Then we compared these groups to healthy controls and isolated iron deficiency anemia group. Physical examination of Behcet's patients (n=52) showed that 50% of the patients had oral aphthous ulcer (n=26), 11% of them had genital ulceration (n=6), 15% of them had extra-genital ulcerations (n=8), 36% of them had arthritis (n=19) and 25% of them had ophthalmic findings (n=13). Besides 78% of the patients (n=42) were using colchicine and/or glucocorticoids. We found significant difference in mean values of hemoglobin ($p < 0.0001$) and fibrinogen ($p < 0.008$) additionally in median values of ferritin ($p < 0.0001$), iron ($p < 0.001$), transferrin saturation ($p < 0.001$), ESR ($p = 0.026$), RBC ($p < 0.003$), CRP ($p = 0.008$) and hepcidin ($p = 0.014$) between healthy controls, isolated iron deficiency anemia and the main BD groups (table 1). We found significant difference in mean values of hemoglobin ($p < 0.0001$), RBC ($p = 0.005$), iron ($p = 0.002$), transferrin saturation ($p = 0.008$) and fibrinogen ($p < 0.008$) additionally between median values of ferritin ($p < 0.0001$), ESR ($p = 0.011$), CRP ($p = 0.008$) and hepcidin

($p = 0.034$) between healthy controls, isolated iron deficiency anemia, active BD and inactive BD groups (table 2). We used Mann-Whitney U test for post hoc multiple comparison assuming the significance level of $p < 0.016$. We used the 5% trimmed mean for ferritin, ESR and hepcidin and the 10% trimmed mean for CRP to calculate the mean difference. According to post-hoc comparison, the median value of hepcidin was significantly low in inactive BD group comparing to healthy controls ($p = 0.015$) (table 3). We found significant difference in median values of hemoglobin ($p < 0.0001$), RBC ($p = 0.005$), iron ($p = 0.005$), transferrin saturation ($p = 0.008$), TIBC ($p = 0.017$), fibrinogen ($p < 0.009$), CRP ($p = 0.002$) and hepcidin ($p = 0.007$) between healthy controls, isolated iron deficiency anemia, non-anemic BD, BD with iron deficiency anemia and BD with anemia of chronic disease groups (table 4). We used Mann-Whitney U test for post hoc multiple comparison assuming the significance level of $p < 0.01$. According to post-hoc comparison, the median value of hepcidin was significantly low in BD with anemia of chronic disease group comparing to isolated iron deficiency anemia group ($p = 0.003$) and healthy controls ($p = 0.007$) (table 5). We detected weak negative correlation between hepcidin and fibrinogen ($r_s = -0.332$; $p = 0.016$) in the main BD group and strong positive correlation between hepcidin and TIBC ($r_s = 0.714$; $p = 0.006$) in isolated iron deficiency anemia group (table 6).

Table 1. Laboratory findings comparison of healthy controls, isolated iron deficiency anemia group and the main BD group

	Healthy Controls (n=13)	Isolated Iron Deficiency Anemia Group (n=13)	Main BD Group (n=52)	p
Ferritin, ng/mL	49.5 (25.7–86.0)	6.4 (3.0 – 24.0) ^f	23.3 (12.0 -46.2) ^d	<0.0001**
Iron, µg/dL	86 (76 – 110)	29 (20 – 85) ^c	51 (37 – 76) ^e	<0.001**
TIBC, µg/dL	352 ± 31	388 ± 74	355 ± 58	0.165*
Trf sat, %	24.5 (21.6–33.2)	8.7 (4.5 – 23.7) ^c	15.0 (10.5 – 25.2) ^c	<0.001**
ESR, mm/h	10 (7 - 21)	19 (13 - 33)	21 (12 - 34) ^c	0.026**
Hgb, g/dL	14.3 ± 1.3	10.5 ± 1.2 ^f	13.0 ± 1.6 ^{a,g}	<0.0001*
RBC, x106/µL	4.6 (4.4 – 5.1)	4.1 (3.8 – 4.4) ^c	4.3 (4.1 – 4.7) ^b	0.003**
Fibrinogen, mg/dL	249 ± 35	281 ± 78	337 ± 110 ^f	<0.008*
CRP, mg/L	3.3 (3.2 – 3.3)	3.3 (3.3 – 3.4)	3.3 (3.3 – 9.5) ^c	0.008**
Hepcidin, ng/mL	76.8 (64.6-110.2)	55.0 (38.9 – 85.6)	41.4 (14.7–75.4) ^a	0.014**

CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, RBC: red blood cell, TIBC: total iron binding capacity, Trf sat: transferrin saturation.

*p values were calculated using one-way ANOVA analysis.

** p values were calculated using Kruskal-Wallis H test.

aP < 0.05 (comparing to control group); b P < 0.05 (comparing to isolated iron deficiency anemia group).

cP < 0.01 (comparing to control group); d P < 0.01 (comparing to isolated iron deficiency anemia group).

eP < 0.001 (comparing to control group); f P < 0.0001 (comparing to control group); g P < 0.0001 (comparing to isolated iron deficiency anemia group).



Table 2. Laboratory findings comparison of healthy controls, isolated iron deficiency anemia, active BD and inactive BD groups

	Healthy Control (n = 13)	Isolated Iron Deficiency Anemia Group (n = 13)	Active BD Group (n = 15)	Inactive BD Group (n = 37)	p
Ferritin, ng/mL	49.5 (25.7-86.0)	6.4 (3.0 – 24.0)	44.9 (26.5-64.9)	17.0 (7.3 –35.0)	<0.0001**
Iron, µg/dL	92 ± 29	45 ± 33	58 ± 32	59 ± 29	0.002*
TIBC, µg/dL	352 ± 31	388 ± 74	343 ± 54	360 ± 59	0.209*
Trf sat, %	26.0 ± 7.6	12.8 ± 10.8	17.4 ± 11.0	17.1 ± 9.4	0.008*
ESR, mm/h	10 (7 - 21)	19 (13 - 33)	25 (20 - 53)	16 (12 - 32)	0.011**
Hgb, g/dL	14.3 ± 1.3	10.5 ± 1.2	12.9 ± 1.8	13.0 ± 1.5	<0.0001*
RBC, x106/µL	4.8 ± 0.5	4.1 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.4	0.005*
Fibrinogen, mg/dL	249 ± 35	281 ± 78	395 ± 128	314 ± 94	<0.001*
CRP, mg/L	3.3 (3.2 – 3.3)	3.3 (3.3 – 3.4)	6.1 (3.3 – 14.3)	3.3 (3.3 – 9.2)	0.008**
Hepcidin, ng/mL	76.8 (64.6-110.2)	55.0 (38.9-85.6)	39.3 (2.9–66.6)	43.4 (18.9-79.1)	0.034**

BD: Behcet’s disease, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, RBC: red blood cell, TIBC: total iron binding capacity, Trf sat: transferrin saturation.

*p values were calculated using one-way ANOVA analysis.

** p values were calculated using Kruskal-Wallis H test.

Table 3. Results of Post-hoc multiple comparison analysis realized for ferritin, ESR, CRP and hepcidin parameters after finding the difference statistically significant between healthy controls, isolated iron deficiency, active BD and inactive BD groups according to Kruskal-Wallis H analysis

			Ferritin (ng/mL)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	Hepcidin (ng/mL)
Healthy Controls	Isolated Iron Deficiency Group	Trimmed Mean Difference	44.2	-8	-0.7	16.3
		p	< 0.0001	0.064	0.074	0.191
	Active BD Group	Trimmed Mean Difference	8.5	-21	-3.2	32.3
		p	0.662	0.003	0.002	0.034
	Inactive BD Group	Trimmed Mean Difference	28.8	-9	-1.7	32.7
		p	0.006	0.029	0.012	0.015
Isolated Iron Deficiency Group	Active BD Group	Trimmed Mean Difference	-35.7	-13	-2.6	16.0
		p	< 0.0001	0.112	0.049	0.160
	Inactive BD Group	Trimmed Mean Difference	-15.4	-1	-1.1	16.4
		p	0.022	0.868	0.397	0.084
Active BD Group	Inactive BD Group	Trimmed Mean Difference	20.3	12	1.5	0.4
		p	0.004	0.042	0.130	0.664

BD: Behcet’s disease, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate.

Table 4. Laboratory findings comparisons of healthy controls, isolated iron deficiency, non-anemic BD, BD with iron deficiency anemia and BD with anemia of chronic disease groups

	Healthy Controls (n = 13)	Isolated Iron Deficiency Group (n = 13)	Non-anemic BD Group (n = 33)	BD with Iron Deficiency Anemia Group (n = 15)	BD with Anemia of Chronic Disease Group (n = 4)	p*
Ferritin, ng/mL	49.5 (25.7-86.0)	6.4 (3.0–24.0)	27.4 (14.2–45.8)	13.8 (6.7–26.5)	147.4 (80.0–293.4)	< 0.0001
Iron, µg/dL	86 (76-110)	29 (20-85)	51 (39–77)	51 (3–69)	51 (19–75)	= 0.005
TIBC, µg/dL	358 (323-374)	387 (334-434)	354 (311–398)	373 (336–415)	269 (257–288)	= 0.017
Trf sat, %	24.5 (21.8–33.2)	8.7 (4.5–23.7)	15.0 (11.6–25.8)	13.8 (9.2–18.0)	18.4 (7.4–26.7)	= 0.008
ESR, mm/h	10 (7-21)	19 (13-33)	21 (11–30)	21 (14–44)	50 (15–95)	= 0.058
Hgb, g/dL	14.5 (13.4-15.4)	10.6 (10.3–11.4)	13.6 (12.7–15.0)	11.6 (11.2–12.8)	12.0 (10.5–12.8)	< 0.0001
RBC, x106/µL	4.6 (4.4–5.1)	4.1 (3.8–4.4)	4.6 (4.2–5.0)	4.2 (3.9–4.3)	3.9 (3.8–4.3)	< 0.0001
Fibrinogen, mg/dL	242 (220-284)	274 (239-329)	313 (262–396)	286 (240–374)	401 (310–565)	= 0.009
CRP, mg/L	3.3 (3.2–3.3)	3.3 (3.3–3.4)	3.3 (3.2–9.4)	3.3 (3.2–3.9)	54.9 (15.4–82.1)	= 0.002
Hepcidin, ng/mL	76.8 (64.6–110.2)	55.0 (38.9–85.6)	47.8 (29.2–79.1)	23.7 (3.1–86.2)	8.5 (1.5–26.7)	= 0.007

BD: Behcet's disease, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, RBC: red blood cell, TIBC: total iron binding capacity, Trf sat: transferrin saturation.

p values were calculated using Kruskal-Wallis H test.

Discussion

In this study; It was not found significant correlation between hepcidin and ferritin levels in the main BD, active BD and isolated iron deficiency groups. Some studies in the literature have reported that hepcidin and ferritin levels are related and positively correlated to each other [19, 20] and furthermore some correlation studies on prohepcidin levels have been also realized. Koca et al. [12] reported negative correlation between serum prohepcidin and ferritin levels in healthy control group and that the use of prohepcidin instead of bioactive hepcidin might not be quite reliable. Positive correlation was shown between serum prohepcidin and ferritin levels in chronic renal failure [11]. On the other hand, it has been reported that serum prohepcidin levels are unrelated to ferritin or to other iron parameters [21, 22]. Notwithstanding, our study did not show any correlation between hepcidin and ferritin levels in healthy controls neither in the main BD nor isolated iron deficiency groups. We demonstrated a significant negative correlation

between hepcidin and fibrinogen levels in the main BD group, a significant positive correlation between hepcidin and TIBC in isolated iron deficiency group. In active BD group, hepcidin levels were not correlated with any other measured parameters. Hepcidin known as an acute phase protein [19, 23, 24] was not correlated to none of the other acute phase reactants that we measured, CRP or ferritin. However a negative correlation between hepcidin and fibrinogen was shown. According to these findings we think that a different mechanism affecting hepcidin levels may exist. In this study; we did not find statistically significant difference in hepcidin levels in isolated iron deficiency anemia and active BD groups comparing to healthy controls. Besides we found significantly low hepcidin levels in the main BD and inactive BD groups comparing to healthy controls. We did not find statistically significant difference in hepcidin levels in active BD and inactive BD groups comparing to isolated iron deficiency anemia. We did not find statistically significant difference in hepcidin levels in isolated iron deficiency anemia, non-anemic



Table 5. Results of Post-hoc multiple-comparison analysis for ferritin, Iron, TIBC, Trf sat, Hemoglobin, RBC, fibrinogen, CRP and hepcidin parameters. Statistical difference was found in healthy controls, isolated iron deficiency, non-anemicBD, BD with iron deficiency anemia and BD with anemia of chronic disease groups after Kruskal-Wallis H analysis.

			Ferritin ng/mL	Iron µg/dL	TIBC µg/dL	Trf sat %	Hemoglobin g/dL	RBC x1/µL	Fibrinogen mg/dL	CRP mg/L	Hepcidin ng/mL
Healthy Controls	Isolated Iron Deficiency Group	%5 Trimmed Mean Difference	44.137	48.37	-33.04	13.950	3.671	0.689	-28.01	-0.795	16.236
		p	<0.0001	0.006	0.096	0.005	< 0.0001	0.002	0.200	0.074	0.191
	Non-anemic BD Group	%5 Trimmed Mean Difference	24.484	31.39	-3.48	8.954	0.678	0.162	-83.99	-3.641	24.462
		p	0.036	0.005	0.751	0.009	0.150	0.346	0.004	0.002	0.040
	BD with Iron Deficiency Anemia Group	%5 Trimmed Mean Difference	37.338	38.19	-19.70	11.365	2.488	0.616	-57.69	-1.140	38.443
		p	0.002	0.002	0.240	0.003	< 0.0001	< 0.001	0.072	0.217	0.029
BD with Anemia of Chronic Disease Group	%5 Trimmed Mean Difference	-115.292	43.24	81.78	8.483	2.545	0.760	-174.34	-47.854	67.067	
	p	0.024	0.023	0.005	0.243	0.009	0.009	0.005	0.008	0.007	
Isolated Iron Deficiency Group	Non-anemic BD Group	%5 Trimmed Mean Difference	-19.653	-16.98	29.56	-4.996	-2.993	-0.527	-55.98	-2.846	8.226
		p	0.002	0.075	0.251	0.042	<0.0001	< 0.001	0.090	0.113	0.272
	BD with Iron Deficiency Anemia Group	%5 Trimmed Mean Difference	-6.799	-10.18	13.34	-2.585	-1.183	-0.073	-29.68	-0.345	22.207
		p	0.153	0.189	0.629	0.240	0.014	0.472	0.345	0.821	0.084
	BD with Anemia of Chronic Disease Group	%5 Trimmed Mean Difference	-159.429	-5.13	114.82	-5.467	-1.126	0.071	-146.33	-47.059	50.831
		p	0.003	0.955	0.005	0.213	0.192	0.607	0.023	0.020	0.003
Non-anemic BD Group	BD with Iron Deficiency Anemia Group	%5 Trimmed Mean Difference	12.854	6.80	-16.22	2.411	1.810	0.454	16.30	2.501	13.981
		p	0.060	0.463	0.368	0.484	<0.0001	< 0.001	0.497	0.086	0.225
	BD with Anemia of Chronic Disease Group	%5 Trimmed Mean Difference	-139.776	11.85	85.26	-0.471	1.867	0.598	-100.35	-44.213	42.605
		p	0.003	0.405	0.003	0.883	0.020	0.015	0.179	0.039	0.016
BD with Iron Deficiency Anemia Group	BD with Anemia of Chronic Disease Group	%5 Trimmed Mean Difference	-152.630	5.05	101.48	-2.882	0.057	0.144	-116.65	-46.714	28.624
		p	0.003	0.881	0.016	0.764	0.726	0.420	0.110	0.019	0.292

BD: Behcet's disease, CRP: C-reactive protein, RBC: red blood cell, TIBC: total iron binding capacity, Trf sat: transferrin saturation.

Table 6. Correlations between hepcidin and CRP, fibrinogen, Iron, TIBC, Trf sat and Hemoglobin levels in the main BD, isolated iron deficiency and active BD groups.

		Main BD Group (n = 52)		Isolated Iron Deficiency Group (n = 13)		Active BD Group (n = 15)	
		r or rs	p	r or rs	p	r or rs	p
Hepcidin	CRP	rs=0.253	0.071	rs= -0.326	0.276	rs= 0.135	0.631
	Fibrinogen	rs=0.332	0.016	rs= -0.036	0.908	rs= 0.108	0.703
	Ferritin	rs=0.133	0.348	rs= -0.407	0.168	rs= 0.355	0.194
	Iron	rs=0.114	0.421	rs= -0.011	0.972	rs= 0.280	0.313
	TIBC	rs=0.100	0.482	rs= 0.714	0.006	rs= -0.032	0.909
	Trf sat.	rs=0.082	0.562	rs= -0.225	0.459	rs= 0.305	0.270
	Hemoglobin	rs=0.186	0.188	rs= 0.047	0.879	rs= 0.325	0.237

BD: Behcet's disease, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, RBC: red blood cell, TIBC:total iron binding capacity, Trf sat: transferrin saturation.

rs: Coefficient of Spearman correlation.

r: Coefficient of Pearson correlation

BD and BD with iron deficiency anemia groups comparing to healthy controls. Besides we found significantly low hepcidin levels in BD with anemia of chronic disease group comparing to healthy controls. We did not find statistically significant difference in hepcidin levels in non-anemic BD and BD with iron deficiency anemia groups comparing to isolated iron deficiency anemia group. Besides we found significantly low hepcidin levels in BD with anemia of chronic disease group comparing to isolated iron deficiency group. We did not find statistically significant difference in hepcidin levels in BD with iron deficiency anemia and BD with anemia of chronic disease groups comparing to non-anemic BD group. We did not find statistically significant difference in hepcidin levels between BD with iron deficiency anemia and BD with anemia of chronic disease groups. Contrary to its increment pattern in inflammation and based on the findings stated above, we found significantly low hepcidin levels in BD with anemia of chronic disease, inactive BD and the main BD groups. Due to lack of investigations focusing on hepcidin levels in Behcet's disease we did not have the opportunity to compare our results to the other studies. Nevertheless, we reviewed hepcidin researches which were realized on some other chronic inflammatory diseases: Koca et al. detected higher levels of prohepcidin, the precursor molecule of hepcidin, in rheumatoid arthritis patients comparing to control group and systemic lupus erythematosus patients [12]. They also reported relatively lower prohepcidin levels in the rheumatoid arthritis with anemia of chronic disease subgroup than the rheumatoid arthritis with iron deficiency anemia subgroup. Contrary to these findings related to rheumatoid arthritis, in our Behcet's disease study we did not find significant difference between BD with anemia of chronic disease and BD with iron deficiency anemia groups. Malyszko et al. reported higher hepcidin and ferritin levels in hemodialysis patients than the control group and brought the idea that high levels of hepcidin can be related to functional iron deficiency and the anemia [11]. They found lower serum prohepcidin levels in the anemic subgroup comparing to the non-anemic subgroup of chronic renal failure [11]. It has been asserted that when anemia occurs, hepcidin synthesis decreases in response to anemia and hypoxia [25]. Theurl et al. found higher serum prohepcidin levels in the anemia of chronic disease patient group than the iron deficiency anemia group [26]. They had accepted patients only having history of hemorrhage but not inflammation into

their iron deficiency anemia group. Unlikely Theurl et al, we found lower hepcidin levels in BD with anemia of chronic disease group than the isolated iron deficiency group. Our hepcidin levels finding are incoherent to findings of Koca [12], Malyszko [11] and Theurl [26] et al. Contrary to its increment pattern in inflammation and anemia of chronic disease due to up-regulation of its synthesis in response to inflammation [11], we found significantly low hepcidin levels whereas significant high levels of inflammatory markers such as CRP, fibrinogen and ferritin in the main BD group comparing to the control group. We think that the use of immunosuppressive agents as colchicine and glucocorticoids as well as variety of the disease duration and rareness of Behcet's patients with anemia of chronic disease should be under consideration when interpreting these low levels of hepcidin. According to our findings, we think that hepcidin synthesis in BD may be controlled by a different mechanism other than the other inflammatory diseases and that this mechanism may be affected from different molecules. Among these molecules, cytokines are the potential influencers as it was reported that cytokines induce hepcidin synthesis. IL-6 is the main cytokine mediating hepcidin synthesis [1, 19, 23, 25]. IL-6 is also a proinflammatory cytokine having also immunomodulatory functions [27]. It provides synthesis of acute phase reactants and cellular proliferation [28]. Overproduction of IL-6 in some autoimmune diseases and some chronic inflammatory diseases was demonstrated [29]. Evereklioglu et al. [30] showed significantly high serum levels of IL-6 in Behcet's patients comparing to control group and subsequently in active Behcet's patients comparing to inactive Behcet's patients and the control group. They notified that they had excluded patients using immunosuppressive agents including glucocorticosteroids which reduce transcription of proinflammatory cytokines from their study [30]. Hamzaoui et al. [31] reported higher IL-6 levels in their active Behcet's patients group than the control group. Etem et al. [32] compared IL-6 levels between active BD, inactive BD groups and all the patients and they did not find any significant difference among them. They asserted that serum IL-6 levels were depressed due to colchicine which was used for the treatment. Colchicine inhibits the release of fibronectin and alveolar macrophage-derived growth factor from alveolar macrophages. Binding to tubulin, it also inhibits cellular replication and cytokine releasing from polymorphonuclear



leukocytes [32]. On the other hand, glucocorticosteroids inhibit synthesis of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, interferon- γ , TNF- α) during the inflammation [33]. Kiraz et al. [34] reported that high IL-6 levels tend to decrease after colchicine treatment in family mediterranean fever patients. Sun et al. [35] showed that levamisole and colchicines treatment decreases IL-6, IL-8 and TNF- α levels in Mucocutaneous Behcet disease. Mitigating impact of colchicine on IL-6 levels is clearly indicated in studies of Kiraz S. et al. and Sun A. et al.

In our study, almost all of our patients whether in active or inactive period of the disease were using colchicine and/or a glucocorticosteroid. We think that these anti-inflammatory agents depress serum levels of IL-6 which is the main cytokine for hepcidin synthesis and that this results on the low serum hepcidin levels in the BD groups. We consider that the measurement of serum levels of hepcidin whose synthesis is under control of inflammation cannot be precisely evaluated in patients using drugs affecting inflammatory process. Further studies should be realized to evaluate serum hepcidin levels together with serum IL-6 levels in Behcet's patients who have been recently diagnosed and/or haven't received a treatment before.

Conclusion

Contrary to its increment pattern in inflammation, our study exposed significantly low hepcidin levels in BD with anemia of chronic disease, inactive BD and the main BD groups. Alternation of serum IL-6 levels with anti-inflammatory treatments and effect of this alternation on hepcidin levels necessitate hepcidin measurement only in Behcet's patients who have been recently diagnosed and/or haven't received a treatment before and evaluation of the measurement together with IL-6 levels for a clear assessment of hepcidin levels in inflammatory diseases like Behcet's.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References

1. Erkilic K, Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Duygulu F, Dogan H. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm* 2003; 12: 107-16.
2. Behcet H. Uber rezidivierende aphthose, durchein virus verursachte geschwure am mund, am auge und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105: 1152-57.
3. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.
4. Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg FC, Daniels JC, Apisarnthanarax P, Henry JC, et al. Behcet's syndrome: immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 205-14.
5. Sandikci R, Turkmen S, Guvenen G et al. Lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active and inactive Behcet's disease. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 342-46.
6. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Textbook of dermatology*. 6th Ed. London 1998; 3072-74.
7. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002; 16: 87-96.
8. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003; 2: 116-21.
9. Schranz M, Bakry R, Creus M, Bonn G, Vogel W, Zoller H. Activation and inactivation of the iron hormone hepcidin: Biochemical characterization of prohepcidin cleavage and sequential degradation to N-terminally truncated hepcidin isoforms. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 43: 169-79.
10. Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
11. Małyszko J, Małyszko JS, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients?. *Am J Nephrol* 2005; 25: 586-90.
12. Koca S, Isik A, Ustundag B, Metin K, Aksoy K. Serum Pro-hepcidin levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Inflammation* 2008; 31: 146-53.
13. International study group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
14. Odabas AR, Karakuzu A, Cetinkaya R, Selcuk Y, Keles S, Bilen H. Increased serum ferritin levels in active Behcet's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 310-11.
15. Bayazit N, Yilmaz M, Oral B et al. Behcet hastalığında immünolojik aktivasyon belirteçleri. *Turk J Dermatol* 2008; 2: 34-8.
16. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999; 281: 1714-7.
17. Richer SA. A Practical guide for differentiating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in children and adults. *Nurse Pract* 1997; 22: 55

18. Vreugdenhil G, Baltus CA, Van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 105-10.
19. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461-63.
20. Dallaglio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003; 122: 996-1000.
21. Taes YE, Wuyts B, Boelaert JR, De Vriese AS, Delanghe JR. Prohepcidin accumulates in renal insufficiency. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 387-89.
22. Roe MA, Spinks C, Heath AL, Harvey LJ, Foxall R, Wimperis J, et al. Serum prohepcidin concentration: no association with iron absorption in healthy men; and no relationship with iron status in men carrying HFE mutations, hereditary haemochromatosis patients undergoing phlebotomy treatment or pregnant women. *Br J Nutr* 2007; 97: 544-49.
23. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-76.
24. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1906-10.
25. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037-44.
26. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood* 2006; 107: 4142-8.
27. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621-36.
28. Kappa A, Piskorski A, Schopf E. Elevated levels of Interleukin 2 receptor in sera of patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 707-10.
29. Evans CA, Jellis J, Hughes SP, Remick DG, Friedland JS. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-8 secretion and the acute-phase response in patients with bacterial and tuberculous osteomyelitis. *J Infect Dis* 1998; 177: 1582-87.
30. Evreklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2002; 11: 87-93.
31. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 205-10.
32. Etem A, Türkmen S, Etem E et al. Aktif ve inaktif Behçet hastalığı bulunan hastaların serum interleukin-6 ve adiponektin seviyeleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30: 1837-44.
33. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98: 266-71.
34. Kiraz S, Ertenli I, Arıcı M et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 721-4.
35. Sun A, Wang YP, Chia JS, Liu BY, Chiang CP. Treatment with levamisole and colchicine can result in a significant reduction of IL-6, IL-8 or TNF-alpha level in patients with mucocutaneous type of Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 401-5.

■ Orjinal Makale

Kronik delta hepatitli hastalarımızın tedavi sonuçları

Treatment results of chronic delta hepatitis patients

Celal Ayaz¹ , Tuğba Sarı^{*2} ¹Sanko Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Gaziantep/Türkiye²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Denizli/Türkiye

Öz

Amaç: Kronik delta hepatiti ölkemizde yapılan çalışmalarda %2,3-2,7 oranında bildirilmektedir. Kronik Delta hepatitli olgular hızlı ilerleyerek ve kötü prognoz gösterir ve 5-10 yıl içinde %70 oranında siroz gelişir. Delta hepatiti tedavisinde interferon (IFN) temelli tedavi rejimlerinin başarısı %30 civarındadır. Ancak tedaviyi sonlandırdıktan sonra HBsAg serokonversiyonu gelişmediği sürece sık relaps görölmektedir. Bu çalışmada kronik Delta hepatitli olgular retrospektif olarak incelenmiş ve tedavi başarısı sağlanan hastalar tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2012-2017 tarihleri arasında başvuran 5471 HBsAg pozitif hastanın 243'ünde (%4,44) Anti-HDV pozitifliği saptandı. Hastalara HDV dominant virüs ise Peg-IFN alfa 2a, HBV enfeksiyonu dominant ise Peg-IFN alfa 2a ve tenofovir disoproksil kombinasyonu verildi.

Bulgular: Tedavi verilen hastalar değerlendirildiğinde, tedavi sonrası 10'unda (%4,11) HBs Ag serokonversiyonu geliştiği ve Anti-HBs'nin pozitifleştiği göröldü.

Sonuç: kronik Delta hepatit olgularında etkili ve zamanında tedavi sağlanması ile karaciğer yetmezliğine bağlı komplikasyonları önleyebilir.

Anahtar kelimeler: delta hepatit; hepatit B; tedavi

Sorumlu Yazar*: Tuğba Sarı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Denizli/Türkiye

E-posta: drtugba82@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3204-2371

Gönderim: 10.12.2018 Kabul: 13.02.2019

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.494395

Abstract

Aim: Chronic delta hepatitis has been reported in 2,3-2,7% of studies in our country. Chronic delta hepatitis cases progress rapidly and show poor prognosis and the rate of developing cirrhosis are 70% in 5-10 years. The success of interferon (IFN) based treatment regimens for the treatment of delta hepatitis is about 30%. However, there is frequent relapse at the end of therapy, unless HBsAg seroconversion is developed.

Material and Methods: In this study, patients with chronic Delta hepatitis were evaluated retrospectively and the patients who were treated successfully were reviewed by reviewing the literature. Anti-HDV was positive in 243 (4.44%) of 5471 HBsAg positive patients who applied between 2012-2017. Peg-IFN alpha 2a was given if dominated by HDV and Peg-IFN alpha 2a and tenofovir disoproksil were given if dominant by HBV.

Results: The patients who were treated were evaluated and at the end of the treatment 10 of the patients had HBs Ag seroconversion and anti-HBs were positive.

Conclusion: Effective and timely treatment of chronic hepatic hepatitis cases will prevent the complications related to liver failure and prevent death.

Keywords: delta hepatitis; hepatitis B; treatment

Giriş

Hepatit delta virüsü (HDV) virüsü HBV'nin yüzey antijeninden oluşan zarfı aracılığı ile hepatositlerin içine girdiğinden enfeksiyon yapabilmek için HBsAg'ye ihtiyaç gösterir ve yalnızca HBV enfeksiyonu olanlarda süperenfeksiyon ya da HBV ile ko-enfeksiyon yapabilir. HBV ile enfekte olan kişilerin %5'inin HDV ile de enfekte olduğu bilinmektedir [1]. HDV enfeksiyonu batı bölgelerinde asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 0,5; kronik hepatitlerde %5, HBsAg pozitif sirozlarda %15-20 civarında görülürken Güneydoğu Anadolu'da taşıyıcılarda % 4,9, kronik hepatitlerde % 20, sirozlarda % 32 civarında görünmektedir [2]. Ülkemizde Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada 5471 kişide Anti-Delta pozitifliği % 2,7 olarak saptanmıştır [3]. VHSD tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada ise 29.960 kişide %2,39 oranında anti-Delta pozitifliği saptanmıştır. Akut Delta hepatiti HBV ve HDV ko-infeksiyonu sonucu gelişir. Kronik delta hepatiti, kronik hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve prognozu kötü formudur. Hepatit B surface antijenle birlikte taşınan HDV'nun süperenfeksiyonu sonucu gelişir. Kronik delta hepatitli olgularda 5-10 yıl içinde %70 oranında siroz gelişir. Delta hepatiti tedavisinde interferon (IFN) temelli tedavi rejimleri kullanılmaktadır. Kırksekiz haftalık pegile interferon (Peg-IFN) tedavisinin başarısı %30 civarında bildirilmektedir [4]. Ancak tedaviyi sonlandırdıktan sonra HBsAg serokonversiyonu gelişmediği sürece sık relaps görülmektedir [5]. Bu yazıda delta hepatitin yaygın görüldüğü Diyarbakır ilinde takip ettiğimiz kronik Delta hepatit olguları değerlendirilmiş ve tedavi başarısı sağlanan hastalar literatür taraması yapılarak tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki İlkeler Deklerasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne 2012-2017 tarihleri arasında başvuran HBsAg pozitif ve kronik delta hepatit hastaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi protokolleri kaydedildi. HBsAg, HBeAg and anti-HBe, anti HDV ölçümleri ELISA (Dia. Pro Diagnostic Bioprobes Srl, Milan, Italy) yöntemi ile araştırıldı. HBV-DNA'nın ve HDV RNA'nın (Qiagen©, Germany) belirlenmesi polimeraz zincir reaksiyonu, yöntemleri ile yapıldı. Hastalara HDV dominant virüs ise Peg-IFN alfa 2a 1x180 mcg/hafta, HBV enfeksiyonu dominant (HBV DNA yüksekliği) ise Peg-IFN alfa 2a 1x180 mcg/hafta ve tenofovir disoproksil 1x245 mg/gün kombinasyonu verildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Standart deviasyon, ortalama, medyan, frekans ve yüzdeleri hesaplandı. Üç hastaya Peg-IFN alfa 2a 1x180 mcg/hafta ve tenofovir disoproksil 1x245 mg/gün kombinasyonu tedavisi (bir hastada 96 hafta Peg-IFN alfa 2a tedavisi), yedi hastaya ise Peg-IFN alfa 2a 1x180 mcg/hafta tedavisi tek başına (bir hastada 96 hafta Peg-IFN alfa 2a tedavisi) verildi.

Bulgular

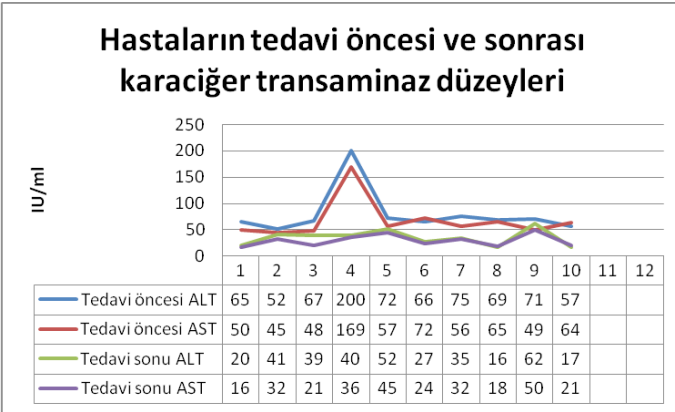
Son 5 yıl içinde takip edilen 5471 HBsAg pozitif hastanın 243'ünde (%4,44) Anti-HDV pozitifliği saptandı. Tedavi verilen hastalardan onunda; tedavi öncesi HBsAg pozitif, anti-HCV

negatif, anti-HIV negatif, anti-delta pozitif, HBeAg negatif, anti HBe pozitif iken tedavi sonrası HBs ag serokonversiyonu geliştiği ve anti-HBs'nin pozitifleştiği görüldü. On hastanın demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Tedaviye yanıt alınan on hastanın demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Ortalama yaş	47,5
Tedavi öncesi ortalama ALT	79,4
Tedavi öncesi ortalama AST	67,5
Tedavi sonrası ortalama ALT	34,9
Tedavi sonrası ortalama AST	29,5
Tedavi sonrası ortalama Anti-HBs	99,8
Tedavi rejimi	
Peg-IFN alfa 2a (48 hafta)	7 hasta (Bir hasta 96 hafta Peg-IFN alfa 2a tedavisi aldı).
Peg-IFN alfa 2a (48 hafta) ve tenofovir disoproksil	3 hasta (Bir hasta 96 hafta Peg-IFN alfa 2a tedavisi aldı).

Hastaların ortalama yaşı 47,5 idi. Karaciğer transaminaz düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer transaminaz düzeyleri

Tedavi öncesi bütün hastaların HBe Ag negatif ve anti-HBe pozitif oldukları saptandı. Tedavi öncesi ultrasonografik bulguları değerlendirilen hastaların dördünün karaciğeri normal, üçünün steatotik, ve diğer üç hastanın kaba granüler görünümde olduğu saptandı. Hastaların tedavi protokollerinde 6 hastaya 48 hafta pegile interferon alfa 2a, bir hastaya 96 hafta pegile interferon alfa 2a, bir hastaya 96 hafta Peg-IFN alfa 2a ve tenofovir, iki hastaya 48 hafta Peg-IFN alfa 2a ve tenofovir verildi. Tenofovir tedavileri HBsAg serokonversiyonu gelişip anti-HBs pozitifliği sağlandıktan sonra bir yıl süreyle devam edildi.

Tartışma

Daha önce 2002-2004 yılları arasında yaptığımız çalışmada 1009 hepatit B hastasında anti-delta pozitifliğini %8.52 oranında saptamışken, son beş yıl içerisinde bu oranın %4.44'e düştüğünü belirledik [6]. Yıllar içerisinde hepatit B aşılması ve farkındalık çalışmaları nedeniyle bu oranının düştüğünü düşünmekteyiz.

Kronik Delta hepatiti tedavisinde kanıta dayalı kurallar bulunmamaktadır. Delta hepatit tedavisinde etkinliği gösterilmiş tek ajan olan IFN'nun, in vitro HDV üzerine antiviral etkisi saptanmamıştır. İnterferon bu etkisini HBV üzerinden ya da immün yanıt aracılığı gösterebilir. Yapılan çalışmalarda bir yıllık konvensiyonel IFN α ile kalıcı viral yanıt (KVY) %25-30, Peg-IFN α ile KVY %17-43 olarak bildirilmiştir [7,8].

HBs Ag kantitatif titres ve HDV RNA düzeyleri tedavi sırasında izlenmelidir. Tedavinin 6. ve 12. aylarında her iki parametrede belirgin düşüş yoksa tedavi kesilmelidir [4]. Bir yıllık tedavi ile HDV RNA da $> 2\log_{10}$ düşüş varsa tedavi 2 yıla uzatılması düşünülmelidir [9].

Tedavide hedeflenen; HDV RNA ve HBsAg düzeylerindeki azalma ve HBV ile HDV'nin birlikte eradikasyonudur. Bunun için en iyi belirteç HBs Ag klirensidir. Viral klirens ALT normalizasyonu, karaciğer histolojisinde düzelme eşlik eder [4].

HDV RNA ölçümü konusunda laboratuvarlar arasında standardizasyonun olmaması, çalışmaların küçük hasta grupları üzerinde yapılmış olması ve konak ve virüse ait farklılıklar, HDV infeksiyon tanısı ve izleminde sorun olmaya devam etmektedir. Bu nedenle HDV RNA testlerinin referans viroloji laboratuvarlarında değerlendirilmesi gerekir. HDV RNA testlerinin standardizasyonu için dünya genelinde tüm genotip ve subgenotipleri içeren uluslararası karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır [10].

Yapılan bir çalışmada kronik delta hepatit olan 193 hastanın HBsAg, HBV DNA ve HDV RNA düzeyleri 9,5 yıl izlenmiş; sirozu olmayan hastalarda HDV RNA düzeyinin (600 000 kopya/mL) siroz ve karaciğer yetmezliğine progresyonu göstermede yol gösterici olduğu bulunmuştur. Siroz gelişmiş hastalarda ise HDV RNA düzeyi ile hastalığın progresyonu arasında ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca bu hastalarda HBV DNA ile HDV RNA arasında direkt ya da indirekt korelasyon saptanmamıştır [11].

HIDIT-2 çalışmasında 96 haftalık Peg-IFN tedavisi ile başarılı sonuçların alındığı bildirilmiştir. Yüksek anti HDV IgM düzeylerinin, karaciğer hastalığının histolojik ve biyokimyasal aktivitesi ve düşük HBV DNA düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. HDV RNA replikasyonundan bağımsız, anti

HDV IgM testinin kolay uygulanabilir ve güvenilir olması ve hastalığın uzun dönemdeki klinik gidişatı ile ilgili bilgi vermesi nedeni ile rutin klinik izlemlerde kullanılabilirliği ve hastaya göre belirlenmiş tedavi stratejilerinde HBsAg kantitasyonunun izlemenin faydalı olduğunu bildirmişlerdir [12].

Literatürde IFN tedavisi ile HBsAg serokonversiyonunun sağlandığı ve vakaların takibinde HBsAg titrasyonunun kullanıldığı vaka bildirimleri bulunmaktadır. Bir olguda 35 haftalık Peg-IFN ve entekavir tedavisi ile HBsAg serokonversiyonunun sağlandığı, HBsAg kaybolduktan 12 ay sonra da tedaviye devam edildiği ve izlemin HBsAg kanıtasyonuna göre yapıldığı bildirilmiştir [5]. Diğer olguda ise 120 haftalık pegile interferon alfa 2a tedavisinden sonra 6. ayda kalıcı HBsAg seroklirensi ve HDV RNA negatifliği sağlandığı bildirilmiştir [13].

Kronik delta hepatiti olan olgularda, Peg-IFN ve tenofovir emstrisitabin tedavisi ve Peg-IFN alfa 2a ve tenofovir disiprosil kombinasyonu ile tedavi başarısı elde edilen olgular bulunmaktadır [5,14].

Dört hastalık bir olgu serisinde interferon tedavisi altındaki kronik delta hepatiti olan hastaların takibi HBsAg titrasyonuna göre yapılmış, HBsAg negatifleşince tedavileri kesilen hastaların 12. aydaki kontrollerinde relaps gözlenmemiştir [15].

Ortalama üç yıl Peg-IFN tedavisi verilen 13 kronik Delta hepatiti olan olgular izlenmiş 3 hastada HBsAg serokonversiyonu geliştiği bildirilmiştir. En fazla 1. yılın sonunda da 4 hastada histolojik iyileşme tespit edilmiştir. Virolojik yanıtı hastaların, tedavinin 12. haftasındaki HBsAg düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir [16].

Almanya, Yunanistan ve Türkiye'den 80 kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmada kantitatif HDV RNA, HBsAg ve HBVDNA düzeylerinin histolojik ve biyokimyasal parametrelerle karşılaştırıldığında, HBsAg düzeyinin HDV viremi ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Biyokimyasal parametrelerin kronik HDV'de hastalığın evresi ve hepatik aktivite indeksi hakkında tam doğru bilgi vermediği, delta hepatiti hastalarını değerlendirmede KC biyopsisi en iyi yöntem olmaya devam ettiği bildirilmiştir [17].

Biz de kliniğimizde izlediğimiz kronik delta hepatiti olgularının takibinde; HDV RNA testi ile birlikte anti-delta antikoru, karaciğer transaminaz düzeyleri, karaciğer biopsisi ile histolojik aktivite takibi, HBsAg ve HBV DNA testlerini kullanmaktayız. HBsAg serokonversiyonu sağladığımız kronik delta hepatitli hastaların takibinde HBV DNA, HDV RNA düzeyleri ile korele

HBsAg klirensinin gerçekleştiğini saptadık.

Genellikle HDV dominant virüsdür. Nükleosid analoglarının HDV üzerine etkisi yoktur. Ancak HBV dominant virüs haline geldiğinde nükleosid analogları ile tedavi gerekebilir [18]. HIDIT-2 çalışmasında 96 hafta pegile interferon alfa 2a ve plasebo (n:61) ile pegile interferon alfa 2a ve tenofovir (n:59) tedavisi verilen grup 5 yıl boyunca izlenmiştir. IFN'nun tenofovir ile kombinasyon tedavisinin, monoterapiye göre belirgin bir yarar sağlamadığı ancak karaciğer sirozu olanlarda olmayanlara göre 2 kat yüksek HDV RNA yanıtı alındığı (120. hf) bildirilmiştir. HBs Ag düzeylerindeki düşüş ise her iki tedavi kolunda benzer iken HBsAg kaybı; kombinasyon grubunda %6,7, monoterapi kolunda %4,9 olarak bulunmuş, hastaların 1/3'ünden fazlasında tedavi sonrası relaps geliştiği bildirilmiştir (120.hf) [12]. Tenofovir ile kombinasyon tedavisi HBV DNA düzeyi düşük olan hastalarda belirgin fayda sağlamazken, HIDIT 1 çalışmasındaki 48 haftalık pegile interferon tedavisi ile karşılaştırıldığında HDV RNA düzeyindeki azalmada 96 haftalık tedavinin belirgin yararı görülmemiştir [12,19]. Farci ve ark. [20]'nın yaptığı çalışmada da ikinci kez interferon tedavisi alanlarda, bir kez alanlara göre tedavi yanıtının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 8 hastaya 48 hafta Peg-IFN α 2a, iki hastaya 96 hafta Peg-IFN α 2a tedavisi verilmişti. Ayrıca çalışmamızda HBV DNA düzeyi yüksek saptanan kronik Delta hepatitli olguların tedavisinde Peg-IFN ile birlikte tenofovir tedavisi verilmiş ve tedavi sonunda üç hastada HBsAg negatifliği ve anti HBs pozitifliği elde edilmiştir. Ancak HBsAg negatifliği sağlansa bile hepatositler içerisinde bulunan cccDNA nedeniyle relaps görülebileceği unutulmamalıdır [21]. Kronik delta hepatiti olgularının tedavisinde optimal süre ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde temel parametreler net değildir. Bu nedenle tedavi etkinliğini değerlendirmede ve tedavi süresini belirlemede virolojik yanıtı dayalı olarak tedavi yapılması ve yeni belirteçlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca HDV üzerine etki eden prenilasyon inhibitörleri, hem HBV hem de HDV tedavisinde hepatosit giriş inhibitörleri, HBsAg salınım inhibitörleri ve HBV aşısının daha fazla kullanılması sayesinde gelecekte kronik delta hepatiti tedavisi umut verici olabilir. [4, 22, 23].

Sonuç olarak; kronik delta hepatitinde etkili ve zamanında tedavi, karaciğer yetmezliğine bağlı komplikasyonların önlenmesi ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.



Kaynaklar

1. Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5: 021576.
2. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol off. J Turk Soc Gastroenterol* 2006; 17: 25–34.
3. Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, et al. A Nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. 61st Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis Liver Meet 2010. *Hepatology* 2010; 52: 697.
4. Yurdaydin C, Idilman R. Therapy of delta hepatitis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5: 10.
5. Chen GY, Su TH, Kao JH. Successful treatment of chronic hepatitis B and D with pegylated-interferon plus entecavir. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 2015; 114: 1140–41.
6. Celen MK, Ayaz C, Hosoglu S, Geyik MF, Ulug M. Anti-hepatitis delta virus seroprevalence and risk factors in patients with hepatitis B in Southeast Turkey. *Saudi Med J* 2006; 27: 617–20.
7. Mistik R. Hepatit D Virüs ve Enfeksiyonları. *Turk Klin J Infect Dis Spec Top.* 2013; 6: 69–74.
8. Nouredin M, Gish R. Hepatitis delta: epidemiology, Diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr Gastroenterol Rep [Internet].* 2014 [cited 2017 Jan 25]; 16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3918112/>
9. Karaca C, Soyer OM, Baran B, et al. Efficacy of pegylated interferon- α treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther* 2013; 18: 561–66.
10. Brichler S, Le Gal F, Neri-Pinto F et al. Serological and molecular diagnosis of hepatitis delta virus infection: results of a French national quality control study. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 1694–97.
11. Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PLoS One* 2014; 9: 92062.
12. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, et al. O4 prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated-interferon- α -2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the HIDIT-2 study. *J Hepatol* 2014; 60: 2–3.
13. Kao CN, Su TH, Kao JH. Letter: HBsAg kinetics-guided interferon therapy for chronic hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 480–81.
14. Mansour W, Ducancelle A, Le Gal F, et al. Resolution of chronic hepatitis Delta after 1 year of combined therapy with pegylated interferon, tenofovir and emtricitabine. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2010; 47: 97–99.
15. Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Halfon P. Optimized HBsAg titer monitoring improves interferon therapy in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol* 2013; 58: 1258–59.
16. Heller T, Rotman Y, Koh C, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 93–104.
17. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2010 ; 30: 430–37.
18. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2011; 31: 7–21.
19. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos G, et al. 72 week data of the HIDIT-1 trial: a multicenter randomised study comparing peginterferon α -2a plus adefovir vs. peginterferon α -2a plus placebo vs. adefovir in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2007; 46: 4.
20. Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2007; 14: 58–63.
21. Guo JT, Guo H. Metabolism and function of hepatitis B virus cccDNA: Implications for the development of cccDNA-targeting antiviral therapeutics. *Antiviral Res* 2015; 122: 91–100.
22. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet Lond Engl* 2011; 378: 73–85.
23. Bahcecioglu IH, Sahin A. Treatment of delta hepatitis: today and in the future - a review. *Infect Dis Lond Engl* 2017; 16: 1–10.

■ Derleme

Ağız kanserleri ve diş hekimlerinin rolü

Oral cancers and the role of dentists

Hamed Devenci* , Dilek Aynur Uğar Çankal 

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara/ Türkiye

ÖZ

Kanser, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de en önemli toplumsal sağlık problemlerinden biridir. Ağız ve yutak kanserleri, dünyada en sık izlenen altıncı kanser türüdür. 50 yaş üzeri erkeklerde ağız kanseri görülme riski diğerlerine göre daha fazladır, ancak son 30 yılda dünya çapında baş ve boyun bölgesinde skuamöz hücreli karsinom teşhisi konan genç (45 yaş altında) hasta sayısında artış görülmektedir. Ağız ve yutak kanserlerinin tedavisinde ana seçenekler cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Tedavi amacıyla baş boyun bölgesine uygulanan radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu ve kemoterapi; ağız kuruluşundan hayatı tehdit eden enfeksiyonlara kadar değişen oral komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu derlemenin amacı ağız ve yutak kanseri ile ilgili bilgilerimizi güncellemek, kanser tedavilerinin ağız bölgesindeki etkisini ve kanser hastalarının tedavisinde diş hekimlerinin rolünün önemini değerlendirmektir.

Anahtar kelimeler: orofarengeal kanser; insidans; diş hekimleri

Abstract

Cancer is one of the social health problems in Turkey. Oral and pharyngeal cancer, grouped together, is the sixth most common cancer in the world. Most of the oral cancers occur in men aged 50 years and older; however, during last 3 decades, the number of patients worldwide is being diagnosed with head and neck squamous cell carcinoma at a younger age (<45 years old) to be encountered more frequently. Main treatment options for oral and oropharyngeal cancers are surgery, radiotherapy and chemotherapy. Head and neck radiation, chemotherapy, and blood and marrow transplantation can cause oral complications ranging from dry mouth to life-threatening infections. The aim of this review is to update our knowledge on oropharyngeal cancer, to evaluate the effects of cancer therapies on oral region and to emphasize the important role of dentists in diagnosis and treatment planning of cancer.

Keywords: oropharyngeal cancer; incidence; dentists

Sorumlu Yazar: : Hamed Devenci, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara/ Türkiye

E-posta: hamed.rad34@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7670-6323

Gönderim: 03.09.2018 Kabul:18.02.2019

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.456800



Ağız Kanserleri ve Diş Hekimlerinin Rolü

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research of Cancer) 2012 yılında dünyada, 14,1 milyon kişiye kanser tanısı koyulduğunu ve 8,2 milyon kişinin kanserden öldüğünü açıklamıştır [1]. Dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan kanser, günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biridir. Kanser vakalarındaki artışın aynı hızla devam etmesi halinde 2030 yılına kadar ölüm nedenleri arasında birinci sıraya yerleşeceği öngörülmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu'nun 2012 verileri değerlendirildiğinde, Türkiye'de bir yıl içinde yaklaşık 175.000 yeni kanser vakasının ortaya çıktığı görülmektedir. 2016 verilerine göre; 2002 yılında Türkiye'de kanserden ölümler tüm ölümlerin %12'sini oluşturmuştur, bu oran ciddi bir artış göstererek 2009'da %21'e çıkmıştır. Kanser vakalarındaki artışın benzer oranda devam etmesi durumunda 2030 yılına gelindiğinde 2008 verilerine göre yeni vaka sayısında %75 artış olması beklenmektedir [2].

Ağız Kanserleri Nedir

Ağız ve yutak kanserleri dünyada en sık izlenen altıncı kanserdir [3]. Ağız boşluğu kanserleri veya kısaca ağız kanserleri, ağız ve yutak kanserleri grubunda yer alan, ağızda başlayan kanserlerdir. Ağız boşluğu dudakları, dudak ve yanakların iç kısmını örten yanak mukozasını, dişleri, dişetlerini, dilin 2/3 ön kısmını, ağız tabanını ve sert damağı içerir. Yirmi yaş dişlerinin arkasında kalan bölge sıklıkla orofarinksin bir bölümü olarak düşünülmesine rağmen ağız boşluğuna dahil edilebilir. Ağız boşluğu ve orofarinks soluk alıp vermeye, konuşmaya, çiğnemeye ve yutmaya yardımcı olur [4].

Ağız boşluğu ve orofarinks boyunca bulunan küçük tükürük bezleri tükürük üreterek ağızımızı nemli tutar ve yiyecekleri yutmamıza yardım ederler [4]. Ağız boşluğu kanserleri tükürük bezleri dahil ağızın yumuşak ve sert dokularından köken alan çok çeşitli kanseri kapsamaktadır. Bunların %85-95'ini, mukozanın çok katlı yassı epitelinden kaynak alan tümörler (skuamöz hücreli karsinom) oluşturmaktadır. Bu tümörler ortaya çıktıkları bölgede yıkıma neden olarak büyüme ve yayılma özelliğine sahiptir [5]. Bu bölge kanserleri görülme sıklığına göre en çok dil, tonsiller ve orofarinks, dişetleri, ağız tabanı ve ağızın diğer bölümleri olmak üzere dudaklar, küçük tükürük bezleri, sert damak ve yanak mukozasında ortaya çıkmaktadır [4]. En sık karşılaşılan ağız içi kanserlerden biri olan dil kanserleri tüm ağız kanserlerinin %22-49'unu oluşturmaktadır. Dil kanserlerinin %75'i dilin ön 2/3'ünde görülürken, %25'i dilin arka 1/3'ünde görülmektedir [5].

Ağız kanseri her yaşta görülebilmektedir [6]. Ancak çeşitli

epidemiolojik derlemelerde 45 yaş altında ağız kanseri teşhisi konan hasta sayısında önemli artış olduğu belirtilmektedir [5,7]. Baş-boyun kanserlerinin görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır. Ağız kanserinin erkeklerde kadınlara oranla iki kat fazla görüldüğü bildirilmektedir. Tuncer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağız ve dudak kanserlerinin erkeklerde tüm kanserlerin %8,8'ini, kadınlarda görülen kanserlerin ise %4'ünü oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu durumun erkeklerin risk faktörlerine daha çok maruz kalmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir [8].

Risk Faktörleri

Ağız kanserlerine neden olan etkenlerin başında sigara kullanımı gelmektedir. Sigara veya pipo içmek ağız veya boğazın yanı sıra larinks, akciğerler, özefagus, böbrekler, mesane veya çeşitli diğer organlarda da kanser oluşturabilir. Pipo kullanımı özellikle piponun sapına temas eden dudak bölgesinde kanser gelişimi için önemli bir risk oluşturmaktadır. Ağız boşluğu veya orofaringeal bölge kanseri nedeniyle tedavi edilen sigara tiryakilerinin kanser tedavi edilmiş olsa bile sigarayı bırakmaları önemlidir. Sigara içmeye devam eden hastaların ağız, boğaz, larinks veya akciğerlerinde ikinci bir kanser gelişme riski yüksektir [4].

Ağız ve orofarinks kanserlerinin gelişmesi uzun yıllar sürdüğü için gençlerde sık rastlanmaz. İlk kanser tanısı konduğunda hastaların çoğu 55 yaş üzerindedir. Ancak günümüzde bu durum değişmekte, özellikle Human Papilloma Virüs (HPV)'e bağlı olarak gelişen kanserlerin daha genç yaşta ortaya çıktıkları gözlenmektedir [4]. Son 30 yılda dünya çapında baş ve boyun bölgesinde skuamöz hücreli karsinom teşhisi konan genç hasta (45 yaş altında) sayısında artış görülmektedir. Bu genç hastaların demografik bilgilerinin kanser vakalarına ait etiyolojik faktörlerden ve cinsiyet ile ilgili bildiklerimizden farklı olduğu bildirilmektedir. HPV ilişkili ağız ve yutak kanserleri daha çok sigara ve alkol kullanmayan, sosyo-ekonomik durumu iyi olan erkeklerde görülürken, dil kanseri genellikle genç beyaz kadınlarda görülmekte ve bu durumu etkileyen faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir [7,9].

Geçen birkaç dekatta, birçok ülkede tütün kullanımındaki azalmaya bağlı olarak, ağız boşluğu kanseri insidansında düşüş görülmüştür. Ancak Danimarka, Norveç, İsveç, Kanada, Hollanda, Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta 1980'den beri tütün kullanımındaki düşüğe rağmen yutak ve ağız boşluğu kanserlerinde artış gözlenmektedir. Bu durum HPV enfeksiyonunun bir risk faktörü olma ihtimali üzerine kurulan teorilerin ileri sürülmesine neden olmaktadır [9,10]. Diğer önemli etkenler arasında alkol kullanımı, enfeksiyon, kötü beslenme, ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalma, zayıf immün sistem ve bazı genetik sendromlar yer almaktadır

[4]. Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre alkol ve sigarayı bir arada kullananlarda, sadece alkol veya sadece sigara kullananlara göre ağız kanseri görülme riskinin 13 kat fazla olduğu bildirilmektedir [11].

Viral enfeksiyonların ağız kanserlerinin gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir. Human Papilloma Virüs (HPV)'ün yanısıra Epstein-Barr Virüs (EBV) ve Human Immunodeficiency Virüs (HIV) gibi enfektif etkenlerin ağız kanserlerinin gelişimi üzerindeki etkisi kanıtlanmıştır [12]. Oral kavitede HPV bulunması ağız kanseri gelişme riskini 3,7 kat arttırmaktadır [5]. Son yıllarda belli bazı HPV tiplerine etkili aşilar kullanılmaya başlanmıştır [13]. HPV 16/18 aşısı uygulandıktan 4 yıl sonra ağızdaki HPV 16/18 enfeksiyonuna karşı güçlü koruma sağlamakta, bu durum HPV ilişkili ağız ve yutak kanserlerinden korunmada bu aşının etkili olabileceğini düşündürmektedir [14].

Dünya Sağlık Örgütü tarafından açıklanan bir bildiri de gelişmekte olan ülkelerde ağız, yutak ve yemek borusu kanserlerinin yaklaşık %60'ının kısıtlı beslenme (taze meyve, sebze ve hayvan ürünleri) olanaklarına bağlı olarak geliştiği öngörülmüştür [15]. İtalya'da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre Akdeniz diyeti ile beslenen bireylerde ağız ve yutak kanserlerinin görülme riskinin azaldığı bildirilmiştir [16]. Amerikan Kanser Birliği, bitkisel ağırlıklı, sağlıklı bir diyetle beslenmeyi tavsiye etmektedir. Bu, her gün en az 2,5 porsiyon sebze ve meyve tüketimini içermektedir. Taze sebze ve meyve tüketiminin ağız kanseri gelişimini %30-50 oranında azalttığı bildirilmektedir. Sebze, turunçgil, balık ve bitkisel yağ tüketimi kansere karşı koruyucu diyetin önemli unsurlarıdır. Rafine edilmiş tahıl yerine tam tahıllı ekme ve makarna, işlenmiş et ve kırmızı et yerine balık ve kümes hayvanı ve baklagil tüketiminin de kanser riskini azaltabileceği bildirilmektedir [17]. Genel olarak sağlıklı diyetle beslenmek, vitamin eklenen sağlıksız bir diyetle beslenmekten çok daha yararlıdır [4]. Aşırı sıcak içeceklerle sürekli maruz kalmak da ağız kanseri riskini arttıran bir faktördür [18]. Güneş ışığı çoğu kişi için başlıca UV kaynağıdır. Dudak kanserleri güneş ışığına uzun süre maruz kalacak şekilde çalışan kişilerde daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır [4].

Ağız ve orofaringeal bölge kanserleri immün sistemi zayıf olan kişilerde daha yaygın görülmektedir. Doğumsal bazı hastalıklar, kazanılmış immün yetmezlik sendromu [Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)] ve bazı ilaçlar (organ transplantasyonundan sonra verilen ilaçlar gibi) immün sistemin zayıflamasına neden olabilir [4,12]. Bazı genlerdeki kalıtsal defektlerin neden olduğu, Fanconi anemisi ve diskeratozis kongenita gibi bazı genetik sendromları olan kişilerde ağız kanseri gelişimi açısından yüksek risk grubundadırlar [4]. Kötü ağız hijyeni ve travmanın da ağız kanserleri için lokal hazırlayıcı faktörler olduğu bilinmektedir [4,12].

Bulgu ve Belirtiler

Ağız ve orofaringeal bölge kanserlerinin muhtemel bulgu ve belirtileri [4]:

- Ağızda iyileşmeyen yara (en yaygın bulgu)
- Ağızda geçmeyen ağrı (çok yaygın bir başka bulgu)
- Yanakta bir kitle veya kalınlaşma
- Dişeti, dil, bademcik veya ağız mukozasında beyaz veya kırmızı bir alanın/lezyonun olması
- Boğazda acıma veya boğazda sürekli bir takılma hissi
- Çiğneme veya yutmada zorluk
- Çeneyi veya dili hareket ettirmekte zorluk
- Dilde veya ağızın diğer bir bölgesinde hissizlik
- Çenede protezin uyumunu bozan veya rahatsızlık oluşturan şişlik
- Dişlerin kaybı veya dişlerde veya çenede ağrı
- Ses değişiklikleri
- Boyunda bir şişlik veya kitle
- Kilo kaybı
- Nefeste sürekli kötü koku

Bu bulgu ve belirtilerin bazıları benign problemlere bağlı olarak veya diğer bölge kanserlerine bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Bu bulgulardan herhangi biri 2 haftadan daha uzun sürerse bir doktor veya diş hekimine başvurulması ve sebebin tespit edilerek tedavi edilmesi çok önemlidir [4].

Ağızda görülen neoplazmların çoğunluğu (yaklaşık %90) epitel yüzeyinden köken alan skuamöz hücreli karsinomalar olmakla birlikte daha az oranda (%3-%5) minör tükürük bezlerinden köken alan tümörler de görülmektedir. Ayrıca metastatik tümörlerin de ağız kavitesinde görüldüğü bildirilmiştir. Aşağıdaki tabloda temel olarak oral kavitede görülen kanserler gösterilmiştir (Tablo 1) [19].

Tablo 1. Oral kavitede görülen kanserlerin DSÖ tarafından yapılan sınıflandırması [19]

1.	Skuamöz hücreli karsinoma
2.	Verrüköz karsinoma
3.	Minör tükürük bezlerinin tümörleri
4.	Mukozal melanoma
5.	Kaposi Sarkoması
6.	Primer intraosseöz skuamöz hücreli karsinoma
7.	Osteosarkoma
8.	Nadir görülen malign tümörler
9.	Metastatik tümörler



Tanı ve Tedavi

Ağız kanserinin tanı ve tedavisindeki kayda değer gelişmelere rağmen hastaların yarısı yaşamlarını ilk beş yılda kaybetmektedirler. Ağız kanseri, 5 yıllık sağ kalım oranı en düşük 5 kanserden biridir. Erken tanı ve etkili tedavi ile sağ kalım oranı %70-90'lara çıkabilmektedir [20]. Hastalığın tek bir lenf noduna metastaz yapması durumunda hastanın 5 yıllık sağ kalım oranının %50 azaldığını gösteren yayınların olduğu bildirilmiştir [5].

Amerikan Kanser Topluluğu 20-39 yaş arasındaki erkek ve kadınların 3 yılda bir, 40 yaş ve üzeri kişilerin ise her yıl ağız kanseri açısından muayene olmalarını önermektedir [21]. Bu vakalarda erken tanı koyabilecek en etkili grup diş hekimleridir. Hastaların hekime başvurmakta gecikmemesi ve erken dönemde lezyonların ayırıcı tanısının hekimler tarafından titizlikle ve ivedilikle yapılması hayati öneme sahiptir ve yaşam kalitesini artırır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada ağız kavitesinin düzenli aralıklarla muayene edilmesinin oral kanserlere bağlı ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir [22]. Ancak hekimlerin lezyon ile ilgili teşhis koyamaması, analjezikler gibi farklı ilaçlar reçete etmesi, diş dolgusu veya diş çekimi gibi dental prosedürler uygulaması hastaların uzmana daha geç gitmesine, daha geç biyopsi alınmasına ve lezyonun tanısının daha geç konmasına sebep olacaktır [23]. Yellowitz ve ark. diş hekimlerinin ağız kanserleri konusundaki bilgi ve tutumlarını değerlendirmeye yönelik yaptıkları bir çalışmanın sonucunda; çalışmaya katılan hekimlerin çoğunun konuyla ilgili güncel ve doğru bilgilere sahip olduklarını belirtmelerine rağmen, ağız kanserinin risk faktörleri, belirtileri ve bulguları konularındaki bilgilerinin tutarlı olmadığını belirtmişlerdir [24]. Kanada'da yapılan bir çalışmanın sonucunda diş hekimlerinin, orofarengeal kanserlerin risk faktörleri ve teşhisinde kullanılan tanı yöntemleri konularında katılımcıların sadece yarısından daha azının yeterli bilgiye sahip oldukları görülmüştür [25]. Kuzey Almanya'da yapılan bir çalışmada diş hekimlerinin çoğunluğunun ağız kanserinin erken dönemde asemptomatik olduğunu bilmediği ortaya çıkmıştır [26]. Diş hekimlerinin oral kanser konusundaki bilgi düzeylerini değerlendiren başka birçok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalardan çıkan ortak sonuç; diş hekimlerinin kendilerini oral kanserle ilişkili risk faktörleri ve premalign lezyonlar konusunda yeterli görmelerine rağmen bilgi düzeyleri objektif olarak değerlendirildiğinde aslında yeterli bilgiye sahip olmadıklarıdır [27-31]. 2 haftadan daha uzun sürede iyileşmeyen, teşhis konmamış her türlü ülser ve kitle kanser şüphesi ile incelenmelidir. Hastalar düzenli olarak diş hekimi kontrolüne gitmeli ve ağızlarında bir lezyon

meydana geldiğinde lezyonun geçmesini beklemek yerine derhal bir hekime başvurmalıdır [4]. Yapılan bir çalışmada, ağız kanseri hastalarının %38'inde bulguların ilk ortaya çıkışı ile uzman hekimin ilk muayenesi arasında geçen ortalama sürenin 3 aydan fazla olduğu tespit edilmiştir [23].

Yukarıda bahsedilen, kanser şüphesi uyandıran bulgu ve belirtilere sahip olan hastalara hekime başvurduklarında şu muayene ve testlerin yapılması önerilmelidir [4]:

Muayene Yöntemleri ve Testler:

- Tıbbi hikaye ve fizik muayene
- Baş ve boyun muayenesi
- İndirekt faringoskopi ve laringoskopi
- Panendoskopi

-Biyopsi

-Görüntüleme Yöntemleri

- Göğüs filmi
- Bilgisayarlı tomografi
- Manyetik rezonans görüntüleme
- Pozitron emisyon tomografisi
- Baryum yutturmak
- Kan testleri

Bu yöntemler tümörün bulunduğu bölgeye ve safhasına bağlı olarak tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilir [4].

Ağız kanserlerinin tedavisi tümörün bulunduğu bölgeye, yayılma durumuna ve tümörün çeşidine bağlı olarak değişmektedir [4]. Tedavide ana seçenekler cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Bir tedavi planı belirlenirken hastanın genel sağlığı, kanserin tipi ve safhası, hastalığı tedavi etme olasılığı ve tedavinin konuşma, çiğneme ve yutma gibi önemli fonksiyonlar üzerindeki muhtemel etkileri değerlendirilmelidir. Radikal kanser cerrahisi tümörün ve boyun bölgesi metastazlarının tedavisine dayanır. Bu hastaların cerrahi yaklaşımlarında sıklıkla tümörle birlikte boyun lenf bezlerinin ve bunun yanında kas ve damar gibi yapıların çıkarılması gerekebilmektedir. Baş-boyun bölgesine yapılan radyoterapi ve kemoterapi ağız ve diş sağlığını önemli ölçüde etkilemektedir [4].

Ağız Sağlığının Önemi

Ağız boşluğu ve tükürük bezlerinin radyoterapi alanı içinde kaldığı durumlarda hastanın ağız sağlığı önemli ölçüde etkilenmektedir. Bu durumdan dolayı baş-boyun kanseri nedeniyle radyoterapi ve/veya kemoterapi görecektir hastaların tedaviye başlamadan önce ağız hijyenlerinin iyileştirilmesi ve dişlerle ilgili

problemlerinin giderilmesi gerekmektedir [6,32]. Prognozu iyi olmayan çürük dişlerin ve ileri derecede periodontitisli dişlerin radyoterapiye başlanmadan önce çekimlerinin yapılmış olması gerekmektedir. Radyoterapi sonrası sıkça rastlanan yan etkiler kserostomi ve trismusdur. İleri dönemlerde bu sorunlara bağlı olarak diş çürükleri gelişebilmektedir [6].

Baş boyun radyoterapisinin daha az rastlanan, ancak en zor baş edilen komplikasyonlarından birisi de osteoradyonekrozdur. Radyasyondan zarar gören kemiğe dişin kök ucu apsesi, periodontal hastalık veya cerrahi işlemler nedeniyle veya diş çekimi veya protez travması sonucu bakteri göçü olmakta ve enfeksiyon gelişmektedir. Bunlar arasında en sık karşılaşılan başlatıcı etken, radyoterapinin hemen öncesinde veya sonrasında yapılan diş çekimleridir [6]. Radyoterapi sonrası yapılan diş çekimlerinden sonra %2-18 oranında osteoradyonekroz geliştiği bildirilmektedir [33]. Bu nedenle diş çekiminden sonra mümkünse 3 hafta kadar beklendikten sonra radyoterapiye başlanmalıdır [34]. Radyoterapiden sonra diş çekimi yapmak için ise, 3-6 aylık bir süre beklenmesi tavsiye edilmektedir [35].

Akciğer, prostat ve meme kanserleri gibi kemiğe metastaz yapma özelliği olan kanserlerin tedavisinde bifosfonat grubu ilaçların yanı sıra, son zamanlarda antikör aracılı antirezorptif terapi [Anti-body Mediated Anti-resorptive Therapy (AMART)] ajanları da kullanılmaya başlanmıştır. Kanser vakalarındaki artışa bağlı olarak bu ilaçların daha çok kullanılması, hekimlerin çenelerde ortaya çıkan osteonekroz [Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ)] tablosu ile sıkça karşılaşmalarına neden olmaktadır. MRONJ, Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği tarafından, radyasyon tedavisi hikayesi olmayıp antirezorptif veya antianjiyogenik ilaç kullanan veya kullanmış olan hastaların mandibula veya maksillasında 8 haftadan uzun süren ekspoze kemik varlığı olarak tanımlanmıştır. Osteonekroz gelişme riski nedeni ile özellikle söz konusu ilaçları reçete eden tıp hekimlerinin ve diş hekimlerinin ilaçların kullanım alanları, etki mekanizmaları ve kullanımlarına bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonlar konusunda gerekli bilgi ve donanımına sahip olmalarını gerektirmektedir [36].

Kemoterapinin tipine, verilen ilaçların dozuna ve kullanıldıkları süreye bağlı olarak da bir takım yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkiler şunları içermektedir [4]:

- Saç dökülmesi
- Ağız yarası
- İştah kaybı
- Mide bulantısı ve kusma
- İshal
- Düşük kan sayımı

Kemoterapi kemik iliğinde kan üreten hücreleri etkileyebildiğinden düşük kan sayımına yol açmaktadır. Bu da, enfeksiyon riskini arttırmakta, ciltte kolaylıkla morluklar oluşmasına, kolay kanamaya ve halsizliğe yol açmaktadır [4].

Diş ve ağız bakımlarının radyoterapi ve kemoterapi öncesinde, tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında uzun yıllar düzenli şekilde devam etmesi gerekmektedir [4,6].

Korunma

Erken teşhis edilen neredeyse tüm ağız kanserlerinde hastalığın seyri iyidir [20]. Dünya Sağlık Örgütü oral kanserlerin %90'ından fazlasının potansiyel olarak önlenabilir nitelikte olduğunu bildirmesine rağmen, bu kanserin insidansı ve mortalite oranı gün geçtikçe artmaktadır [37]. Ağız kanserine zemin hazırladığı bilinen etkenlerin ortadan kaldırılması ile kansere yakalanma riskini azaltmak mümkün olabilir [4]. Ağız kanserlerinin erken evrede teşhis edilmesi ve tedavilerinin yapılması hastaların sağ kalım sürelerini uzatacak ve yaşam standartlarını yükseltecektir [20]. Özellikle diş hekimleri sigara ve/veya alkol kullanan, 40 yaş ve üstü bireyler başta olmak üzere tüm hastalarını her randevuda ağız kanseri açısından detaylı bir şekilde muayene etmeli, onları olası risk faktörleri hakkında bilgilendirmelidir [37]. Sağlıklı ve dengeli beslenmenin, kanserden koruyucu faktörlerden biri olduğu unutulmamalıdır [17]. Ayrıca, toplum ağız kanserleri konusunda bilgilendirilmeli ve toplumun farkındalığı artırılmalıdır [5].

Amerikan Milli Dental ve Kraniofasiyal Araştırma Enstitüsü'nün web sitesinde belirtildiği üzere insanların çoğu kanser tedavisinin mide bulantısı, saçların dökülmesi gibi yaygın yan etkilerini bilmelerine rağmen çoğu kişi kanser tedavisi gören hastaların üçte birinden fazlasında ağızla ilgili komplikasyonlar gelişebildiğinden haberdar değildirler. Bu problemler kanser tedavisini engelleyebilir ve hastanın yaşam kalitesini düşürebilir [38].

Baş boyun radyasyonu, kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu; ağız kuruluşundan hayatı tehdit eden enfeksiyonlara kadar değişen oral komplikasyonlara yol açabilir [38]. Bu komplikasyonlardan bazıları kanser tedavisi sırasında ortaya çıkıp tedavinin tamamlanmasıyla birlikte ortadan kalkarken bazı komplikasyonlar kalıcıdır. Örneğin baş boyun bölgesine radyasyon tedavisi uygulanması tükürük bezlerinde kalıcı hasar bırakabilir ve kişinin ürettiği tükürük miktarı dramatik olarak azalabilir [35]. Tükürük miktarının radyasyona bağlı azalması, kişilerde diş çürüğü gelişme riskini arttırmakta ve bu durum hayat boyu sürmektedir [6].



Tedaviye başlamadan önce diş hekiminin hastayı görmesi önemlidir. İlerisi düşünülerek yapılan tedaviler ağız sağlığını iyileştirecek (çürükler, periodontal sorunlar tedavi edilecek) ve tedavi sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilecek komplikasyonların oluşumunu engelleyecek veya en aza indirecektir. Bu komplikasyonlar enfeksiyon ve ağrının yanı sıra ağız açma, çiğneme ve yutma gibi fonksiyon değişikliklerini içerebilir [38].

Radyasyon tedavisinin uzun dönem etkileri; ağız kuruluğu, kronik veya tekrar eden fungal enfeksiyonlar, kserostomiya bağlı dental dekalsifikasyon ve çürük, kuruluğa bağlı iştah azlığı, tat alma bozukluğu, ağrı, trismus, mukozal ve dental hassasiyetten dolayı hijyen sağlanmasında güçlüğü içerir. Radyasyon tedavisi ayrıca kan akışındaki azalmadan dolayı kemik ve yumuşak doku nekrozu oluşma riskini artırır. Bu kendiliğinden oluşabileceği gibi diş çekimi gibi invaziv işlemlerden sonra oluşma riski yüksektir [39]. Çocuklarda uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin daimi diş gelişimi üzerine olumsuz etkileri vardır. Bu etkiler mikrodonti, hipodonti, taurodontizm, maloklüzyon, mine hipoplazisi, kök gelişiminin durması ve temporamandibular eklem bozuklukları şeklinde sıralanabilir [40].

Tedavi öncesi diş hekimlerinin tedavinin yan etkileri ve ağız sağlığı hakkında hastaya bilgi vermeleri önerilmektedir. Diş hekimlerinin tedavinin planlanması, uygulanması ve rehabilitasyon dönemi sürecinde tedavi ekibinin içinde olmaları önemlidir. Dental faktörler hayat kalitesini etkilemektedir. Dental ekip hastaların tümör kontrolüne odaklanmalarında, rehabilitasyon sürecinde ve hatta tedavi sırasında rahatlamaları açısından çok yardımcı olabilir [41].

Kaynaklar

1. World Health Organization IARC, Cancer Fact Sheets. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-29.pdf>. /2017
2. Keskinçilç B, Gültekin M, Karaca AS et al. Neden ulusal bir kanser programı? In: Türkiye Kanser Kontrol Programı, Keskinçilç B, Gültekin M, Karaca AS et al (eds) First ed. Ankara: Republic of Turkey, Ministry of Health; 2016: 18-19.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45: 309–16.
4. American Cancer Society. Cancer. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/about/what-is-oral-cavity-cancer.html>. /2017
5. Harris CM, Ghali GE. Oral Cancer: Etiology, Diagnosis, Classification and Staging. In: Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, Milaro MM, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD (eds). 3rd ed. Connecticut: People's Medical Publishing House; 2011; 677-692.
6. Wood ER. Malignant diseases of the jaws. In: Oral Radiology: Principles and interpretation. White SC, Pharoah MJ (eds). 6th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2009: 405-6.
7. Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2017; 82: 115–27.
8. Tuncer İ. Türkiye'de kanser sıklığı. Türkiye Bilimsel Ve Teknik Araştırma Kurumu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1994.
9. WHO. Head and neck cancer. Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/HeadNeck.pdf. 2017
10. Pullos AN, Castilho RM, Squarize CH. HPV infection of the head and neck region and its stem cells. *J Dent Res* 2015; 94: 1532–43.
11. Öztürk B, Coşkun U, Yaman E et al. Oral kavite kanserlerinde risk faktörleri, premalign lezyonlar ve kemoprevensiyon. *UHOD* 2009; 19: 117–26.
12. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: etiology and risk factors: a review. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: 458.
13. Cuzick J. Preventive therapy for cancer. *Lancet Oncol* 2017; 18: 472–82.
14. Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus [HPV] 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013; 8: 68329.
15. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7: 187–200.
16. Meurman JH. Infectious and dietary risk factors of oral cancer. *Oral Oncol* 2010; 46: 411–3.
17. Kushi LH, Doyle C, McCullough M et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 30–67.
18. Petersen PE. Oral cancer prevention and control—The approach of the World Health Organization. *Oral Oncol* 2009; 45: 454–60.
19. Soler M, Bosetti C, Franceschi S et al. Fiber intake and the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *Int J Cancer* 2001; 91: 283-7.
20. Jafari A, Najafi SH, Moradi F, Kharazifard MJ, Khami MR. Delay in the diagnosis and treatment of oral cancer. *J Dent* 2013; 14: 146.









21. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 27–43.
22. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet* 2005; 365: 1927-33.
23. Esmaelbeigi F, Harirchi I, Omranipour R, vand Rajabpour M. Factors affecting professional delay in diagnosis and treatment of oral cancer in Iran. *Arch Iran Med* 2014; 17: 253.
24. Yellowitz J, Horowitz AM, Goodman HS, Canto MT, Farooq NS. Knowledge, opinions and practices of general dentists regarding oral cancer: a pilot survey. *JADA* 1998; 129: 579-83.
25. Clovis JB, Horowitz AM, Poel DH. Oral and pharyngeal cancer: knowledge and opinions of dentists in British Columbia and Nova Scotia. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 415-20.
26. Hertrampf K, Wenz H-J, Koller M, Wiltfang J. Comparing dentists' and the public's awareness about oral cancer in a community-based study in Northern Germany. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: 28-32.
27. Seoane J, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles P, Esparza G, Dios P. Oral cancer: experiences and diagnostic abilities elicited by dentists in North-western Spain. *Oral Diseases* 2006; 12:487-92.
28. Leao J, Goes P, Sobrinho C, Porter S. Knowledge and clinical expertise regarding oral cancer among Brazilian dentists. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 436-9.
29. Erbaşar NG, Alpaslan C. Ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi konusunda Ankara'daki diş hekimlerinin farkındalığı. *Acta Oncologica Turcica* 2017; 50: 139-147.
30. Warnakulasuriya K, Johnson N. Dentists and oral cancer prevention in the UK: opinions, attitudes and practices to screening for mucosal lesions and to counselling patients on tobacco and alcohol use: baseline data from 1991. *Oral Diseases* 1999; 5: 10-4.
31. Yellowitz JA, Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS. Survey of us dentists'knowledge and opinions about oral pharyngeal cancer. *JADA* 2000; 131: 653-61.
32. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397–410.
33. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40: 229–43.
34. Hupp JR, Ellis E, Tucker MR (editors). Management of the patient undergoing radiotherapy or chemotherapy. In: *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. 5th ed., St. Louis: Mosby Elsevier; 2008: 368 .
35. Türker M, Yücetaş Ş (editors). Ağız, diş, çene hastalıkları ve cerrahisi. 3. baskı. Ankara: Özyurt Matbaacılık; 2004: 385.
36. Noury Rad Davaji H. Ankara'da hizmet veren diş hekimlerinin bifosfonat, denosumab ve benzer yan etkilere sahip ilaçları kullanan hastalara yaklaşımı. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara; 2017.
37. Tanyeri H, Ofluoğlu D, Karataşlı G, Yılmaz R. Oral kanserlerin erken teşhisinde diş hekimlerinin rolü: iki olgu nedeniyle. *J Istanbul Univ Fac Dent* 2008; 42: 11.
38. National Institute of Dental and Craniofacial Research. Available from: <https://www.nidcr.nih.gov/oralhealth/topics/cancertreatment./> 2017
39. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 585–90.
40. Kılınç G, Bulut G, Olgun N, et al. Kanser tedavisi gören çocuklarda tedavinin diş gelişimine olan geç yan etkileri (dört olgu dunumu). *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Dergisi* 2013; 23: 48-54.
41. National comprehensive cancer network .Understanding the Oral Complications From Cancer Treatment. Available from: https://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/treatment/oral_complications.aspx./ 2017

To cite this article: Çerçioğlu D, Karaköse S, Bal AZ, Kılıç EK, Alev M, Cesur S, Hatipoğlu ÇA, Kınıklı S. Moellerella wisconsensis'e bağlı olarak gelişen periton diyalizi ile ilişkili peritonit olgusu. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 1: 85-87.

■ Olgu Sunumu

Moellerella wisconsensis'e bağlı olarak gelişen periton diyalizi ile ilişkili peritonit olgusu

Peritonitis related to peritoneal dialysis due to Moellerella wisconsensis

Duygu Çerçioğlu¹ , Süleyman Karaköse² , Ayşe Zeynep Bal² , Esra Kaya Kılıç¹ , Mehtap Alev¹ , Salih Cesur^{1*} , Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹ , Sami Kınıklı¹ 

1Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

2Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara/Türkiye

ÖZ

Peritonit, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) yapılan hastalarda yaygın ve önemli bir komplikasyon olup, anlamlı oranda morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Gram negatif bakteriler, periton diyalizi ile ilişkili peritonitlerin %20-30'undan sorumlu etkenlerdir. Moellerella wisconsensis (M.wisconsensis), yakın zamanda izole edilmiş bir Enterobacteriaceae ailesi üyesidir. Bakterinin insanlardaki patojenitesi tam olarak bilinmemesine rağmen; birkaç olguda, diyare ve bazılarında sekonder bakteriyeminin eşlik ettiği akut kolesistit olguları raporlanmıştır. Bu çalışmada, M.wisconsensis'e bağlı olarak gelişen periton diyalizi ile ilişkili peritonit gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Moellerella wisconsensis; ayaktan sürekli periton diyalizi; peritonit

ABSTRACT

Peritonitis is one of the most common and important complications in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), that is associated with significant morbidity and mortality. Gram negative bacteria are the causative agents in % 20-30 of peritoneal dialysis related peritonitis case. Moellerella wisconsensis is a recently-identified member of the Enterobacteriaceae family. Although pathogenicity of M.wisconsensis remains unclear in humans, it is found associated with diarrhea and acute cholecystitis with or without secondary bacteremia only in a few cases. In this report, a case of peritoneal dialysis-related peritonitis caused by M. wisconsensis is presented.

Keywords: Moellerella wisconsensis; continuous ambulatory peritoneal dialysis; peritonitis

Sorumlu Yazar^a: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

Eposta: scesur89@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-4960-7375

Gönderim: 08.12.2017 Kabul: 08.01.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.363862

Giriş

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle SAPD uygulanan hastalarda Gram negatif basillere bağlı peritonit gelişimi oldukça nadirdir ve kötü prognoza sahiptir. Bazı hastalarda kateterin çekilmesiyle sonuçlanabilir. Bu hastalarda en sık peritonit etkenleri başta Staphylococcus epidermidis olmak üzere Gram pozitif bakteriler iken, daha az sıklıkla Gram negatif basiller de bu hastalarda peritonit etkeni olabilir [1-3]. Bu yazıda 33 yaşında SAPD uygulanan bir hastada Enterobacteriaceae ailesinde yer alan M.wisconsensis'e bağlı olarak gelişen peritonit sunulmuş ve literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu

Son dönem böbrek yetmezliği ile yedi yıldır SAPD uygulanan 33 yaşında erkek hasta, karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Anamnezinden iki yıl önce bir peritonit atağı geçirdiği öğrenildi. Periton diyalizi kateterinin delinmesi nedeniyle üç gün önce hastaya kateter değişimi yapılmıştı. Kateter değişimi yapıldığında hastada ishal şikayetinin olduğu, ancak en son başvurusunda ishalin olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede; ateşi: 37 °C, kan basıncı ve nabızı normaldi. Bağırsak sesleri normal, batında hassasiyet mevcuttu, kateter çıkış yerinde infeksiyon bulguları saptanmadı. Hastanın periton sıvısı bulanıktı, mikroskopik incelemesinde artmış lökosit sayısı tespit edildi (4920/mm³, 100% nötrofil), Gram boyamada mikroorganizma görülmedi.

Üç gün önce periton kateteri değişimi sırasında alınan kültürde Acinetobacter lwoffii (A.lwoffii) üremesi olduğu görüldü. A.lwoffii üremesi, kültürün alındığında hastada klinik bulguların olmaması ve periton sıvısında lökosit saptanmaması nedeniyle infeksiyon etkeni olmayacağı düşünülmeye rağmen, peritonit kliniğinin başlangıcında semptom ve klinik bulguların olmayabileceği, klinik bulguların sonradan ortaya çıkabileceği düşünülerek, hastaya ampirik olarak antibiyotik duyarlılık sonucuna göre intravenöz meropenem ve intraperitoneal gentamisin tedavisi başlandı. Tedavi altındayken karın ağrısı ve diyalizat sıvısında bulanıklaşma şikayeti oldu. Fizik muayenede batında hassasiyet mevcuttu. Hastadan tekrardan alınan periton sıvısının otomatize aerob kan kültür şişesine (Bactec, Becton-Dickinson, USA) ekilmesi sonucunda M.wisconsensis üremesi oldu. Gram negatif identifikasyon testlerinde; sitrat testi pozitif; indol, üre, H₂S, lizin ve ornitin dekarboksilaz testleri, Voges-Proskauer ve motilite testlerinin negatif idi, bu özellikleri ile E.coli'den ayrımı yapıldı. Bakterinin kesin identifikasyonu Phoenix 100 (Becton Dickinson, Maryland, ABD) otomatize kültür ve antibiyotik duyarlılık sistemi ile yapıldı. Aynı otomatize sistemle antibiyotik duyarlılıkları EUCAS T önerilerine göre değerlendirildiğinde; etkenin meropenem ve gentamisine duyarlı olduğu rapor edildi. Peritonit geliştiğinde alınan kültürde

yalnız M.wisconsensis üremesi olduğundan mikst infeksiyon düşünülmüdü. Antibiyotik duyarlılık sonucuna göre meropenem ve gentamisin kombinasyonu ile tedaviye devam edildi, monoterapiye geçilmedi. Tedavinin üçüncü gününde periton sıvısında lökosit saptanmadı, semptom ve klinik bulguları düzeldi. Hastanın PD kateteri değiştirilmedi ve antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlandı. Hastanın üç aylık izleminde relaps ve rekürrens görülmedi.

Tartışma

Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında görülen peritonitler önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hasta grubunda görülen peritonitlerde en sık etken S.epidermidis iken, peritonitlerin %20-30'undan ise Gram negatif basiller sorumludur [1-3].

M. wisconsensis, Enterobacteriaceae ailesinin genel özelliklerini taşıyan gram negatif, fakültatif anaerob bir basildir. Bakteri ilk kez 1984 yılında Hickman-Brenner ve arkadaşları tarafından ishalleri hastaların dışkı örneğinden tanımlanmıştır [4]. Otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sistemleri (VITEK-2, Phoenix 100 vb.) ile bu bakteri tür düzeyinde tanımlanabilmektedir [4,5]. Bunun dışında MALDI-TOF kütle spektrometre yöntemiyle de etkenin tür düzeyinde tanımlanabildiği bildirilmiştir [6]. Olgumuz da Phoenix 100 otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sistemi ile tanımlandı ve antibiyotik duyarlılığı da aynı sistemle belirlendi. Sunduğumuz olgu İngilizce literatür tarandığı kadarıyla, M.wisconsensis'e bağlı olarak gelişen ilk sürekli ayaktan periton diyalizi ile ilişkili peritonit olgusudur. Olgumuzda bakterinin tanımlanması Phoenix 100 otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sistemi (Phoenix 100, ABD) ile yapılmıştır. M.wisconsensis diyare ile ilişkilendirilmiş nadir bir enfeksiyon etkenidir. Hastamızda gaita kültürü yapılmamış olmakla birlikte; periton diyalizi kateteri değişimi esnasında ishalinin bulunması etkenin periton diyalizi uygulanırken el hijyenine dikkat etmemesi sonucunda periton diyalizi kateterine bulaşarak infeksiyon gelişimine neden olmuş olabileceğini düşündürmektedir. M.wisconsensis'e bağlı olarak gelişen gastroenterit, kolesistit, kateterle ilişkili bakteriyemi, yara infeksiyonu, sekonder peritonit olguları bildirilmiştir [4-8].

M.wisconsensis ilk olarak Hickman-Brenner tarafından sekiz olgunun dışkı örneğinden izole edilmiş; olguların 5'inde gastroenterit veya ishal saptanmasına rağmen bu bakterinin enterik patojen olduğu kesin olarak gösterilememiştir [4,5].

Seyman ve ark. [5] kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize giren 53 yaşında bir kadın hastada M.wisconsensis'e bağlı kateter infeksiyonu ile ilişkili primer bakteriyemi bildirmişlerdir. Olguda bakteriyemiye neden olabilecek infeksiyöz endokardit veya abdominopelvik infeksiyon odağı saptanmamıştır.

Aller ve ark.[7] akut kolesistitli hastaların kan kültürlerinden *M.wisconsensis*'i izole etmişlerdir. Cardentey ve ark. [8] ise *M.wisconsensis*'e bağlı ilk bakteriyemi olgusunu bildirmişlerdir. Ülkemizden *M.wisconsensis* genellikle gram negatif bakterilere etkili olan antibiyotiklere duyarlıdır. Beta-laktam antibiyotiklere (oksasilin ve penisilin G dışındaki), fluorokinolonlar, doksisisiklin, aminoglikozidler, kloramfenikol ve nitrofurantoine duyarlı iken tüm suşlar makrolidler, linkozamidler, streptograminler, glikopeptidler, fusidik asit, linezolid, rifampisin ve kolistine dirençlidir [6,8]. Sunduğumuz olguda periton sıvısı kültüründen izole edilen *M.wisconsensis* suşu antibiyogram sonucuna göre meropenem ve gentamisine duyarlı olduğundan ikili antibiyotik tedavisi uygulandı.Tedavinin üçüncü gününde klinik bulguları düzelen, periton sıvısında lökosit saptanmayan hastanın periton diyaliz kateteri çekilmeden antimikrobiyal tedavisi 14güne tamamlandı ve tamamen iyileşti. Seyman ve ark.[5] sunduğu *M.wisconsensis*'e bağlı kateter infeksiyonu ile ilişkili primer bakteriyemi olgusunda 14 gün sefepim tedavisi ve kateter çekildikten sonra olgu iyileşmiştir. Sonuç olarak, sunduğumuz olguda olduğu gibi *M.wisconsensis* gibi nadir görülen Gram negatif basillerin de sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında peritonite neden olabileceği akılda tutulmalı ve tanıya yönelik mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.




Kaynaklar

1. Shin JH, Kim SH, Jeong HS, et al. Identification of coagulase-negative staphylococci isolated from continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid using 16S ribosomal RNA, tuf, and SodA gene sequencing. *Perit Dial Int* 2011 ; 31: 340-46.
2. Szeto CC, Chow KM. Gram-negative peritonitis-the Achilles heel of peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 2007; 27 : 267-71.
3. Suzuki K, Horigome I, Shishido Y, Chiba S, Miyazaki M . Peritoneal dialysis- associated peritonitis caused by gram-negative bacteria: characteristics similar to spontaneous bacterial peritonitis ?. *Adv Perit Dial* 1999; 15:197-200.
4. Hickman-Brenner FW, Huntley-Carter GP, Saitoh Y, Steigerwalt AG, Farmer JJ, Brenner DJ. *Moellerella wisconsensis*, a new genus and species of Enterobacteriaceae found in human stool specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 1984; 19.4 : 460-63.
5. Seyman D, Özen NS, Berk H, Kızılateş F, Günay V, Öztoprak N. First case of primary bacteremia caused by *Moellerella wisconsensis*: a case report and literature review. *Klinik Dergisi* 2013; 26: 119-21.
6. A.G. Leroy, D. Malandain, É. Duchalais, G. Meurette, S. Corvec. Accurate MALDI-TOF mass spectrometry identification of a colistin-resistant *Moellerella wisconsensis* strain. *Med Mal Infect* 2016; 46: 233-35.
7. Aller AI, Castro C, Medina MJ et al. Isolation of *Moellerella wisconsensis* from blood culture from a patient with acute cholecystitis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1193-94.
8. Cardentey-Reyes A, Jacobs F, Struelens MJ, Rodriguez-Villalobos H. First case of bacteremia caused by *Moellerella wisconsensis*: case report and a review of the literature. *Infection* 2009; 37: 544-46.

■ Olgu Sunumu

Persistan sol süperiyor vena kava: olgu sunumu

Persistent left superior vena cava: case report

Hatice Kaplanoğlu^{1*} , Osman Beton² , Baki Hekimoğlu¹ 

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

² Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Sivas/Turkey

ÖZ

Persistan sol süperiyor vena kava nadir fakat önemli bir vasküler anomalidir. Sol süperiyor kardinal venin regrese olmayıp innominate vene uzanması ile oluşur. Sıklıkla izole olarak görülür. Fakat atriyal septal defekt, bikuspit aortik kapak, aort koarktasyonu, koroner sinüs anomalileri veya kortriatrium gibi diğer kardiyovasküler anomalilerle ilişkili olabilir. Nefes darlığı ve atipik göğüs ağrısı şikayeti ile bize başvuran, ekokardiyografide sol persistan superior vena kava (PSSVK) olduğu saptanan olguya, ajite salin kontrast ekokardiyografi yapıldı ve PSSVK anomalisi doğrulandı. İlave anomali yönünden ileri tetkik amaçlı koroner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi incelemesi yapıldı. PSSVK'nın sol atriuma açıldığı ve koroner sinüsün patent olduğu izlendi. Olguyu literatür ve radyolojik görüntüler ışığında sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: persistan süperiyor vena kava; ekokardiyografi; bilgisayarlı tomografi

ABSTRACT

Persistent left superior vena cava is a rare but important vascular abnormality. It occurs when the left superior cardinal vein does not regress and reaches innominate vein. It often present as an isolated condition. However, it might be associated to cardiovascular anomalies such as atrial septal defect, bicuspid aortic valve, aortic coarctation, coronary sinus anomalies or cor triatrium. A patient presenting with shortness of breath and atypical chest pain had been diagnosed with left persistent superior vena cava (LPSVC) on echocardiography. Agitated saline contrast echocardiography was performed and the LPSVC confirmed. Coronary CT angiography was performed in order to check for additional anomalies. It was seen that the LPSVC opens to the left atrium and the coronary sinus was patent. We aimed to present this case in the light of literature and radiological images.

Keywords: persistent superior vena cava; echocardiography; computed tomography

Sorumlu Yazar *: Hatice Kaplanoğlu, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara/Türkiye

E-posta: hatice.altinkaynak@yahoo.com.tr

ORCID: 0000-0003-1874-8167

Gönderim: 19.12.2017 Kabul: 26.02.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.368713

Giriş

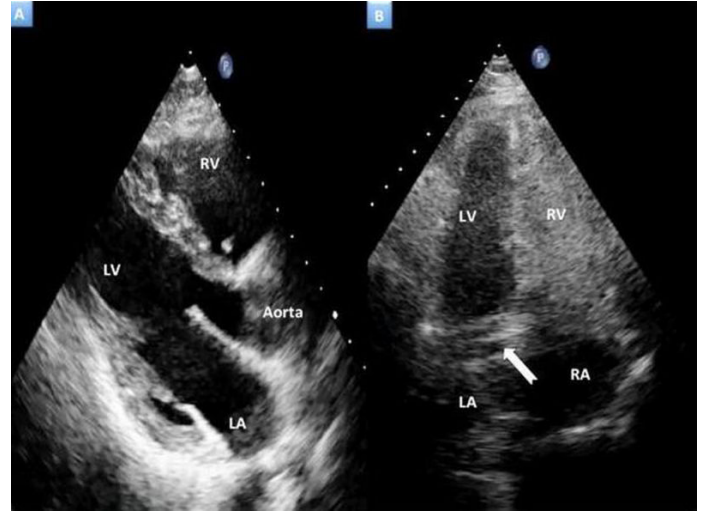
Persistan sol süperiyör vena kava torasik venöz sistemin en sık karşılaşılan konjenital malformasyonudur. Genel populasyonun %0,3-0,5'ini etkiler. Asemptomatik olup başka nedenlerle yapılan kardiyovasküler incelemeler esnasında tesadüfen saptanır [1]. İzole PSSVK' sı bulunan hastaların yaklaşık yarısında atriyal septal defekt, Fallot tetralojisi veya endokardial yağ yastıkçığı defekti gibi diğer kardiyak malformasyonlar vardır [2]. PSSVK' nın izlendiği, sol atriuma açıldığı ve koroner sinüsün patent olduğu olguyu görüntüleme bulguları eşliğinde ve literatür ışığında sunmayı amaçladık.

Olgu

Kırk beş yaşında bayan hasta atipik göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile kardiyoloji polikliniğine başvurdu. Olgunun özgeçmişinde ve soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Fizik muayenesi doğaldı. Elektrokardiyografisi sinüs ritmindeydi (Resim 1). Ekokardiyografide: kalp boşlukları doğaldı, sistolik fonksiyonlar normaldi ve koroner sinüsün dilate olduğu görüldü. Hastaya ajite salin ile sol antekubital ven kullanılarak kontrast eko yapıldı. Yapılan kontrastlı çalışmada önce sağ atrium bazali ile beraber sağ ventrikül kontrastlandı, sonra sağ atriyumun geri kalan bölgeleri kontrastlandı (Resim 2). İlk verilen kontrast kaybolduktan sonra bu sefer sağ koldan intravenöz kontrast verildi. Burada ilk olarak sağ atriyum daha sonrada sağ ventrikül kontrast madde ile doldu. Koroner sinüsün ise kontrast madde ile dolmadığı görüldü. Bu yöntem ile PSSVK tanısı konuldu. İlave anomali yönünden ileri tetkik amaçlı yapılan koroner BT anjiyografide: PSSVK görüntülendi ve sol atriuma açıldığı görüldü (Resim 3). Ayrıca koroner sinüsün patent olduğu izlendi. Koroner BT anjiyografisi normal olan hastada atipik göğüs ağrısı nedeni olarak gastroözofageal reflü saptandı. Gastroözofageal reflü yönünden verilen uygun medikal tedavi ile şikayetleri geriledi. Kardiyolojik açıdan 6-12 ay aralıklarla şant takibi yapılması amacıyla kontrollere gelmesi önerildi.



Resim 1. Hastanın normal sinüs ritmindeki elektrokardiyografisi



Resim 2. B mod transtorasik ekokardiyografide parasternal uzun aks görüntüsünde normal kalp boşluk boyutları izlenmekte, Sol antekübital venden ajite salin ile yapılan kontrast çalışmada apikal 4 boşluk pencereden ajite salinin persistan sol superior vena kava ve koroner sinus yolu ile sağ ventrikülün sağ atriumdan daha önce kontrastlandığı izlenmektedir. (RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül, RA: Sağ atriyum, LA: Sol atriyum, Ok: Koroner sinüs)



Resim 3. Koroner BT anjiyografide görüntüsü. Sol atriuma açılan PSSVK

Tartışma

Persistan sol süperiyör vena kava nadir fakat önemli bir konjenital anomalidir [1]. PSSVK ile SSVK' nın yokluğu oldukça nadir bir venöz malformasyondur. Genellikle SSVK ile ilişkili olup dilate koroner sinüs aracılığıyla sağ atriuma drene olur. Eğer gelişimin durması daha erken dönemlerde ortaya çıkarsa koroner sinüs oluşmaz ve PSSVK sol atriuma drene olur [2,3]. İster izole ister SSVK ile ilişkili olsun bu venöz anomali herhangi bir hemodinamik bozukluğa neden olmaz ve genellikle insidental olarak bulunur

[2,3]. Bununla birlikte PSSVK santral venöz giriş esnasında (koroner sinüs kateterizasyonu snasında hipotansiyon, angina, kalp perforasyonu, tamponad veya arrestle sonuçlanabilir), pacemaker implantasyonunda (elektrodun tortioze seyrinden dolayı elektrodu normal pozisyonuna fikse etmek ve stabilizasyonunu sağlamak zor olabilir), kardiyopulmoner bypass (izole PSSVK retrograd kardiyopleji kullanımını bozar) sırasında problemlere neden olabilir [4].

Hastaların %10'unda, PSSVK sol atriuma direkt olarak veya unroofed koroner sinüs yoluyla drene olabilir. Bu sağdan sola şanta neden olabilir ve paradoksal emboli riskini artırabilir [2]. Konjenital kalp hastalıklarına yüksek insidansla eşlik etmektedir (ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, endokardiyal yağ yastıkçığı defekti, Fallot tetralojisi gibi.) [5]. PSSVK varlığında, EKG sıklıkla anormal P-wave axis, normal veya kısalmış PR intervali gösterir. PA akciğer grafisinde aort topuzu komşuluğunda veya sol üst mediastende kresentrik şekilli PSSVK gölgesi görülebilir [6].

İki boyutlu B-mode TTE'de (transözofageal ekokardiyografi) görülen karakteristik bulgu, parasternal uzun aks görüntüde dilate koroner sinüstür. Koroner sinüsün normal çapı 1 cm'den küçüktür. İzole PSSVK olgularında, ciddi şekilde artmış olan akım koroner sinüsün dev gibi görünmesine neden olur [6]. Ekokardiyografik değerlendirmede ikinci aşama ajite salinle kontrast uygulamasıdır. Normal bireylerde, sağ veya sol antekubital vende ajite salin uygulaması, sağ atriumun opasifikasyonuna neden olur. İzole PSSVK, sunulan olguda olduğu gibi, sağ veya sol koldan kontrast verilmesi koroner sinüsün opasifiye olmasına neden olur. Eger unroofed koroner sinus ile ilişkili ise, her iki koldan da kontrast verilmesi sol atriumun opasifikasyonuna neden olur. SSVK, PSSVK'ya eşlik ediyorsa, sol koldan verilen kontrast ilk olarak koroner sinüste görülürken, sağ koldan verilen kontrast ilk olarak sağ atriumda görülür [6].

TEE ile anormal PSSVK ve SSVK yokluğu çok iyi bir şekilde gösterilebilir. Orta-özofageal görüntüde, PSSVK sol atrial apendiksin ve sol süperiyör pulmoner venin yanında görülür. Bikaval görüntüde; SSVK'nın yokluğu görüntülenebilir. BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) direkt venöz anatomiyi göstererek tanıyı doğrular [6].

PSSVK, sol atriuma drene oluyorsa ve büyük sağdan-sola şanta neden oluyorsa, cerrahi düzeltme yapılmalıdır. Bizim vakamızda PSSVK koroner sinüse drene oluyordu. Altı aylık aralıklarla şant takibi yapılması için kontrollere gelmesi önerildi.

Sonuç olarak; ekokardiyografide veya kardiyak BT anjiyografide dilate koroner sinüs görüldüğünde PSSVK varlığı mutlaka akla getirilmelidir. Tanı salin kontrast ekokardiyografi ile doğrulanmalıdır. Klinisyenler ve radyologlar olası komplikasyonlardan kaçınmak için PSSVK'nın varlığının ve varyasyonlarının farkında olmalıdır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Danielpour PJ, Aalberg JK, El-Ramey M, Sivina M, Wodnicki H. Persistent left superior vena cava: an incidental finding during central venous catheterization: a case report. *Vasc Endovascular Surg* 2005; 39:109–11.
2. Shyamkumar NK, Brown R. Double superior vena cava with a persistent left superior vena cava: an incidental finding during peripherally inserted central catheter placement. *Australas Radiol* 2007; 51: 257–9.
3. Heye T, Wengenroth M, Schipp A, Johannes Dengler T, Grenacher L, Werner Kauffmann G. Persistent left superior vena cava with absent right superior vena cava: morphological CT features and clinical implications. *Int J Cardiol* 2007; 116: 103–5.
4. Birnie D, Tang AS: Permanent pacing from a left ventricular vein in a patient with persistent left and absent right superior vena cava. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 2135–37.
5. Postema PG, Rammeloo LA, van Litsenburg R, Rothuis EG, Hruğa J. Left superior vena cava in pediatric cardiology associated with extracardiac anomalies. *Int J Cardiol* 2008; 123: 302–6.
6. Uçar O, Paşaoğlu L, Çiçekçioğlu H, Vural M, Kocaoğlu I, Aydoğdu S. Persistent left superior vena cava with absent right superior vena cava: a case report and review of the literature. *Cardiovasc J Afr* 2010; 1: 164-66.

■ Olgu Sunumu

Kırılmış pankreatik stentin balon kateter ile çıkarılması; pankreatik stent komplikasyonu

Removal of broken pancreatic stent balloon catheter; the pancreatic stent complication

Sami Çifçi¹ , Hüseyin Ataseven² 

¹Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul/Türkiye.

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Kliniği, Konya/Türkiye.

ÖZ

Kronik pankreatitte ağrı palyasyonu amacı ile pankreatik kanala stent yerleştirilmesi uygulanan bir yöntemdir. Özellikle dilate pankreatik kanalı ve taşı bulunan hastalarda yeterli drenajı sağlamak amacı ile takılmak istenen stentlerde migrasyon veya kırılma nadirde olsa rastlanılabilen durumlardır. Bu gibi durumlarda endoskopik tedavi yöntemleri ilk planda kullanılmakla beraber başarısızlık durumlarında ciddi sorunlar ile karşılaşılabilir. Biz burada ağrı palyasyonu amacı ile pankreatik kanala taktığımız ve lümen içerisinde kırılmış olan stentin balon kateter ile çıkartıldığı bir vakayı sunduk.

Anahtar kelimeler: karın ağrısı; pankreatit; stent.

ABSTRACT

Pancreatic duct stent placement is a procedure which is performed in chronic pancreatitis in order to palliation of pain. In patients with dilate pancreatic ducts and stones, migrations or fractures of the stents may rarely occur. In such cases endoscopic methods can be used as first plan treatment. However, in case of failure serious problems can be confront.

Here, we presented a case in which stent was inserted into pancreatic canal. The stent was broken in the lumen and then removed with a balloon catheter.

Keywords: abdominal pain; pancreatitis; stents

Sorumlu Yazar^a: Sami Çifçi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul/Türkiye.

E-posta: samicifci@gmail.com

ORCID: 0000000185158760

Gönderim: 04.01.2018 Kabul: 26.04.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.375011

Giriş

Kronik pankreatitin iki majör klinik prezentasyonu ağrı ve pankreatik yetmezliktir fakat abdominal ağrı baskın özelliğindedir. Ağrı kronik pankreatitli vakalarda farklı seyirlerde olabilir. Alkole bağlı kronik pankreatitli 207 hastanın katıldığı bir araştırmada, iki tip ağrı paterninden bahsedilmiştir. Birinci tip ağrı daha çok 10 günden daha kısa süren ve ayaktan tedavi ile düzelebilen ve yıl içerisinde sık tekrarlamayan, ikinci tip ağrı olarak ise sık tekrarlayan ve uzamış bir süreye sahip hastane yatışı gerektiren bir ağrı paterninden bahsedilmektedir [1]. Bazı kronik pankreatitli vakalarda ise ağrı olmayabilir, ekzokrin ve endokrin olarak kronik pankreatit olduğu kanıtlanan bir seride yaklaşık %20 oranında abdominal ağrı bulgusunun olmadığı görülmüştür [2].

Endoskopik tedavi yöntemleri özellikle obstrükte ana pankreatik kanal veya oddi sfinkter disfonksiyonu bulunan hastalarda ağrıyı azaltmak için kullanılan yöntemlerdir. Taş ve yapışıklığa bağlı darlığı bulunan kronik pankreatitli yaklaşık 1018 hastanın alındığı çok merkezli bir çalışmada çeşitli endoskopik yöntemler kullanılmış ve işlem yapılan hastaların büyük çoğunluğunda ağrıda belirgin rahatlamanın olduğu görülmüştür. Dekompresyon prosedürleri genel olarak dilate ana pankreatik kanalı bulunan kronik pankreatitli hastalarda refrakter ağrı tedavisi için önerilmekle birlikte cerrahi tedavi öncesi önemli bir seçenek olarak görülmektedir [3,4].

Biz burada kronik pankreatiti bulunan ve ağrı palyasyonu amacı ile pankreatik kanala takılmış olan bir stentin kırılması sonucu oluşan bir komplikasyonu sunduk.

Olgu

Tip-2 diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve kronik pankreatit tanıları mevcut olan 64 yaşında kadın hasta, son zamanlarda karın ağrısı şikayetinin artması üzerine kliniğimize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde amilaz: 129 U/L, lipaz: 348 U/L olması üzerine pankreatit alevlenmesi düşünülerek yatışı yapıldı. Endoskopik Ultrasonografik incelmesinde; Pankreas parankimi özellikle baş kısmında olmak üzere gövde ve kuyrukta da heterojen olup yer yer bal peteği görünümü mevcut idi. Parankim içerisinde 6-7 mm lik birkaç adet kalsifikasyon mevcut idi. Pankreatik kanal pankreas boyunca dilate ve tortioze görünümde idi, içerisinde özellikle baş kısmında taş ve kalsifikasyonlar gözlemlendi. Bunun üzerine ağrı palyasyonu amacı ile pankreatik kanala 7F plastik stent yerleştirildi. Klinik ve laboratuvar olarak belirgin düzelme olması üzerine taburcu edildi. Yaklaşık iki ay sonra epigastrik ağrı şikâyeti ile tekrar kliniğimize başvuran hastanın stenti floroskopi altında kontrol edildiğinde, stentin distal kısmının kopmuş olduğu ve proksimal kısmının ise pankreatik kanalda kaldığı izlendi (Resim-1). Hasta Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) işlemine alındı, pankreatik kanal kanülize edilerek ufak bir sfinkterotomi sonrası balon kateter yardımı ile kırılmış stent parçası çıkarıldı (Resim-2). Pankreatit profilaksi-

si için yeni bir stent takılarak işleme son verildi. Hastanın takip-lerinde karın ağrısı belirgin olarak düzelmesi üzerine taburcu edilerek poliklinik kontrolü önerildi.



Resim 1. Skopi altında pankreatik kanal.



Resim 2. Kırılmış stent.

Tartışma

Kronik pankreatitli hastalarda pankreatik kanala stent takılmasıdaki temel amaç, pankreatik kanal içerisindeki basıncı düşürerek ağrıda rahatlama sağlamaktır. Ağrı tedavisinde invaziv yöntemler olarak endoskopik ve cerrahi tedavi seçeneklerini sayarsak hangi hastaya ne zaman bu tedavilerin uygulanması gerektiği hala tartışma konusudur.

Cahen ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif bir çalışmada pankreatikojenostominin endoskopik tedavilere oranla daha üstün olduğunu komorbiditesi bulunan hastalarda ise endoskopik yöntemlerin kullanılması gerektiğini belirtmektedir [5]. Dite ve arkadaşlarının [6] yapmış olduğu 140 obstrüktif kronik pankreatitli hastayı içeren randomize prospektif bir ça-

İşlemlerde, 64 hastaya endoskopik tedavi, 76 hastaya ise cerrahi tedavi uygulanmış. Her iki yaklaşımda da erken dönemde benzer oranlarda ağrıda rahatlama olurken, uzun dönemde cerrahi yapılan grupta ağrı palyasyonunun daha iyi olduğu, stentli grupta ise bu oranın daha düşük olduğu belirtilmiştir. Çeşitli yazarlar kronik pankreatite bağlı kronik abdominal ağrısı bulunan hastalar için pankreatik kanala stent takılmasının daha güvenli ve efektif olduğunu belirtmektedirler[7,8]. Tringali ve arkadaşlarının[7] yapmış olduğu bir meta analizde, pankreatik kanalda taşı bulunan ve özellikle erken dönem kronik pankreatitli hastalarda extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) ile birlikte endoskopik tedavilerin ağrı yönetiminde çok etkili olduğunu belirtmişlerdir. Yine pankreatik kanalda striktürel darlığı bulunan hastalarda da pankreatik kanala tek veya multipl sayıda stent takılmasının etkili bir yöntem olduğunu belirtmektedirler. Cerrahi ve endoskopik tedavi yöntemlerini karşılaştıran sınırlı sayıda prospektif çalışma mevcut olması nedeni ile net olarak klinik sonuçlara ulaşmak mümkün olmasa da endoskopik tedavilerin daha az invaziv olması, tekrarlanabilir olması ve gelecekte olabilecek bir cerrahi girişime engel olmaması gibi yönleriyle avantajlı olduğu söylenebilir [8].

Dekompresyon amacı ile uygulanan pankreatik stentlerde enfeksiyon, oklüzyon, pankreatit, duodenal erezyon, duodenal perforasyon, stent kırılması, stentin proksimal veya distale migrasyonu gibi komplikasyonlar olabilmektedir. Pankreatik stent komplikasyonları arasında bulunan proksimal stent migrasyonu yaklaşık olarak % 5 oranında görülür bu durum kanalda morfolojik değişikliklere ve pankreatite sebep olabilir [9]. Pankreatik kanala yerleştirilmiş olan ve proksimale migrate olmuş olan biliyer stentlerin % 80 den fazlası forceps, snare, basket kateter ile direk olarak veya taş çıkarmak için kullanılan balon kateterler ile indirekt olarak çıkarılabilir. Gong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 5F ve 7F pankreatik stentlerin proksimal migrasyonları endoskopik olarak tedavi edilmiştir[10]. Proksimal pankreatik kanal öncelikle pankreatik sfinkterotomi, dilatasyon balonu veya buji ile dilate edilmiş. Dilatasyon sonrası balon kateter ile on beş hastanın dokuzunda stentler başarılı bir şekilde çıkartılırken başarısız olunan hastalarda forceps, snare, basket kateter gibi diğer yöntemler kullanılarak tüm kateterler çıkartılmıştır.

Literatüre bakıldığı takdirde proksimal stent migrasyonunun çok da nadir olmadığı görülmektedir. Literatürden farklı olarak bizim vakamızda stent kırılmış ve alt ucu pankreatik kanal içerisine saplanmış idi. Grasp forceps ile yapılan ilk denemede kateter penetre olduğu yerden ekarte edilemedi ve bu nedenle işlem başarısız oldu. Balon kateter kullanarak yapılan ikinci denemede öncelikle saplanmış olan alt ucu serbestleştirdik, sonrasında balon indirildi biraz daha distal kısımda tekrar şi-

şirilip çekilerek indirekt olarak kırılmış olan stent parçası papil ağzına kadar getirildi ve forceps ile tutularak çıkartıldı.

Balon ile migrate olmuş olan stentlerin çıkarılması en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen standart bir yaklaşım henüz oluşmamıştır. Hasta bazında işlem ve değerlendirilme yapılmalı aksi takdirde yanlış tercihler başarısızlıklara neden olmaktadır. Bizim vakamızda olduğu gibi alt ucu kanal içerisine kısmen de olsa penetre vakalarda, alt ucun serbestleştirilmeden kateterin çıkarılması esnasında ciddi doku hasarının oluşabileceği ve cerrahi müdahale ile sonuçlanabilecek durumlar ile karşılaşılacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle doğru yöntemin kullanılması komplikasyon oranlarını azaltacaktır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481.
2. Clark E. Pancreatitis in acute and chronic alcoholism. *Am J Dig Dis* 1942; 9: 428.
3. Rösch T, Daniel S, Scholz M et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy* 2002; 34: 765.
4. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH et al. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1.
5. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676-84.
6. Díte P, Ruzicka M, Zboril V et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553-58.
7. Tringali A, Boskoski I, Costamagna G. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 145-65.
8. Conwell DL: Motion-pancreatic endoscopy is useful for the pain of chronic pancreatitis: Arguments against the motion. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 61-63.
9. Chahal P, Baron TH, Petersen BT et al. Pancreatic stent prophylaxis of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: spontaneous migration rates and clinical outcomes. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007; 53: 225-30.
10. Gong B, Sun B, Hao LX et al. Usefulness of an algorithm for endoscopic retrieval of proximally migrated 5Fr and 7Fr pancreatic stents. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 196-200.

ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE

Kapsam: Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayımlanır. Dergi, tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bi- limsel toplantı veya sempozyumlar da duyurulur. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve Yayın Yürütme Kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü alındığında yayınlanmaya hak kazanır. Daha önce Kongrede poster veya sözlü sunumu yapılmış olan bildiriler, belirtilmek kaydıyla Dergide makale veya olgu sunumu olarak yayınlanabilir.

Yayın Dili: Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Makalelerin İngilizce yazılmış “Öz Bölümü” olmalıdır. İngilizce hazırlanmış metinlerin (yabancı uyruklu olanlar hariç) “Türkçe Öz” olmalıdır. Editör, yayınlanmak üzere gönderilmiş ve değerlendirme sürecinin sonunda yayınlanma kararı verilmiş ve Türkçe yazılmış yazıların birebir İngilizce’ye çevrilmesini yazarlardan isteyebilir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, “Yöntem ve Gereçler” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya **çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir ibare yer almalıdır.** Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Yazının içeriğinden tüm yazarlar sorumludur, Ortadoğu Tıp Dergisi yazarlar tarafından ileri sürülen fikirler ve yapılan yorumlarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Yayımlanan yazıların telif hakkı Ortadoğu Tıp Dergisine aittir. Yayınlanmış yazılar, kısmen veya tamamen, Dergi Editörlüğünün yazılı izni olmadan yeniden yayınlanamaz. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir.

Yazı Metni Düzeni: Tüm yazı metni “iki aralıklı” olarak ve Times New Roman (TR) yazı tipinde yazılmalıdır. Harf boyutu Başlık için 12 punto, özetler için 9 punto, tablolar için 8 punto ve metnin diğer kısımları için 10 punto olmalıdır. Yazı metni aşağıdaki ana başlıkları sırasıyla içermelidir:

- **Öz:** Yapılandırılmış Öz (araştırmacı yazıları = makaleler için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Yöntem ve Gereçler (Hastalar) [olgu sunumları için: olgu sunumu]:** Klinik ve teknik işlemlerin detaylarını, çalışma planını, örnek büyüklüğünü, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini, kullanılan araçları, verinin nasıl elde edilip analiz edildiğini, kullanılan istatistik yöntemi belirtilir.
- **Bulgular (sadece araştırmacılar için):** Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısa, öz ve açık bir şekilde belirtilir.
- **Tartışma:** Elde edilen sonuçlar açıklanır, diğer yazarlar tarafından bulunanlarla ilişkileri ve pratik klinikteki anlamı açıklanır.
- **Sonuç:** Araştırmadan elde edilen sonuç kısaca ve net olarak açıklanır. Araştırmacının literatüre, varsa katkısı varsa belirtilir.
- **Teşekkür (varsa):** Yazının hazırlanmasına veya araştırmaya anlamlı katkıları bulunan kişilere teşekkür edilebilir.
- **Kaynaklar:** Sadece gerekli kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklar metinde yerleşme sırasına göre numaralanmalı ve metin içinde kaynak numarası parantez içinde verilmelidir. Eğer kaynak gösterilen çalışmada 6’dan fazla yazar var ise ilk üç yazardan sonra ‘et al.’ (Türkçe kaynaklar için ‘ve ark’) yazılmalıdır. Dergi isimleri MEDLINE’ a göre kısaltılmalı (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), eğer Index Medicus tarafından taranmayan bir dergi kaynak gösterilecekse, bu derginin adı tam olarak yazılmalıdır. Kaynak sayısı mümkünse 15 ila 40 arasında olmalıdır.

Yazar Sıralaması: Yazıya katkı ölçüsünde yazar isimleri sıralanır. Yazarlar tanımlanırken üst rakam kullanılır (1,2,3..) ve altta açıklanır. Yazarların ünvanları kullanılmaz, yalnızca isimleri yazılır.

ÖRNEK:

Küçük hücreli akciğer kanserinde vena kava süperiorun neden olduğu sorunlar

Aslı Güler¹, Saniye Yurt², Mehmet Coşkun³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Yapılandırılmış Öz ve Anahtar Kelimeler: Her yazılı eserde en az 100 en çok 200 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce Öz bulunmalıdır. Ancak İngilizce yazılan ve Türkiye dışından gönderilen yazılarda Türkçe Öz (ve Türkçe Anahtar Kelime) şartı aranmaz. Araştırma türü yazılarda Öz, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve Derlemelerin Özlerinin yapılandırılması gerekli değildir.

Öz bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo olmamalıdır. Öz bölümünden sonra en fazla 5 olmak üzere Anahtar Kelime verilmelidir. Anahtar Kelimeler, Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus’ e göre hazırlanmalıdır.

Kısaltmalar: Kısaltma, ilgili sözcüğün metin içinde ilk geçtiği yerde yapılmalı ve parantez içinde kısaltması gösterilmelidir. Başlık veya özetle kısaltma yapılmamalıdır.

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

İlaçlar – İlaçların jenerik isimleri (ticari isimleri kullanılmamalı), dozu, uygulama yolu ve uygulama sıklığı ile birlikte yazılmalıdır.

Sayılar- 1-10 arasındaki sayılar yazı olarak (örn. beş, altı, yedi..), 10'dan daha büyükleri ise arabik (11, 13, 15...) yazılmalıdır. Cümle başına gelen sayılar yazıyla yazılmalıdır (örn. Onaltı hasta).

Bakteri isimleri örnekte olduğu gibi kısaltılmalı: “*Eschericia coli*” şöyle kısaltılabilir: *E. coli*.

Tablolar: Her tablo, bir başlığa sahip olmalı, ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı, tablonun en üst kısmına yazılmalıdır.

Şekil ve resimler : Tüm şekiller yazıda geçiş sırasına göre Arabi harflerle numaralandırılmalı ve bir başlığa sahip olmalıdır. Şekillerin elektronik uyarlamaları, yazı ile birlikte, ama ayrı bir dosya olarak jpg formatında olmalıdır. Sunulan çalışma yayına kabul edildiği zaman tüm şekillerin asılları yazarlardan istenir.

Eğer renkli resim veya şekil içeren bir çalışma yayınlanmak üzere kabul edilirse, yazarlardan renkli basım ücreti istenir. Mikroskop görüntüsü içeren resimlerde boyama tekniği ve kullanılan büyütme resim başlığında belirtilmelidir.

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen “manuscriptcode_fig1.jpg” gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

Eserlerin gönderilmesi: Metinlerin tamamı 3,5 inch'lik diskete ya da CD veya flash diske kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. Yazılar elektronik olarak da web sitemize gönderilebilir.

İlişikteki üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir.

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

ADRES: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
İvedik Cad. 338/B-4 Yenimahalle / ANKARA
www.dntortadoguyayincilik.com.tr
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com
GSM: 0554 571 56 52

İLETİŞİM: Grafik Tasarım: Başak AY KARABAK
GSM: 0554 571 56 52
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

KAYNAKLAR: Kaynak gösterimi, metinde geçtiği sıraya göre parantez içinde Arabi rakamla gösterilir ve metin sonunda geçme sırasına göre dizilir. Kaynak gösterme şekil ve usulü aşağıda örneklerle gösterilmiştir.

ÖRNEK

Örnek	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
Yazar, bir kurum ise	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-686.
Suplementli örnek	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-99.
Kitap	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Örnek	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
Editor(ler) yazar ise	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Yazar(lar) ve editor(ler)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
Yazar bir kurum ise	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
Kitaptan bölüm	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Örnek	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Konferans kitabı	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-191.
Baskıda	AU. TA. TP. In press Y.
Örnek	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL / WRITING RULES

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Scope: Ortadoğu Medical Journal is quarterly issued (March, June, September and December). The Journal accepts clinical and experimental research conducted in various fields of medicine, unique case reports, letters to the editor, and invited review articles on specific topics. Priority is given to researches and case reports on medical topics presenting regional differences in incidence and characteristics. Furthermore, national and international scientific meetings or symposiums to be held in the field of medicine are also announced via the Journal. The editor has the authority over publishing or not publishing the scientific letters written by the authors and the readers. Editor and Editorial Executive Board have the authority to directly reject a manuscript that do not meet the requirements herein, revise the manuscript themselves or return the manuscript to the author for revision.

Only unpublished manuscripts and those approved by the Editorial Board and Board of Reviewers are published in the Journal. The manuscripts submitted become eligible if two of the relevant three members of the Board of Reviewers deliver positive opinion.

Language of the Publication: The language of the journal is Turkish. The manuscript should involve an “abstract” written in English even if its language is Turkish. If, following the review process, the manuscript written in Turkish is accepted for publication, its exact translation to English may be required by the editor from the authors. For all articles involving research on human subjects, an expression indicating that the research is approved by the relevant Committee or that it is done in conformity with Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (www.wma.net/e/policy/b3.htm) should be inserted into “Method and Materials” section. It should be indicated within the manuscript that informed consent is signed by all people being involved in the research.

All of the authors are responsible for the content of the manuscripts. Ortadoğu Medical Journal does not accept any responsibility for the ideas put forward and comments made by the authors. Copyrights of the published articles remain with Ortadoğu Medical Journal. Published articles will not be re-published partly or wholly elsewhere without the **written approval of the Office of the Editor**. All authors should have actively contributed to the study.

Manuscript Formatting: The manuscript should be typed in “double-spaced” format in Times New Roman (TR) font. It should be typed in 12-point type for the Titles; 9 for the abstracts and 10 for the rest. The main text should involve the main titles below:

- **Abstract:** Structured Abstract (for researches)
- **Introduction:** It describes the background and purpose of the study supported by pertinent references
- **Materials (Patients) and Methods [for case reports: reporting the case]:**The followings are indicated: details of the clinical and technical process, study design, sample size, inclusion and exclusion criteria, materials used, data collection and analysis methods, statistical method used.
- **Findings (for researches only):** Results of the study are indicated precisely and clearly.
- **Discussion:** The results obtained are explained; relations found by other authors and their significance in terms of clinical practice are expressed.
- **Acknowledgements (if any):** Those, who contributed substantially towards the article by drafting the manuscript or making the research, may be acknowledged.
- **References:** Only essential references should be cited. All references must be numbered consecutively, in parenthesis, in the order in which they are cited in the text. When there are more than 6 authors in the study, the first 3 authors should be listed followed by “et al” (for references in Turkish, “ve ark”). Journal titles should be abbreviated in accordance with MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), and if a journal which is not indexed in Index Medicus will be cited as reference, full title of the Journal must be written. References between 15 and forty are permitted.

Structured Abstract and keywords: Each manuscript should include abstracts written both in English and Turkish; the total number of words should be between 100 and 200 (for case reports and reviews: 50-100). However, the abstract (and keywords in Turkish) written in Turkish is not required in case manuscripts are written in English and submitted from abroad. Abstract for researches should be structured and include the following sections: Aims, materials and methods, findings and results. There is no need to structure the abstracts for case reports and reviews.

Abstracts of the reviews should be in a format that precisely explains the main titles of the manuscript. Abstract should not include abbreviations, references and tables. There should be maximum 5 keywords following this section. Keywords should be written in alphabetical order and compiled from the list provided in Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus.

Abbreviations

All abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses. Abbreviations should be avoided in the title and abstract.

Units of measurement: Units of the metric system should be used.

Drugs: Generic names (trade names) of drugs should be written together with their dosing information, application methods and timing.

Numbers: Numbers between 1 and 10 should be written out in word form (ex. Five, six, seven..) and those above 10 should be written as Arabic numerals (11.13.15...). When a sentence starts with a number, it should be written out as a word (ex. Sixteen patients...).

Bacteria names: They should be abbreviated as given by the example: "*Eschericia coli*" can be abbreviated as such: *E. coli*.

Tables: A title should be provided for each table; tables should be typed on a separate sheet and numbered with Roman numerals. Titles should be placed above the tables.

Figures and photographs: All figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and have a title. Electronic versions of the figures should be submitted together with the manuscripts but as separate files in JPEG format. Authors are required to submit the originals of all figures when the manuscripts are approved to be published.

If a study involving coloured photograph or figure is approved to be published, authors are required to submit the colour printing fee. For the photographs including an image taken from a microscope, staining technique and augmentation used should be inserted in the title of the photograph.

Files of figures and photographs should be uploaded to online submission system one at a time and they should be titled preferably as "manuscriptcode_fig1.jpg"; Files names involving the names of the authors or institutions shouldn't be used.

Submission: It should be indicated in the enclosed cover letter that the text is read and approved by all authors, and the copyright will be transferred to the journal in case the manuscripts are approved to be published.

Correspondence address should be indicated at the end of the article.

Manuscripts should be sent to the address below or delivered by hand.

ADDRESS: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA
www.dntortadoguyayincilik.com.tr
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com
GSM: 0554 571 56 52

REFERENCES

References are consecutively numbered with Arabic numerals in parenthesis at the end of the manuscript in the order in which they are mentioned in the text.

EXAMPLE

Example	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
If the author is an institution,	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-86.
Supplemented example	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.
Book	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Example	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
If the author(s) are Editor(ler) authors	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Author(s) and editor(s)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
If the author is an institution	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
A part from a book	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Example	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Conference book	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
In press	AU. TA. TP. In press Y.
Example	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

EMFAMED

biomedikal medikal temizlik gıda turizm
mobilya inşaat iç ve dış tic. ltd. şti.

**EMFAMED BİOMEDİKAL firması olarak
her türlü tıbbi cihazlarınıza teknik bakım, onarım, tamirat
ve kalibrasyon hizmeti sunmaktayız.
Teknik servisimiz 12 yıllık tecrübesiyle
24 saat hizmetinizde olup, sektöründe kendini ispatlamış
nitelikli ve kalifiye personellerden oluşmaktadır.**



Sağlık 1 Sokak 19/14 Sıhhiye/ANKARA
Tel: 0 312 432 03 62 & Faks: 0 312 432 13 64
GSM: 0 532 615 32 50
www.emfamed.com

35 YILDIR SEVGİ ve GÜVENİNİZLE BURALARA KADAR GELDİK...

Bize verdiğiniz sorumluluğun farkındayız. Daima sizinleyiz.



BÖLÜMLERİMİZ

- Acil Servis • Ağız ve Diş Sağlığı (Ortodonti, Pedodonti, Ağız ve Çene Cerrahisi, Periodontoloji, Endodonti, İmplantoloji)
- Anestezi ve Reanimasyon • Beslenme ve Diyet • Beyin ve Sinir Cerrahisi • Biyokimya (Laboratuvar)
- Check-Up Hizmetleri • Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları • Dahiliye • Dermatoloji • Enfeksiyon Hastalıkları
- Fizik Tedavi • Gastroenteroloji • Genel Cerrahi • Göğüs Hastalıkları • Göz Sağlığı • Kadın Hastalıkları ve Doğum
- Kardiyoloji • Kulak, Burun, Boğaz • Nöroloji • Obezite Cerrahisi • Odyoloji • Ortopedi ve Travmatoloji
- Plastik Cerrahi • Psikiyatri • Psikoloji • Üroloji • Radyoloji (Görüntüleme Tetkikleri) • Genel Yoğun Bakım Ünitesi
- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi • Evde Bakım Hizmetleri ve Tedavileri

DETAYLI BİLGİ İÇİN
0312 **315 55 45**

[f/ortadoguhastaneleri](#)

[v/hastaneortadogu](#)

[i/ortadoguhastaneleri](#)

ÖZEL
ORTADOĞU
HASTANESİ

www.ortadoguhastaneleri.com.tr