

Cilt/Vol 6 Sayı/Number 21 Mart/March 2015

p.ISSN: 1308 – 7185  
e.ISSN: 2149-3103



**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ**  
**MEDICAL JOURNAL OF MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY**

**Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını**  
**Medical Journal of Mustafa Kemal University**

**Yılda 4 kez yayınlanır.**

Makale gönderim adresi: [mkutipdergi@gmail.com](mailto:mkutipdergi@gmail.com)  
[www.mkumedicaljournal.com](http://www.mkumedicaljournal.com)

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ**  
**Medical Journal of Mustafa Kemal University**

**Mustafa Kemal Üniversitesi adına sahibi**  
Rektörü Prof. Dr. Hasan Kaya

**Baş Editör:**  
Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Yusuf Önlü

**Editörler:**  
Doç. Dr. Faruk Hilmi TURGUT  
Doç. Dr. Bilge Bülbül ŞEN  
Yrd. Doç. Dr. Erhan YENGİL  
Yrd. Doç. Dr. Recep DOKUYUCU

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Tarafından yayımlanmaktadır.

**Dil Editörleri:**  
Prof. Dr. Mehmet Rami HELVACI  
Yrd. Doç. Dr. Raziye Keskin KURT

**Hazırlık ve Baskı:**  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Biyoistatistik Danışman:**  
Prof. Dr. Cahit ÖZER  
Prof. Dr. Tacettin İNANDI  
Doç. Dr. Nazan SAVAŞ

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:**  
Enver Sedat Borazan  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Sekreteri  
ISSN: 1308 – 7185

**Dergi Sekreterliği:**  
Yrd. Doç. Dr. Ümit Sertan ÇÖPOĞLU  
Dr. İbrahim ORTANCA  
Dr. Gökhan DEMİRKIRAN  
Arş. Gör. Şahin ÖZTÜRK

Yılda 4 kez yayınlanır.

Makale gönderim adresi: [mkutipdergi@gmail.com](mailto:mkutipdergi@gmail.com)  
[www.mkumedicaljournal.com](http://www.mkumedicaljournal.com)

**Yazışma Adresi:**  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi  
Mustafa Kemal Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
31100 Antakya/HATAY  
Tel : (326) 2455114  
Faks: (326) 2455305

# Danışma Kurulu

## İlk ve Acil Yardım

Dr. Mehmet Duru (Hatay)  
Dr. Ali Karakuş (Hatay)  
Dr. Mustafa Şahan (Hatay)

## Adli Tıp

Dr. Mustafa Arslan (Hatay)  
Dr. Cem Zeren (Hatay)

## Aile Hekimliği

Dr. Cahit Özer (Hatay)  
Dr. Erhan Yengel (Hatay)

## Anatomi

Dr. Senem Erdoğan (Hatay)

## Anesteziyoloji Ve Reanimasyon

Dr. Selim Turhanoğlu (Hatay)  
Dr. Çağla Özbakış Akkurt (Hatay)  
Dr. Işıl Davarcı (Hatay)  
Dr. Sedat Hakimoğlu (Hatay)

## Bevin ve Sinir Cerrahisi

Dr. Mustafa Aras (Hatay)

## Biyofizik

Dr. İbrahim Kahraman (Hatay)

## Çocuk Cerrahisi

Dr. Bülent Akcora (Hatay)

## Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları

Dr. İbrahim Şilfeler (Hatay)  
Dr. Fatmagül Başarslan (Hatay)

## Deri ve Zührevi Hastalıkları

Dr. Asena Ç. Doğramacı (Hatay)  
Dr. Özlem Ekiz (Hatay)  
Dr. Bilge Bülbül Şen (Hatay)

## Enfeksiyon Hastalıkları ve

### Klinik Mikrobiyoloji

Dr. Ömer F. Kökoğlu (K.Maraş)  
Dr. Yusuf Önlü (Hatay)  
Dr. Sabahattin Ocak (Hatay)  
Dr. Vicdan Motor (Hatay)

## Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon

Dr. Hayal Güler (Hatay)  
Dr. M. Turgut Yıldızgören (Hatay)

## Fizyoloji

Dr. Cahit Bağcı (Gaziantep)  
Dr. Cemil Tümer (Hatay)  
Dr. Ramazan Bal (Gaziantep)  
Dr. Şeniz Demiryürek (Gaziantep)  
Dr. Tuncer Demir (Gaziantep)  
Dr. Fatih Sefil (Hatay)  
Dr. Recep Dokuyucu (Hatay)

## Genel Cerrahi

Dr. Sacid A. Çoban (Gaziantep)  
Dr. Mustafa Uğur (Hatay)

## Göğüs Hastalıkları

Dr. Sebahat Genç (Hatay)  
Dr. Ersin Şükrü Erden (Hatay)

## Göz Hastalıkları

Dr. Ali Keskin (Kayseri)  
Dr. Hüseyin Öksüz (Hatay)  
Dr. Özgür İlhan (Hatay)

## Halk Sağlığı

Dr. Tacettin İnandı (Hatay)  
Dr. Nazan Savaş (Hatay)

## Histoloji Ve Embriyoloji

Dr. Ayşe Yıldırım (Hatay)  
Dr. Ahmet Nacar (Ankara)

## İç Hastalıkları

Dr. Mehmet Rami Helvacı (Hatay)

## İç Hastalıkları-Endokrinoloji

Dr. Cumali Gökçe (Hatay)  
Dr. İhsan Üstün (Hatay)

## İç Hastalıkları-Gastroenteroloji

Dr. Mehmet Demir (Hatay)

## İç Hastalıkları-Hematoloji

Dr. Hasan Kaya (Hatay)  
Dr. Orhan Ayyıldız (Diyarbakır)  
Dr. Mehmet Gündoğdu (Erzurum)  
Dr. İmdat Dilek (Ankara)

## İç Hastalıkları-Nefroloji

Dr. Faruk Hilmi Turgut (Mersin)

## İç Hastalıkları-Tıbbi Onkoloji

Dr. Celalettin Camcı (Gaziantep)  
Dr. Alper Sevinç (Gaziantep)

## Kadın Hastalıkları Ve Doğum

Dr. Ali Ulvi Hakverdi (Hatay)  
Dr. Dilek Benk Şilfeler (Hatay)  
Dr. Raziye Keskin Kurt (Hatay)  
Dr. Ali Baloğlu (İzmir)

## Kalp - Damar Cerrahisi

Dr. İyad Fansa (Hatay)

## Kardiyoloji

Dr. Nihat Şen (Hatay)  
Dr. A. Burak Akçay (Hatay)  
Dr. Mustafa Kurt (Hatay)

## Kulak Burun Boğaz

Dr. Ertap Akoğlu (Hatay)  
Dr. Cengiz Çevik (Hatay)  
Dr. Şemsettin Okuyucu (Hatay)

## Nöroloji

Dr. Taşkın Duman (Hatay)  
Dr. İsmet Murat Melek (Hatay)  
Dr. Esra Okuyucu (Hatay)

## Nükleer Tıp

Dr. Ebuzer Kalender (Hatay)  
Dr. Füsün Aydoğdu (Hatay)

## Ortopedi Ve Travmatoloji

Dr. Aydın Kalacı (Hatay)  
Dr. Yunus Doğramacı (Hatay)  
Dr. Hasan Hallaçeli (Hatay)

## Parazitoloji

Dr. Gülnaz Çulha (Hatay)  
Dr. Özlem M. Kaya (Hatay)

## Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi

Dr. Metin Temel (Hatay)

## Radvoloji

Dr. Sinem Karazincir (Hatay)  
Dr. Nesrin Atıcı (Hatay)  
Dr. Hanifi Bayaroğulları (Hatay)

## Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları

Dr. M. Hanifi Kocaçaya (Hatay)  
Dr. Ümit Sertan Çöpoğlu (Hatay)  
Dr. Haluk Savaş (Gaziantep)

## Tıbbi Biyokimya

Dr. Ali Özcan (Hatay)  
Dr. Zafer Yönden (Hatay)  
Dr. Sedat Motor (Hatay)  
Dr. Oğuzhan Özcan (Hatay)  
Dr. Ramazan Akça (Bursa)

## Tıbbi Biyoloji

Dr. Bülent Gögebakan (Hatay)  
Dr. Müzeyyen İzmirli (Hatay)

## Tıbbi Farmakoloji

Dr. Süleyman Otkar (Konya)  
Dr. Harun Alp (Hatay)

## Tıbbi Mikrobiyoloji

Dr. Burçin Özer (Hatay)  
Dr. Melek İnci (Hatay)  
Dr. Nizami Duran (Hatay)  
Dr. Erkan Yula (İzmir)

## Tıbbi Patoloji

Dr. Mehmet Yıldız (Hatay)  
Dr. Esin Atik Doğan (Hatay)  
Dr. Hasan Gökçe (Hatay)  
Dr. Tümay Özgür (Hatay)

## Üroloji

Dr. Ahmet Namık Kiper (Hatay)  
Dr. Mürsel Davarcı (Hatay)  
Dr. Sadık Görür (Hatay)  
Dr. Kerem Gözükara (Hatay)

**Editörden,**

**Değerli Okuyucularımız, Saygıdeğer Bilim İnsanları,**

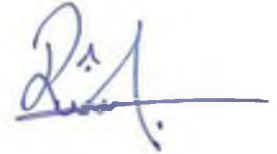
*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi (MKUTD)'nin Mart 2015 sayısını sizlerle paylaşmaktan büyük mutluluk duyuyorduk. Yeni sayımızda yayınlanan özgün araştırma ve olgu sunumlarını okumaktan keyif alacağımızı ümit ediyoruz.*

*Bilimin önemli yapıtaşlarından birisi olan çalışmaların değerlendirilip bilim dünyasına katılımında aracılık yapan dergicilik sisteminde Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi olarak 5. yılımızı doldurmuş olmanın sevincini yaşamaktayız. İlk sayısı 2010 yılında yayınlanan dergimizde emeği geçen tüm editör ve yazarlarımıza en içten dileklerimizle teşekkür ediyoruz.*

*Dergimiz "çift-hakem" yöntemiyle çalışmakta olup, İngilizce ve Türkçe yazılmış Özgün araştırma, derleme ve olgu sunumları değerlendirilerek hakem görüşleri doğrultusunda uygun görülenleri yayınlamaktadır.*

*Dergimize yazı göndererek, karşılıksız olarak hakemlik yaparak ve yazılarımıza atıfta bulunarak katkıda bulunan tüm Dergi dostlarımıza teşekkür ediyor, ilgi ve desteklerinin devamını diliyoruz. Dergimizin makale kabul ve değerlendirme sisteminde Tübitakla yaptığımız anlaşma doğrultusunda, yayınlanan yazılara DOI sağlanması başlamış olup Dergi Park sitesindeki sayfamızdan ([www.mkumedicaljournal.com](http://www.mkumedicaljournal.com)) online sistem aracılığıyla bilime katkı amaçlı yazılarınızı beklemekteyiz.*

Saygılarımla,



**Yrd. Doç. Dr. Recep DOKUYUCU**

**Mustafa Kemal Üniversitesi**

**Tıp Dergisi Editörü**

# İÇİNDEKİLER/TABLE OF CONTENTS

## ÖZGÜN MAKALE/ORIGINAL ARTICLE

### Investigation of Pathergy In Patients With Fibromyalgia

Pelin Oktayoğlu, Mehtap Bozkurt, Mehmet Çağlayan, Sabahattin Verim, Kemal Nas  
Fibromiyaljili Hastalarda Paterji Pozitifliğinin Araştırılması.....1-5

### EPİDURAL ANESTEZİYE EKLENEN İNTRAVENÖZ DEKSMEDETOMİDİN ve KETAMİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Onur Koyuncu, Aysin Alagöl, Alparslan Turan  
Comparison of The Effects of Intravenous Dexmedetomidine and Ketamine Added to  
Epidural Anesthesia.....6-14

### Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanama veya Tamponad Nedeniyle Erken Dönemde Acil Yapılan Revizyonlar

İyad Fansa, Mehmet Acıpayam, Cem Lale  
Urgent Revision Due to Bleeding or Tamponade in Early Period After Open Heart  
Surgery.....15-20

### Klodronat Periferik Sinirlerde Yaralanma Sonrası Rejenerasyon Sürecini Hızlandırır mı?

İbrahim Kahraman, Mustafa Güven, Recep Dokuyucu, Fatih Sefil, İsmail Günay  
Does The Clodronate Accelerate Regeneration Process After Peripheral Nerve  
Injury?.....21-29

## DERLEME/REVIEW

### Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Takibi

Ebuzer Kalender, Fusun Aydoğan, Cem Oruç  
The Follow-up of Differentiated Thyroid Cancers After Radioactive Iodine Treatment..30-37

## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

### Maksiller Lateral Diş ile Süpernümerer Diş Füzyonu ve Tedavisi: Bir Olgu Sunumu

Zeki Arslanoğlu, Mehmet Gökhan Tekin, Ahmet Altan, Mehmet Adıgüzel, İbrahim Damlar, Osman  
Fatih Arpağ  
Fused Teeth That Are Maxillary Lateral Incisor with Supernumerary and Its Dental  
Treatment: A Case Report.....38-42

### Wilson's Disease Presenting With Pancytopenia

Can Acıpayam, Ali Altunay, Nilüfer İlhan, Nesrin Atçı  
Pansitopeni ile Başvuran Bir Wilson Hastalığı Olgusu .....43-45

### Günde 12 Litre Su İçen Psikojenik Polidipsi Olgusu

Mehmet Hanifi Kokaçya, Ümit Sertan Çöpoğlu, Faruk Kurhan, Esra Girişken  
A Psychogenic Polydipsia Case Who Drink 12 Liters of Water Per Day.....46-49

### Bir Olguda Optik Disk Ödemi ve Maküler Yıldız Görünümü

Tülay Karacan Erşekerci, Nilüfer İlhan, Mesut Coşkun, Sibel Doğru, Ela Eren  
A Case of Optic Disc Edema and Macular Star .....50-53

## Investigation of Pathergy In Patients With Fibromyalgia\*

### Fibromiyaljili Hastalarda Paterji Pozitifliğinin Araştırılması

Pelin Oktayoğlu<sup>1</sup>, Mehtap Bozkurt<sup>1</sup>, Mehmet Çağlayan<sup>1</sup>, Sabahattin Verim<sup>1</sup>, Kemal Nas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D., 21280, Diyarbakır, Türkiye,

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D., 54290, Sakarya, Türkiye

\* Bu çalışma 10. Romatoloji Sempozyumu'nda (11-14 Nisan 2013 Dalaman, Muğla) poster olarak sunulmuştur.

#### ABSTRACT

**Aim:** Recent studies showed increased axon reflex flare reaction to mechanical and chemical stimuli associated with neurogenic inflammation in patients with fibromyalgia (FM). Pathergy test is identified as a non-specific hypersensitivity reaction to minimal trauma. The purpose of this study was to investigate whether patients with FM had a positive pathergy test or not.

**Methods:** Forty-six patients who met the 1990 American College of Rheumatology (ACR) criteria for the classification of FM and fifty-one healthy control subjects (HCs) were included in this study. Twenty-eight patients with Behcet's disease were included as disease control for Pathergy test. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) was used for assessment of functional status in patients with FM. The Nottingham Health Profile was used for assessment of quality of life in all subjects.

**Results:** There was no significant difference in demographic characteristics between the three groups ( $p > 0.05$ ). NHP-pain, NHP-physical mobility, NHP-energy, NHP-emotional reaction, NHP-sleep and NHP-total scores were significantly higher in patients with FM compared to HCs ( $p < 0.001$ ). Neither patients with FM nor HCs had a positive pathergy test.

**Conclusion:** There are some pathophysiological changes in the skin biopsies of patients with FM; however, these changes are not accompanied by a positive pathergy test.

**Key Words:** Fibromyalgia, Pathergy test

#### ÖZET

**Amaç:** Son çalışmalar fibromiyalji (FM) hastalarında mekanik ve kimyasal uyarılara bağlı olarak oluşan nörojenik inflamasyonla beraber artmış aksonal refleks varlığını ortaya koymuştur. Paterji testi derinin minimal bir travmaya karşı gösterdiği nonspesifik hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada amaç, FM'li hastalarda Paterji testinin pozitif olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Yöntem:** Amerikan Romatizma Cemiyeti Sınıflandırma kriterlerine göre FM tanısı alan 46 hasta ve 51 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Yirmi sekiz behçet hastası da paterji açısından hastalıklı kontrol olarak çalışmaya alınmıştır. Fonksiyonel durum Fibromiyalji Etki Skalası ile, yaşam kalitesi Nottingham Sağlık Profili anketiyle değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Demografik özellikler açısından üç grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ). NHP- ağrı, NHP-fiziksel mobilite, NHP-yorgunluk, NHP-emosyonel durum, NHP-uyku and NHP-total skorları FM'li hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). FM'li hasta ve sağlıklı kontrollerin hiçbirinde paterji pozitifliği saptanmadı.

**Sonuç:** FM hastaların cilt biyopsilerinde her ne kadar patofizyolojik değişiklikler olsa da bu değişikliklere paterji testi pozitifliği eşlik etmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, Paterji

Gönderme tarihi / Received: 04.12.2014 Kabul tarihi / Accepted: 25.03.2015

İletişim: Dr.Pelin Oktayoğlu, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D., Diyarbakır, Türkiye E-posta: [plnfr@hotmail.com](mailto:plnfr@hotmail.com)

#### INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is a chronic generalized pain condition with tender points which can be found in physical examination. It brings about a number of symptoms such as fatigue, headache, and irritable bowel syndrome and sleep disturbance (1, 2). Several studies were

conducted on dermal involvement in patients with fibromyalgia. These studies showed increased axon reflex flare reaction to mechanical and chemical stimuli and lower threshold for capsaicin-induced flare in patients with FM, which was reported to be associated

with increased neurogenic inflammation (3). Pathergy is a non-specific hypersensitivity reaction to minimal trauma. Skin pathergy test is one of the minor diagnostic criteria for Behcet's disease (4). This test was also shown to be positive in pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. Underlying causes of a positive pathergy test are still unknown. In the present study, we aimed at investigating whether patients with FM had a positive pathergy test or not.

## **MATERIALS and METHODS**

Forty-six patients (38 females and 8 males) who met the 1990 American College of Rheumatology (ACR) (1) criteria for the classification of FM and fifty-one (40 females and 11 males) sex and age matched healthy control subjects (HCs) were included to this study. Twenty-eight (20 females and 8 males) sex and age matched patients who fulfilled the International Study Group Classification Criteria (4) for Behcet's disease were included as disease control group for Pathergy test. Demographics, duration of disease and medications used were noted. Individuals with rheumatic or dermatological diseases and persons who were administered systemic corticosteroids or any other immunosuppressants within the last 3 months in FM and HCs group were excluded from the study. Persons with a history of tumor necrosis factor alpha inhibitors or patients who received immunosuppressive agents or systemic steroids >7.5 mg/kg within 4 weeks before the time of study entry were excluded in patients with Behcet's disease. Control subjects consisted of healthy people without clinical evidence of rheumatic diseases or any other systemic

disorders. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (5, 6) was used for assessment of disease severity and functional status in patients with FM. In addition, The Nottingham Health Profile (NHP) was used for assessment of quality of life in all subjects (7, 8). Pathergy test was administered by the same dermatologist to all subjects. The skin was not cleaned with antiseptic solution. A 21-gauge hypodermic needle was inserted into the dermis through the forearm skin at an angle of 30° to a depth of 1.5-2 mm. Each subject had four needle pricks. The test results were checked at hours 24 and 48 by using a three-point-scale where the results meant as follows: 0=needle mark only, 1+= papule only, and 2+=pustule. The test results were considered positive when at least one site scored 2+ at hours 24 and 48 following intradermal needle prick (9).

## **Statistical analysis**

Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Differences in variables between the groups were analyzed by using Student's t test and One-way Anova. Frequency differences between categorical groups were analyzed by using Chi-square test. A p value smaller than 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed in Statistical Package for Social Sciences software version 18.0 for Windows.

## **RESULTS**

Neither patients with FM nor healthy control subjects had a positive pathergy test. 11 of 28 patients with Behcet's disease had positive Pathergy test. The mean age of patients with FM and HCs was  $35.6 \pm 11.2$  years and  $37.1 \pm 12.3$  years, respectively. There was no



significant difference in demographic characteristics between the three groups ( $p > 0.05$ ) (Table 1). The mean duration of disease was  $3.4 \pm 2.8$  years, and the mean tender point count was  $14 \pm 2$ . In addition, the mean FIQ score was  $51.41 \pm 17.30$  in patients with FM (Table II). NHP-pain, NHP-physical mobility,

NHP-energy, NHP-emotional reaction, NHP-sleep and NHP-total scores were significantly higher in patients with FM compared to HCs ( $p < 0.001$ ) (Table 2). NHP-social isolation score was also higher in FM group compared to HC group ( $p = 0.024$ ).

**Table 1.** Demographic characteristics of patients with FM, HCs and BD

	Patients with FM (mean±SD)	HCs (mean±SD)	BD(mean±SD)	p
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.53±4.36	24.63±4.67	26.0±5.9	NS
Age (year)	35.6±11.2	37.1±12.3	36.8±14.1	NS
Gender (female/male)	38/8	40/11	20/8	NS

BMI= Body Mass Index, FM= Fibromyalgia, HCs= Healthy Control Subjects, BD=Behcet's disease, SD= Standard Deviation, NS= Not significant in t and chi-square tests

**Table 2.** Clinical characteristics of patients with FM and HCs

	Fibromyalgia (mean±SD)	Control (mean±SD)	P
Duration of disease (year)	3.4±2.8	-	-
Tender point count	14±2	5±2	< 0.001
FIQ	51.41±17.30	12.82±14.80	< 0.001
NHP-pain	71.66±28.21	24.68±28.65	< 0.001
NHP-physical mobility	48.32±20.08	20.34±21.78	< 0.001
NHP-energy	67.38±32.58	28.35±28.98	< 0.001
NHP-emotional reaction	50.54±29.02	20.12±26.14	< 0.001
NHP-social isolation	26.95±32.98	13.15±26.11	0.024
NHP-sleep	42.99±32.33	15.45±23.92	< 0.001
NHP-total	50.49±20.57	19.70±19.41	< 0.001

NHP= Nottingham Health Profile, FIQ= Fibromyalgia Impact Questionnaire, SD=Standard Deviation

## DISCUSSION

There are several studies in the literature assessing the skin involvement in patients with FM. These studies showed that FM accounted for a malfunction in the descending anti-

nociceptive pathways. They also showed specific receptors and characteristic electron microscopic findings as well as increased axon reflex flare reaction to mechanical and chemical



stimuli and lower threshold of capsaicin-induced flare in the skin biopsies of patients with FM (10).

Kim et al. reported increased N-methyl-D-aspartate receptor subtype 2D expression in the skin of patients with FM (11). Some other authors detected IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  immunoreactivity in the tissues of patients with FM which could not be found in the healthy control skin. They pointed out that neurogenic inflammation occurred in the skin of patients with FM (12).

In another study, an increased number of mast cells were found in the papillary dermis of patients with FM (13). In the light of all these findings, we aimed at investigating whether patients with FM had a positive pathergy test or not.

Pathergy is hyper-reactivity of the skin to minimal trauma. A positive pathergy test is one of the minor diagnostic criteria for Behcet's disease. Pathergy test is also known to be positive in pyoderma gangrenosum and other neutrophilic dermatoses such as Sweet's syndrome (14). It was shown to be positive in up to 84% of Turkish patients with Behcet's

disease (15). On the other hand, there are only a limited number of studies investigating the pathergy in patients with rheumatic diseases. In the present study, none of the patients with FM had a positive pathergy test. Aydin et al. also investigated the pathergy in patients with Familial Mediterranean fever and found that none of the patients had a positive pathergy test (16). Despite the negative test results, patients with FM experienced decreased quality of life in this study. In addition, the NHP sub-scores increased with decreased quality of life in patients with FM.

There are only a limited number of studies assessing the quality of life by using NHP in patients with FM. Dogan et al. (17) used NHP for assessment of quality of life in patients with FM and found that patients with FM scored higher in all NHP sub-items (save for NHP-social isolation and NHP-emotional reaction) compared to control subjects.

In conclusion, some pathophysiological changes occur in the skin of patients with FM; however, these changes are not accompanied by a positive pathergy test.

## REFERENCES

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Flechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard Jichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(2):160-72
2. Clauw DJ. The pathogenesis of chronic pain and fatigue syndromes, with special reference to fibromyalgia. *Med Hypotheses.* 1995; 44(5):369-78
3. Torresani C, Bellafiore S, De Panfilis G. Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89(4):389-92
4. ISGfB. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990; 335(8697):1078-80
5. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991; 18: 728-733
6. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the fibromyalgia impact questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000; 20: 9-12
7. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A.* 1981; 15: 221-9.
8. Kucukdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gursel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham health profile. *Int J Rehabil Res.* 2000; 23: 31-38
9. Baker R.B. Smith EV, Osheik AS. Pathergy test. *Practical Neurology.* 2011; 11:301-302
10. Kim SH. Skin biopsy findings: Implications for the pathophysiology of fibromyalgia. *Med Hypotheses.* 2007; 69:141-144
11. Kim SH, Kim DH, Oh DH, Clauw DJ. Characteristic electron microscopic findings in the skin of patients with fibromyalgia--preliminary study. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(3):407-11
12. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprrott H. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003; 30(1):146-50
13. Blanco I, Bérizte N, Argüelles M, Cárcaba V, Fernández F, Janciauskiene S, Oikonomopoulou K, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Hollenberg MD. Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients *Clin Rheumatol.* 2010; 29(12):1403-12.
14. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res.* 2010; 302(3):155-68.
15. Tüzün Y, Yazici H, Pazarli H, Yalçın B, Yurdakul S, Müftüoğlu A. The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity (the pathergy test) in Behçet's disease in Turkey. *Acta Derm Venereol.* 1979; 59(1):77-9.
16. Aydın F, Akpolat T, Senturk N, Bağci H, Yasar Turanlı A. Evaluation of pathergy test positivity in familial Mediterranean fever patients and comparison of clinical manifestations of FMF with Behçet's disease. 2009; 28(11):1331-5.
17. Dogan SK, Aytur YK, Atbasoglu C. Assessment of the relatives or spouses cohabiting with the fibromyalgia patients: is there a link regarding fibromyalgia symptoms, quality of life, general health and psychologic status? *Rheumatol Int.* 2011; 31(9):1137-4

# Epidural Anesteziye Eklenen İntravenöz Deksmetomidin ve Ketamin Etkilerinin Karşılaştırılması

## Comparison of The Effects of Intravenous Dexmedetomidine and Ketamine Added to Epidural Anesthesia

Onur Koyuncu<sup>1</sup>, Aysin Alagöl<sup>2</sup>, Alparslan Turan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

<sup>2</sup>Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Department of Outcomes Research, Cleveland Clinic, Cleveland, United States

\* Bu araştırma 2009 yılında ESA (European Society of Anesthesiologists) Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

### ÖZET

**Amaç:** Monitörlene anestezi bakımı, sedasyon ve analjezi için lokal ve intravenöz anestetiklerin kombinasyonudur. Bu prospektif, randomize çift kör çalışmanın amacı, epidural anestezi altında alt ekstremitte cerrahisi geçirecek hastalarda intravenöz deksmedetomidin ve ketamin kullanımının intraoperatif ve postoperatif etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

**Yöntem:** Çalışmaya alt ekstremitte cerrahisi planlanan, 18-80 yaşları arasında ve ASA I-II grubuna giren 60 hasta dahil edildi. Standart monitörizasyonun ardından, tüm hastalara epidural kateter uygulandı ve 14 ml 0.5% bupivakain ile anestezi uygulandı. Aynı anda; Grup I'deki olgulara 0.9%NaCl; Grup II'deki olgulara 0.5 mcg/kg/sa deksmedetomidin ve Grup III'deki olgulara 0.5 mg/kg/sa ketamin intravenöz infüzyonu başlatıldı. Operasyon sonunda (0), 30. dk 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48. saatlerde: hemodinamik ölçümler, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, sedasyon ve ağrı skorları kaydedildi. Postoperatif dönemde hasta kontrollü epidural analjezi yöntemi uygulandı. Epidural anestetik tüketimi ve yan etkiler postoperatif 24 ve 48. saatlerde kaydedildi.

**Bulgular:** Cerrahi blok düzeyine ulaşma zamanı, periferik oksijen saturasyonu, solunum sayısı, cilt ısı, idrar ve kanama volümü, enfeksiyon oranları ve yan etkiler benzerdi. Operasyon esnasında 45 - 105. dak arasında sistolik ve diyastolik basınçlar deksmedetomidin grubunda düşüktü ( $p<0.05$ ). Operasyon sonrasında ilk 4 saatte ilk analjezik uygulama süresi, 48. saatte epidural morfin, kurtarıcı analjezik, antiemetik tüketimi sayısı, ağrı skorları deksmedetomidin grubunda düşüktü. 48 saatte ağrı skorları ketamin grubunda düşüktü.

**Sonuç:** Deksmetomidin grubunda ılımlı hemodinamik değişiklikler ve ketamine göre daha iyi ağrı kontrolü ile azalmış postoperatif analjezik tüketimi saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Monitörlene anestezi bakımı, deksmedetomidin, ketamin, epidural anestezi

### ABSTRACT

**Objective:** Monitored anesthesia care is the combination of local anesthetics and intravenous anesthetics drugs for sedation and analgesia. The aim of this prospective, randomized double blinded study was to compare intraoperative and postoperative effects of dexmedetomidine and ketamine infusion in patients scheduled for lower extremity surgery under epidural anesthesia.

**Methods:** 60 ASA I-II status, aged between 18-80 patients scheduled for lower extremity surgeries were included. After standard monitorization, all patients received 14 ml 0.5% bupivacain from the epidural catheter. At the same time intravenous infusions were started as: 0.9%NaCl to Group I, 0.5 mg/kg/h dexmedetomidine to Group II, 0.5 mg/kg/h ketamine to Group III. At the end of the operation (0), 30. and 60min, 2, 4, 8, 12, 24, 48 h hemodynamic measurements, respiratory rate, oxygen saturation, sedation and pain scores were recorded. Postoperatively, patient controlled epidural analgesia was applied. Consumption from epidural and side effects were recorded at 24 and 48.h postoperatively.

**Results:** The surgical block initiation time, peripheral oxygen saturation, respiratory rate, skin temperature, urine and bleeding volume, infection rates and side effects were similar. Intraoperatively 45 to 105.min systolic; and 45 to 105.min diastolic pressures were lower in dexmedetomidine group. Postoperatively first analgesic duration, epidural morphine at 48h, rescue analgesic, number of antiemetic consumption, pain scores were lower in dexmedetomidine group in first 4h. Pain scores were lower in ketamine group at 48h.

**Conclusion:** There were moderate hemodynamic changes and better pain control with decreased postoperative analgesic consumptions in dexmedetomidine group.

**Key words:** Dexmedetomidine, ketamine, epidural anesthesia

Gönderme tarihi / Received: 05.02.2015 Kabul tarihi / Accepted: 18.03.2015

İletişim: Onur Koyuncu, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Hatay, Türkiye

E-posta: [onurko@yahoo.com](mailto:onurko@yahoo.com)

## GİRİŞ

Rejyonel anestezi her geçen gün daha çok önem kazanmakta ve tercih edilmektedir (1). Rejyonel anestezi, bilinç kaybına yol açmadan vücudun belirli bölgelerinde sinir iletilisinin ağrı duyusunun geçici olarak kaldırılması olarak tanımlanmaktadır (2). Başlıca avantajları arasında, cerrahi girişim sonucu oluşan stres yanıtı, intraoperatif kan kaybını, postoperatif tromboembolik olay insidansını, morbiditeyi azaltması ve postoperatif dönemde analjezi sağlanmasına imkan vermesi sayılabilir (2,3).

Santral rejyonel tekniklerden epidural anestezi ve analjezi en sık uygulanan yöntemdir (4). Sürekli epidural kateter yöntemi ile hasta, postoperatif dönemde analjezik amaçla sistemik uygulanan opioidlere bağlı solunum depresyonu, bulantı-kusma, gastrointestinal motilitede azalma gibi yan etkilerden korunmuş olur. Opioidlerden kaçınarak, uyanık ve koopere bir hastaya bölgesel anestezi teknikleri uygulamak, opioidlere bağlı yan etkiler olmaksızın mükemmel analjezi sağlayabilir. Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan tüm teknikler arasında epidural blok uygulamasından daha üstün bir yöntem olmadığı bildirilmektedir (5).

Monitörize anestezi bakımı (MAB); lokal infiltrasyon, topikal anestezi, rejyonel anestezi ve periferik sinir blokları ile opere edilen hastaya sedatif-analjezik ilaç uygulanarak monitorize edilmesidir (6). American Society of Anaesthesiologists (ASA) 1998 yılında derin sedasyon ve bilinçli sedasyon kavramları yerine anestezi uzmanları tarafından uygulanan ve sedasyon düzeyinden bağımsız monitörize anestezi bakımı (MAB) kavramını kullanıma sokmuştur. Bu amaçla anksiyeteyi gidermek, sedasyon ve ek

analjezi sağlamak üzere intravenöz ilaçlar; barbitüratlar, benzodiyapezinler, ketamin, propofol, alfa<sub>2</sub> agonistler kullanılır (7).

Deksmedetomidin, cerrahi ve anesteziye bağlı oluşan nöroendokrin ve hemodinamik yanıtları baskılayan, doza-bağlı analjezi ve sedasyon yapan selektif bir alfa<sub>2</sub> agonisttir (8). Yapılan çalışmalarda, α<sub>2</sub> reseptör agonistlerinin sempatotik etki ve doza-bağlı analjezi ve sedasyon yaptıkları gösterilmiştir. Bu özellikleri, deksmedetomidinin teorik olarak anestezi amacıyla kullanım için uygun bir ajan olduğunu göstermektedir. Opioidlere ihtiyacı azaltması ve solunum depresyonu yapmaması, deksmedetomidinin MAB'da kullanılması için en önemli nedenler arasındadır (9).

Ketamin hidroklorür, 35 yılı aşkın süredir kullanılan fensiklidin derivesi bir genel anesteziiktir. Minimal kardiyak ve solunum depresyonu yapması sebebiyle MAB'da sedasyon için kullanılan ideal bir anesteziiktir. Bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin perioperatif ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır (10).

Çalışmamızda primer hipotezimiz alt ekstremitte operasyonu geçirecek olgularda epidural anestezi ile birlikte MAB uygulamasında kullanılacak deksmedetomidinin ve ketaminin, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında sedasyon kalitesi ve postoperatif ağrıya etkisinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, alt ekstremitte cerrahisi planlanan, yaşları 18-80 arasında değişen ve ASA I-II 60 olguda yapıldı. Akut veya

kronik opioid kullanım öyküsü, koagülasyon testlerinde bozukluk veya warfarin kullanımı öyküsü, lomber vertebra anomalisi, nörolojik hastalığı, uygulama bölgesinde veya sistemik enfeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olgulara, 8 saatlik açlık süresini takiben operasyon odasına alındıklarında, premedikasyon amacıyla 0.015 mg/kg atropin ve 0.07 mg/kg midazolam intramüsküler (im) uygulandı ve sol elin dorsal yüzünden periferik venöz yol açılarak kristaloid infüzyonu başlatıldı. Epidural blok %0.5 bupivakain ile sağlandı ve sürekli uygulama amacıyla epidural kateter uygulandı. Epidural enjeksiyon ile eşzamanlı olarak intravenöz (iv) uygulamalar için, olgular randomize olarak 3 gruba ayırdı. Grup I kontrol grubu olarak kabul edildi ve iv %0.9 NaCl 0.5 mg/kg/sa infüzyonu; Grup II'ye iv deksmedetomidin (Precedex flk. 200 µg/ml. Abbott İlaç San Tic A.Ş., North Chicago USA) 0.5 µg/kg/sa infüzyonu ve Grup III'e iv ketamin (Ketalar 5 mg/ml. Flakon. Pfizer, Australia) 0.5 mg/kg/sa infüzyonu başlatıldı.

Olguların premedikasyon öncesinde, operasyon masasına alındığında ve epidural enjeksiyondan itibaren ilk 30 dakika boyunca her 5 dakikada bir; 30-180. dakikalarda her 15 dakikada bir KTA (kalp tepe atımı), SAB (sistolik arteryel basınç), DAB (diyastolik arteryel basınç), DSS (dakika

solunum sayısı), SpO<sub>2</sub> (oksijen saturasyonu) ve sedasyon skoru kaydedildi. Hastalar ilk masaya alındığında, 60, 120, ve 180. dakikalarda kanama miktarı (ml), idrar volümü (ml) ve vücut ısısı (°C) değerleri ölçülerek kaydedildi. Isı ölçümleri, timpanik membrandan Reister ri-thermo cihazı (Infrared Multifunction Thermometer, Riester, Germany) ile gerçekleştirildi ve kaydedildi.

Epidural girişimler lateral dekubit pozisyonunda, L2-3 ve L3-4 aralığından uygulandı. Lokal anestezi amacıyla cilt altına iğne ile 2 ml %2 lidokain uygulandı. 25 G Touhy iğne kullanılarak direnç kaybı tekniği ile epidural aralığa girildi ve kateter yerleştirildi. Test dozu için 2 ml %2 lidokain sonrası 14 ml bupivakain enjekte edildi. İntraoperatif dönemde olgular ağrı duyduğunda 50 µg fentanil ve 6 ml bupivakain epidural kateterden enjekte edildi. Sedasyon Ramsay sedasyon skalası ile değerlendirildi (11). Postoperatif analjezi amacıyla hastalar ağrı duyduğunda epidural kateterden bolus dozu 5 ml, kilitli kalma süresi 40 dakika olacak şekilde hasta kontrollü epidural analjezi (HKEA) uygulandı. HKEA morfin (1mg/ml) içermektedir. Operasyon bitişi ile ilk dozun alındığı zaman arasındaki süre analjezi süresi olarak kaydedildi.

Motor blok Bromage skalası (Tablo 1), duyu muayenesi pinprick testi ile değerlendirildi.

**Tablo 1.** Bromage skalası

0	Hiç paralizi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir
1	Sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz
2	Dizini bükemez, sadece ayağını oynatabilir
3	Ayak eklemi veya başparmağını oynatamaz, tam paralizi vardır



Cerrahi insizyonda Bromage değeri ile, Bromage I,II ve III değerlerine ulaşma süreleri, duysal blok başlama zamanı, T6 düzeyine ulaşma süresi, duysal blok bitiş zamanı kaydedildi. İntraoperatif süreçte genel anesteziye geçilip geçilmediği, ek doz epidural analjezik yapıp yapılmadığı, görülen yan etkiler ve iv infüze edilen toplam deksmedetomidin, ketamin ve serum fizyolojik miktarları (ml) kaydedildi. Hastaların ağrı değerlendirilmesinde vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. Olgular postoperatif dönemde derlenme odasına alındığında 0 ve 30. dakikada; 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 ve 72. saatlerde VAS skorları, SAB, DAB, SpO<sub>2</sub>, DSS ve sedasyon skorları kaydedildi. Postoperatif 24 ve 48. saatlerde HKA'da istek/alım (hastanın her butona basışı/ hastaya her verilışı), morfin tüketimi ve kateter giriş yerleri değerlendirildi. Buna göre kateter giriş yeri temiz, kızarık, kızarık+sıcak ve drenaj var şeklinde değerlendirildi ve kaydedildi. Yan etkiler (idrar retansiyonu, konstipasyon, abdominal distansiyon, ağız kuruluğu, bulantı, kusma) ve tedavileri kaydedildi. Bulantı veya kusması olan hastalara peroral ondansetron uygulandı. Postoperatif dönemde, HKEA uygulamasına rağmen ağrı skoru 3 ve üzerinde

olan olgulara ek analjezik olarak iv 8 mg lornoksikam uygulandı ve kaydedildi.

Veriler Ort±SD veya mean (min-maks) olarak hesaplanarak, niceliksel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlı farklılık saptandığında bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığı Bonferoni, Tukey yada Tamhane çoklu karşılaştırma testlerinden uygun olanı ile incelendi. Grupların kendi içerisinde tekrarlayan ölçümleri ANOVA veya Freidman ANOVA testleri ile incelendi, anlamlı fark bulunduğu farklı grup Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile saptandı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında fark gösterip göstermediği ki-kare testi ile incelendi. İstatistiksel analizler STATISTICA 13.0 ile yapıldı.

## BULGULAR

Gruplar arasında yaş, boy, vücut ağırlığı, cinsiyet ve operasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 2)

**Table 2.** Demografik ve antropometrik özellikler, operasyon süreleri (Ort±SD)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P
<b>Yaş (yıl)</b>	52.10±22.17	50.05 ±20.16	47.15±23.2	0.773
<b>Boy (cm)</b>	169.1±8.27	168.3±9.43	169.2±23.4	0.942
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	70.40±10.75	73.55±15.11	69.75±10.57	0.583
<b>Cinsiyet K/E</b>	8/12	7/13	7/13	0.416
<b>Operasyon süresi (dk)</b>	115.2±49.2	139.95±67.02	106.3±45.83	0.142

Gruplar arasında cerrahi insizyon sırasında Bromage skorları, Bromage I / Bromage II / Bromage III oluşma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

**Tablo 3.** Olguların motor blok oluşma süreleri (Ort.±SD) ve cerrahi insizyon sırasındaki Bromage değerleri [med (min-max)]

Motor blok süreleri (dk)	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P
Bromage I	9.93±4.14	9.60±2.69	11.25±4.20	0.437
Bromage II	19.67±8.99	15.15±5.49	17.93±4.97	0.252
Bromage III	19.00±16.82	18.60±5.98	25.44±8.97	0.399
Cerrahi insizyon anındaki Bromage	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (0-3)	0.100

Duyusal blok başlama süresi, duyusal bloğun T6 düzeyine ulaşma süresi ve duyusal bloğun bitiş zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4).

**Tablo 4.** Olguların duyusal blok başlama, T6 düzeyine ulaşma, bitiş süreleri (Ort.±SD)

Duysal blok süreleri (dk)	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P
Başlama	19.50±5.78	21.30±6.38	18.25±3.60	0.207
T6 düzeyine ulaşma	25.00±0.00	22.83±6.34	29.50±10.63	0.404
Bitiş	193.20±63.43	223.45±53.51	227.40±65.15	0.161

Gruplar arasında periferik oksijen saturasyonları, dakika solunum sayısı, vücut ısı, idrar ve kanama miktarları, kateter giriş yerinde enfeksiyona ait bulgular ve yan etkiler açısından anlamlı fark gözlenmedi.

İntraoperatif 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk, 105.dk, 150.dk SAB ve 45.dk ve 105.dk DAB değerleri deksmedetomidin grubunda ketamin grubundan daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). İlk

analjezik gereksinim zamanı postoperatif 48.saatte ketamin grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 5). 24 ve 48. saatlerde postoperatif epidural morfin tüketimi (Tablo 6), ek analjezik tüketimi (Tablo 7), ağrı skorları (Tablo 8), antiemetik kullanımı (Tablo 9) deksmedetomidin grubunda daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

**Tablo 5.** Olguların Analjezik süreleri (dak)(Ort.±SD)

Ölçüm Zamanı	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P
İlk analjezik gereksinim zamanı (dk)	218.95±12.52	267.75±14.66 **	248.65±57.42	0.041*

\*:  $p<0.05$ ; Üç grup arasında anlamlı fark,

\*\* :  $p<0,05$ ; Grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı fark



**Tablo 6.** Olguların postoperatif epidural morfin tüketimi (mg)(Ort.  $\pm$ SD)

Ölçüm Zamanı	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P
Postoperatif 24.saat	7.07 $\pm$ 1.05	3.80 $\pm$ 0.56***	2.57 $\pm$ 0.31***	0.000**
Postoperatif 48.saat	11.67 $\pm$ 1.55	6.65 $\pm$ 0.79***	4.85 $\pm$ 0.54***	0.000**

\*\* : p<0.001; Grup I ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı fark

\*\*\* : p<0.001; Grup I ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı fark

**Tablo 7.** Olguların postoperatif lornoksikam tüketimi (olgu sayısı,%)

	Grup I (n=20)		Grup II (n=20)		Grup III (n=20)		P
	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%	
Postoperatif 24.saat	18	90	8**	40	14	70	0.003*
Postoperatif 48.saat	12	60	4**	40	4**	20	0.008*

\* : p<0.05; Üç grup arasında anlamlı fark,

\*\* : p<0,001; Grup I ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı fark

**Tablo 8.** Olguların postoperatif vizüel analog skala (VAS) değerleri [med (min-maks)]

Ölçüm Zamanı	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	P
Operasyon sonu	0 (0-0)	0 (0-3)	0 (0-0)	0.035*
Postoperatif 30.dakika	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0.373
Postoperatif 60.dakika	2 (0-3)	0 (0-4)	0 (0-4) **	0.034*
Postoperatif 2.saat	2 (0-5)	2 (0-4)	2 (0-5)	0.469
Postoperatif 4.saat	2 (1-3)	1 (0-4)	2 (1-5)	0.357
Postoperatif 8.saat	1 (1-3)	1 (0-4)	1 (1-3)	0.939
Postoperatif 12.saat	1 (1-4)	1 (0-2)	1 (1-3)	0.800
Postoperatif 24.saat	1 (1-4)	1 (0-3)	1 (0-2)	0.322
Postoperatif 48.saat	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	0.734

\* : p<0.05; Üç grup arasında anlamlı fark;

\*\* : p<0,05; Grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı fark;

**Tablo 9.** Gruplara göre antiemetik uygulanımı (olgu sayısı, %)

	Grup I (n=20)		Grup II** (n=20)		Grup III (n=20)		P
	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%	
<b>Antiemetik</b>	5/20	25	0/20	0	1/20	5	0.011

\*\* : p<0.05, Grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı fark

## TARTIŞMA

Nöroaksiyal blok uygulanan alt ekstremitte operasyonlarından sonra mortalite ve morbidite daha az görülmektedir. Mauermann ve ark nöroaksiyal blok uygulananlarda genel anestezi uygulanan gruba göre ortalama operasyon süresinin daha kısa, kan kaybının ve transfüzyon gereksiniminin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (14).

Rejyonel anestezi esnasında meydana gelen anksiyete, çoğu zaman ağrıdan daha fazla sempatik sistem aktivasyonuna neden olabilir ve aritmi, hipertansiyon myokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olur. Ayrıca cerrahi esnasında dokuların çekilmesine bağlı ağrıyı da engellemek amacıyla opioidler, anksiyolitikler ve alfa<sub>2</sub> reseptör agonistleri kullanılmaktadır (15,16,17). Çalışmamızda epidural anestezi esnasında iv infüzyon ile deksmedetomidin veya ketamin uygulayarak hem postoperatif analjeziyi destekledik, hem de intraoperatif sedasyon sağlamayı amaçladık. Yapılan çalışmada deksmedetomidin infüzyonu sonrasında ağrı skorlarında %14 azalma olduğu bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda 24. ve 48. saatlerdeki toplam morfin ve lornoksikam tüketimi, deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Coşkuner ve ark (19) bupivakain ile epidural anestezi uygulanan bir grup olguya, 1 µg/kg başlangıç dozunu takiben operasyon boyunca 0.5 µg/kg/sa deksmedetomidin infüzyonu uygulamışlardır. Çalışmacılar bu grupta duyuşsal blok derlenme

sürecinin uzadığını ve bradikardiye bağlı atropin tüketiminde artma olduğunu bildirmişlerdir.

Deksmedetomidin ile yapılan ve plazma hedef konsantrasyonu kontrol edilerek infüzyon uygulanan bir çalışmada, düşük dozlarda kalp atım hızında belirgin değişiklik görülmezken artan infüzyon dozlarında kalp atım hızı değerlerinde belirgin azalma görüldüğü bildirilmiştir (19,20). Hall ve ark (21) yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin farklı infüzyon hızlarını (0.2 veya 0.6 µg/kg/sa) kullanmışlar ve doz artışına bağlı olarak daha yüksek oranda KTA, ortalama arter basıncı ve kardiyak atputta düşme gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda 0.5 µg/kg/sa deksmedetomidin uygulanan grupta sistolik ve diyastolik arteryel basınçlarının, infüzyonun 45. dakikasından itibaren kontrol grubundan farksız ancak, ketamin grubundan anlamlı olarak düşük seyrettiğini saptadık. Bu sonuç, deksmedetomidinin hipotansif etkisiyle açıklanabileceği gibi, ketaminin hipertansif etkili olmasıyla da açıklanabilir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına karşın her iki ilaç grubunda da arteryel kan basınçlarında klinik olarak dikkate değer bir fark olmadığı görülmektedir. Üç grup arasında intraoperatif kanama miktarları açısından bir fark saptanmamış olması da, bunu desteklemektedir. Çalışmamızda deksmedetomidin infüzyonu uyguladığımız olgularda kalp tepe atımı değerleri diğer gruplardan düşük bulduysa da, bu fark ne klinik olarak müdahale gerektirmiş, ne de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Rejyonel anestezi, termoreglatuvar kontrolü bozmaktadır. Bu etki, sempatik blokaj ile, periferik

vazodilatasyona ve böylece ciltte kan akımında artışa, yani ısının vücutta merkezden perifere dağılımını sağlar, cilt yoluyla ısı kaybına yol açmaktadır (22). Bizim çalışmamızda da normalde 36.5-37.5°C olması gereken vücut ısısının epidural anestezi ile daha düşük olduğu görülmektedir. Postoperatif vücut ısısı ve titreme üzerine Joris ve ark (23)'nin yaptıkları çalışmada, iv 150 µg klonidin verilen olgularda vücut ısısının normale gelmesinin anlamlı olarak yavaşladığı bildirilmiştir (24).

Cerrahi nosisepsiyon sonrası, NMDA reseptörlerinin uyarılması sonucu santral duyarlılık oluşur. NMDA kompetitif reseptör antagonisti olan ketaminin cerrahi sırasında özellikle bir opioidle birlikte bolus veya sürekli infüzyonla uygulanmasının postoperatif analjeziye katkısı olduğunu bildiren araştırmalar vardır (10,30-34,35). Bu da, ketaminin akut opioid toleransını engellediğini veya opioid analjezisini potansiyalize ettiğini düşündürmektedir (25).

Kararmaz ve ark (26) postoperatif analjezi amacıyla torasik epidural kateter uygulamış genel anestezi indüksiyonuyla birlikte 0.5 µg/kg/sa şekilde ketamin infüzyonu, kontrol grubuna da salin verilmiştir. Postoperatif analjezi, 0.2 mg/ml morfin ve 1.25 mg/mL bupivakain içeren ve 4 ml/saat infüzyon ve 5 ml bolus dozu, 4 saat limiti 40 ml, kilitli kalma süresi 20 dakika olacak şekilde planlanan HKEA yöntemi ile sağlanmıştır. İntraoperatif ketamin grubunda VAS değerleri, morfin tüketimi ve morfine bağlı yan etkilerin daha az olduğu bulunmuştur. Çalışmacılar, NMDA reseptör antagonistlerinin diğer analjeziklerin etkilerini (morfin ve lokal anesteziçiler gibi) potansiyalize ettikleri sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızın sonuçları, intraoperatif iv ketamin infüzyonu uygulanan olgularda postoperatif 60.dk VAS değerleri ile postoperatif 24. ve 48. saatlerdeki

epidural morfin ve postoperatif 48. saatte ek analjezik tüketiminin kontrol grubundan düşük olduğu şeklindedir.

Ketamin kan basıncını, kalp tepe atımını, kardiyak outputu artırarak, direkt santral sempatik stimülasyon yoluyla ve postganglionik sempatik sinir sonlarına norepinefrin alımını inhibe ederek, ısının merkezden perifere yayılımını azaltır (27). Kinoshita ve ark (28) düşük doz ketamin infüzyonunun, spinal anestezi sırasında propofol sedasyonu uygulamasında görülen hipotermiyi önlediğini saptamışlardır. Çalışmamızda ketamin grubunda intraoperatif dönemde vücut ısısı diğer gruplardan yüksek bulunmuştur (22,28). Çalışmamızda ketamin grubunda intraoperatif dönemde SAB ve DAB'ın başlangıç değerlerini koruduğu, deksmedetomidin grubunda görülen arteriyel kan basıncındaki düşmenin ketamin grubunda görülmediği saptanmıştır.

Sonuç olarak, alt ekstremitte kırığı operasyonlarında epidural anestezi uygulanan olgularda MAB amacıyla iv infüzyon yoluyla uyguladığımız deksmedetomidin ve ketamin blok kalitesi, solunum, vücut ısısı, idrar ve kanama miktarları ve analjezi açısından birbirine üstünlüğü olmadığını saptadık. İntraoperatif SAB ve DAB değerlerini deksmedetomidin grubunda daha düşük, postoperatif dönemde ilk analjezik gereksinim süresi, epidural morfin tüketimi, ağrı skorları, ek analjezik tüketimi ve yan etkiler açısından her iki ilacın da etkinliklerini benzer bulduk. Uygun olgu seçiminde her iki ajanında kullanılabilmesi, fakat deksmedetomidin infüzyonunun postoperatif analjezi açısından ketamine göre daha uygun olabileceği kanısına vardık.

## KAYNAKLAR

1. Kurt E. Rejyonel anesteziye donanım ve ekipman. TARD XXXVIII. Ulusal Kongresi Özet Kitabı s.57, Antalya, 2004.
2. Sürgit M, Çanakçı N. Antikoagulan tedavi ve rejyonel anestezi. Özatamer O (Editör). Anesteziye güncel konularda. Birinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. S 357.
3. Kayhan Z. Klinik anestezi. 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004:115-117,118,484,552-555,562,570-572,573,574,578-80,644.
4. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. (Çeviri: Elar Z.) Klinik Anestezi El Kitabı. İstanbul. Logos Yayıncılık, 1999:283.
5. Yılmazlar A. Ortopedik cerrahide kombine genel ve rejyonel anestezi. TARD XXXVIII. Ulusal Kongresi Özet Kitabı s.87, Antalya, 2004.
6. Lowrie L, Weiss AH, Lacombe C. The pediatric sedation unit: a mechanism for pediatric sedation. Pediatrics. 1998; 102(3):E30.
7. Sa Rego M, Watcha M, White P. The changing role of monitored anesthesia care in ambulatory setting. Anesth Analg 1997; 85:1020-36.
8. Jaionen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttinen J, Salmenperä M et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. Anesthesiology 1997; 86:331-45. 75
9. Wahlander S, Frumento RJ, Wagener G, Saldana-Ferretti B, Joshi RR, Playford HR et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after thoracic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2005; 19:630-5.
10. Becke K, Albrecht S, Schmitz B, Rech D, Koppert W, Schuttler J et al. Intraoperative low-dose S-ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. Pediatric Anesthesia 2005; 15:484-90.
11. Ramsay MA, Savage TM, Simson BR, Goodwin R. Controlled sedation with Alphaxalone-Alphadalone. BMJ 1974; 2:656-9.
12. Bromage PR. Epidural analgesia, Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders, 1978: 301-20.
13. Önal A. Algoloji. Elazığ: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. s.74.
14. Mauermann W, Shilling A, Zuo Z. A comparison of neuroaxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: A meta-analysis. Anesth Analg. 2006;103:1018-25.
15. Kayhan Z. Klinik anestezi. 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004:115-117,118,484,552-555,562,570-572,573,574,578-80,644.
16. Smith I, Avramor M, White PF. A comparison of propofol and remifentanyl during monitored anesthesia care. J Clin Anesth 1997; 9:148-54.
17. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. Drugs 2000;59:263-8.
18. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 2000; 93:382-94
19. Coskuner I, Tekin M, Kati I, Yagmur C, Elcicek K. Effects of dexmedetomidine on the duration of anaesthesia and wakefulness in bupivacaine epidural block. Eur J Anesthesiol 2007; 23:1-6.
20. Doufas AG, Lin CM, Suleman MI, Liem EB, Lenhardt R, Morioka N et al. Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. Stroke 2003;34(5):1218-23
21. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg 2000; 90:699-705
22. Sagır O, Gülhas N, Toprak H, Yücel A, Begec Z, Ersoy O. Control of shivering during regional anaesthesia: prophylactic ketamine and granisetron. Acta Anaesthesiol Scand 2007;51:44-49
23. Joris J, Banache M, Bonnet F, Sessler DI, Lamy M. Clonidine and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. Anesthesiology 1993;79(3):205-7
24. Morgan GE, Mikhail MS. (Çeviri: Lüleci N). Klinik Anesteziyoloji. İstanbul: Tayt Ofset; 2002:254,255,262,269,270,271,340
25. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. Anesth Analg 1997;84(5):1086-90
26. Kararmaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoglu S, Özyılmaz M. Intraoperative intravenous ketamine in combination with epidural analgesia: Postoperative analgesia after renal surgery. Anesth Analg 2003;97:1092-6
27. Tobias J. Controlled hypotension in children. Pediatr Drugs 2002;4(7):439-53
28. Kinoshita T, Suzuki M, Shimada Y, Ogawa R. Effect of low-dose ketamine on redistribution hypothermia during spinal anesthesia sedated by propofol. J Nippon Med Sch 2004;71(2):92-8

## Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Kanama veya Tamponad Nedeniyle Erken Dönemde Acil Yapılan Revizyonlar

### Urgent Revision Due to Bleeding or Tamponade in Early Period After Open Heart Surgery

İyad Fansa<sup>1</sup>, Mehmet Acıpayam<sup>1</sup>, Cem Lale<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, HATAY

#### ÖZET

**Amaç:** Açık kalp cerrahisi (AKC) sonrası kanama ve/veya tamponad nedeniyle hemodinamik instabilite gelişen hastalara gerekli müdahale zaman kaybetmeden yapılmalıdır. Acil revizyon oranı klinikten kliniğe göre değişkenlik göstermekle birlikte olguların %80'den fazlası kanamaya bağlıdır. Biz burada acil revizyona aldığımız hastaları sunmak istedik.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2013-Haziran 2014 tarihleri arasında iki cerrah tarafından 123 AKC ameliyatı yapılmış olup, 9 hasta (%7,3) (bir kadın, sekiz erkek) kanama ve/veya tamponad nedeniyle acil revizyona alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 57,7 (53-71). Kadın hastaya Mitral Valv replasmanı (MVR)+koroner arter bypass greft (KABG) diğer hastalara KABG ameliyatı yapıldı.

**Bulgular:** MVR+KABG hastası post-op 4.günde diğer hastalar post-op ilk 8 saat içerisinde revizyona alınmıştır. Hastaların ikisinde safen distal anastomozunda kanama vardı. Bir hastada yaygın sızıntı şeklinde kanama vardı, diğer hastalarda kanamayı izah edecek bir odak tespit edilememiştir. Kapak+koroner ameliyatı yapılan hastada ise seröz mayi vardı kanama yoktu. Hastalardan ikisinde hastane enfeksiyonu gelişti. Revizyona alınan hastaların hiçbirinde mortalite görülmedi.

**Sonuç:** AKC sonrasında hastalarda hemodinamik bozulma varsa, hızlı değerlendirme yapılarak erken dönemde acil revizyona alınması hastalarda gelişebilecek mortalite ve morbiditeyi azaltacağına inanıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyak cerrahi işlemler, Ameliyat sonrası komplikasyon, Re-eksplorasyon

#### ABSTRACT

**Aim:** After open heart surgery in patients with hemodynamic instability due to bleeding and / or pericardial tamponade interventions must be done without losing time. Although urgent revision rate vary according to clinical to clinical. More than 80 % of cases is due to the bleeding. Here we want to offer patients where we take urgent revision.

**Materials and Methods:** Between January 2013 and June 2014, 123 open heart surgery is performed by two surgeons. 9 patients (7.3 %) (one female, eight male ) were taken Urgent revision due to bleeding and / or pericardial tamponade. The mean age of the patients was 57,7 (53-71). Female patient underwent mitral valve replacement (MVR) + coronary artery bypass graft (CABG), other patients underwent CABG surgery.

**Results:** MVR + CABG patient in the post-op day 4 , other patients post-op within the first 8 hours were operated for revision. Saphenous vein distal anastomoses were bleeding in two patients. One patient had bleeding as a common oozing. In other patients could not be detected focus will explain the bleeding. There was no bleeding in patients undergoing MVR + CABG surgery, but she had serous fluid. Nosocomial infection occurred in two patients. There was no mortality among patients undergoing revision.

**Conclusion:** If hemodynamic deterioration occurs in patients after open heart surgery, making rapid assessment and taking urgent revision, we believe will reduce mortality and morbidity.

**Key Words :** Cardiac surgical procedures, Postoperative complications, Re-exploration

Gönderme tarihi / Received: 20.02.2015 Kabul tarihi / Accepted: 18.03.2015

İletişim: Mustafa Kemal Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Hatay/Türkiye, E-posta: [iyadfansa@yahoo.com](mailto:iyadfansa@yahoo.com)



## GİRİŞ

Açık kalp cerrahisi (AKC) sonrası kanama ve/veya tamponad nedeniyle hemodinamik instabilite gelişen hastalara gerekli müdahale zaman kaybetmeden yapılmalıdır (1). AKC sonrası revizyon nedenleri kanama, kardiyak tamponad, greft tıkanması, kardiyak arrest veya kapak disfonksiyonudur. Çalışmalar erken dönemde yapılan revizyonun mortalite, intraaortik balon pompası (İABP) ihtiyacı, uzamış yoğun bakım kalış süresi, aritmi ve derin sternal enfeksiyon açısından risk oluşturduğunu ortaya koymuştur (2,3,4).

Acil revizyon oranı klinikten kliniğe göre değişkenlik göstermekle birlikte olguların %80'den fazlası kanamaya bağlıdır. Çalışmalara göre kanama nedeniyle reoperasyon oranı ortalama %6,2 kadardır (5). Postoperatif dönemde önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen kanama nedenleri; 1-Ameliyat öncesi koagülasyon faktör eksiklikleri, koroner revaskülarizasyon öncesi akut miyokardiyal enfarktüs nedeniyle trombolitik tedavi, antiagregan tedaviye devam edilmesi. 2-Ameliyat süresi ve sonrasında cerrahi nedenlere bağlı: Vasküler anastomoz yerleri, greftlerin yan dalları, kanülasyon yerleri, aorttomiler veya kardiyotomiler, sol ventrikül anevrizma rezeksiyon hattı, internal mammaryan arterin distalde transekte edildiği yer, plevral ve perikardiyal insizyonlar kanama yerleri olabilir. Ameliyatın kısa sürmesi, teknolojinin ilerlemesi ile daha az travmatik oksijenatör ve ekstrakorporal dolaşım hataları, hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında hemorajik diyatez açısından iyi incelenmesi ve otolog kan transfüzyonu gibi gelişmelerle

kanamaya bağlı reeksplorasyon oranlarında azalma olmuştur (6,7).

Tedavi edilmediği takdirde aşırı postoperatif kanama hemorajik şok ve/veya perikardiyal tamponad ile sonuçlanabilir. Bu nedenle dikkatli hemodinamik monitörizasyon erken tanı ve tedaviye yönelik karar vermede önemlidir. Sağ sol kalbin doluş basınçları ve kardiyak debi ölçümleri doğru tanı konulmasında önemli parametrelerdir (8).

Ameliyat sonrası acil revizyon gerektiren durumlarda uygun olanı hastanın ameliyathane ortamında ameliyata alınmasıdır. Bazı durumlarda; Kontrol altına alınamayan kanama, greft tıkanıklığı gelişen ve kardiyak fonksiyonları kötü olan hastalarda revizyon tek başına yeterli olmadığı hallerde kardiyopulmoner bypasa ihtiyaç duyulması nedeniyle, birçok merkez hastaların ameliyathane ortamında revizyona alınmasını savunmaktadır. Hemodinamisi stabil olmayan inotropik destek veya İABP desteği olan, ekstra-kardiyak masaj ihtiyacı olan hastaların ameliyathaneye taşınmasında oluşacak zorluk ve zaman kaybını azaltmak için, uygun şartların oluşturulmasıyla bu durumdaki hastalar yoğun bakım ünitesinde ve gerektiğinde kardiyopulmoner baypas desteği sağlanarak revizyona alınabilir (9,10,11).

Biz bu çalışmada, retrospektif olarak, kliniğimizde postoperatif dönemde tamponad ve /veya kanama nedeniyle revizyona aldığımız hastalar gözden geçirildi.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2013-Haziran 2014 tarihleri arasında iki cerrah tarafından 123 AKC ameliyatı (Tablo 1) yapılmış olup, 9 hasta (%7,3) (1 kadın, 8 erkek) kanama ve/veya tamponad nedeniyle acil revizyona alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması

57,7 (53-71). Kardiyo pulmoner bypass altında ameliyat alınan hastalarda klasik median sternotomi yapıldı, yeterli heparinizasyon sağlandıktan sonra aktif koagülasyon zamanı (AKZ) 450-650 saniye arasında kalacak şekilde heparin yapıldı. Kros klemp sonrası antegrad kardioplejiyle myokard koruması sağlandı işlem sonrası heparin nötralizasyonu hastanın başlangıç değerindeki AKZ baz alınarak ilave protamin yapıldı.

Hemodinamiyi akut olarak bozan kanama, malign aritmi (tedaviye cevapsız ventriküler fibrilasyonu/taşikardi) ve akut kardiyak arrest durumlarında hastanın kliniği uygunsa öncelikle

medikal tedavi (inotropik ajanlar, antiaritmik ilaçlar, sıvı ve kan replasmanı), gerekli durumlarda intraaortik balon pompası (İABP) yerleştirildi. Buna rağmen hemodinamide düzelme olmadığında hastalar revizyona alındı. Kanama nedeniyle revizyona alınan hastalarda, revizyona alınmalarında konvansiyonel kurallar göz önüne alınmış olup (12), erişkin hastalarda ilk saatte 500ml'in üzerinde, ilk iki saatte 800ml'nin üzerinde, ilk üç saatte 900 ml'nin üzerinde, ilk dört saatte 1000 ml'nin üzerinde, ilk beş saatte 1200 ml'nin üzerinde ani kanama veya kanamaya bağlı akut tamponad gelişen hastalar revizyona alındı.

**Tablo 1. Açık Kalp Cerrahisi Yapılan Hastaların Dağılımı.**

	ERKEK	KADIN	REVİZYON	EX	
<b>KABG</b>	97	80	17	8	3
<b>MVR</b>	14	3	11	-	-
<b>MVR+ KABG</b>	2	-	2	1	-
<b>AVR</b>	6	3	3	-	1
<b>ASD</b>	1	-	1	-	-
<b>MİKSOMA</b>	1	1	-	-	-
<b>DİSSEKSİYON</b>	1	1	-	-	1
<b>DUVAR RÜPTÜRÜ</b>	1	-	1	-	1
<b>TOPLAM</b>	123	88	35	9	

KABG( Koroner Arter Bypass Greft), MVR (Mitral Valv replasmanı), AVR(Aortik Valv Replasmanı),ASD(Atriyal Septal Defekt).

## BULGULAR

Kadın hastaya Mitral Valv replasmanı (MVR)+koroner arter bypass greft (KABG) diğer hastalara KABG ameliyatı yapıldı. Hastaların ikisinde Sol ana koroner arter hastalığı, 3 hastada tip2 diyabet, 4 hastada hipertansiyon,6 hasta sigara içicisi. Hastaların hepsi ameliyat gününe kadar antiagregan ilaç alıyordu. Hastaların 2 tanesinde EKG değişikliği olması nedeniyle ameliyata acil olarak alındı. Bir hastanın 8-10 hafta önce mesane tümörü

nedeniyle kemoterapi alma öyküsü, bir hastanın serebral kanama nedeniyle 2 kez ameliyat öyküsü var.

MVR+KABG hastası pot-op 4.günde tamponad tanısı ile diğer hastalar post-op ilk 8 saat içerisinde revizyona alınmıştır. Hastaların ikisi inotrop destek alıyordu ve intraaortik balon pompası vardı. Hastaların hepsi ameliyathane ortamında GAA'da ameliyata alınarak resternotomi yapıldı. Hiçbir hastada kardiyo



pulmoner bypassa girilmedi. Kan ve pıhtılar temizlendikten sonra mediasten ılık serum fizyolojik ile yıkama yapıldı, revizyona alınan hastaların ikisinde safen distal anastamozundaki kanama primer sütürlerle kontrol altına alındı. İki hastada yaygın sızıntı şeklinde kanama vardı. Diğer hastalarda kanamayı izah edecek bir odak tespit edilememiştir. Kapak+koroner ameliyatı

yapılan hastada ise seröz mayi vardı kanama yoktu.

Revizyona alınan hastaların ikisinde hastane enfeksiyonu gelişti. Bu da yoğun bakımda kalış ve taburculuk sürelerinin uzamasına neden olmuştur. Revizyona alınan hastaların hiçbirinde mortalite görülmemiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Revizyona alınan hastaların yaş dağılımı, cinsiyet, kanama odağı, kardiyopulmoner baypas(CPB) süresi, drenaj miktarı, revizyona alınana kadar geçen süre, hastaneden taburcu olduğu süre.

Yaş/ Cinsiyet	Ameliyat	Kanama odağı	CPB süresi (dakika)	Drenaj (ml)	Revizyona kadar geçen süre (saat)	Post-Op Taburculuk süresi (gün)
69 E	KABG 4	OM safen distal anastamoz	147	550-600	2	7
70E	KABG 4	Odak yok Sızıntı şeklinde	130	1050	8	8
64E	KABG 4	Odak yok	161	850	4	6
67E	KABG 5	Odak yok	87	650	2	5
56E	KABG 3	Odak yok	55	950	4	5
71E	CABG 5	RCA safen distal anastamoz	92	500	3	7
62E	KABG 4	Tamponat yok Düşük debi	127	Arrest	2	8
68E	KABG 4	Odak yok	148	900	6	15 (HE)
54K	MVR+KABG2	Seröz mayi	184	250-300	96	30 (HE)

KABG (koroner arter baypas greft), OM (obtus marginal koroner arter), RCA (sağ koroner arter),HE (hastane enfeksiyonu gelişen hastalar)

## TARTIŞMA

Açık kalp ameliyatları sonrasında revizyon nedenleri kanama, tamponad, greft oklüzyonu, kapak disfonksiyonu veya kardiyak arrest nedeni ile olmaktadır.

Revizyona aldığımız hastalardan biri dördü koroner arter baypas greft ameliyatı sonrası kardiyak arrest nedeni ile acil revizyona alındı, hastada kanama odağı ve tamponad bulgusu yoktu, kullanılan safen greftler patent (tıkalı

değil) idi, kardiyak arrest düşük debiye bağlanmıştır.

Acil revizyon oranı klinikten kliniğe göre değişkenlik göstermekle birlikte olguların %80'den fazlası kanamaya bağlıdır (1,2,5,13). Yapılan çalışmalarda kanama nedeniyle yapılan revizyon %1,7-4,9 arasında bildirilmektedir (14,15,16). Hastalarımızın 7 tanesi drenaj nedeniyle acil revizyona alınmış kanama

nedeniyle yapılan revizyon oranımız %5,6 bulundu. Drenaj nedeniyle revizyona alınan hastaların 2 sinde aktif kanama odağı Safen distal anastomozu olarak tespit edilmiş diğer hastalarda ise kanamayı izah edecek bir odak saptanmamış, sızıntı şeklinde kanamalar görülmüştür. 3 hastaya hematoloji konsültasyonu sonrasında trombosit süspansiyonu verildi.

Hastamızın biri ise post-op 4 günde tamponad nedeniyle acil revizyona alındı hastada kanama yoktu sadece seröz mayi vardı yapılan tetkiklerde hipoalbünemi vardı ve replasman tedavisi yapıldı.

AKC sonrası sternal enfeksiyon mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olabilir (4,17). Revizyon sonrasında sternal yara enfeksiyonu oranları çalışmalarda %2-6 arasında bulunmuştur (4,11,13,17). Bizim seride revizyona post-op 4.günde alınan hastada sternal yara enfeksiyonu gelişti. Yara yeri kültürlerinde Metisiline dirençli (Enterococcus

faecium) enterokok üredi, yoğun bakımda 5 gün takip edilen hasta, serviste 25 gün tedavisine devam edilerek hasta post-op 30. günde şifa ile taburcu edildi. Revizyona alınan hastaların birinde balgam kültürlerinde Pseudomonas aeruginosa üredi, 5 gün yoğun bakım takibi sonrası hasta serviste tedavisine 10 gün daha devam edilip post-op 15. günde şifa ile taburcu edildi. Revizyona alınan hastalarda enfeksiyon oranı %1.6 bulundu.

Kanama komplikasyonları nedeniyle revizyona giden hastalarda mortalite %8-26 arasında bildirilmiştir (11, 14, 15). Bizim seride revizyona aldığımız hiçbir hastada mortalite görülmedi fakat enfeksiyon gelişen iki hastanın yoğun bakımda kalış süreleri ve hastaneden taburcu olmaları uzun sürmüştür (Tablo 3). Sonuç olarak, AKC sonrasında hastalarda hemodinamik bozulma varsa, hızlı değerlendirme yapılarak erken dönemde acil revizyona alınması hastalarda gelişebilecek mortalite ve morbiditeyi azaltacağı kanaatindeyiz.

**Tablo 3.** Enfeksiyon varlığıyla bazı değişkenler arasındaki ilişki.

	Enfeksiyon var Median (min-maks)	Enfeksiyon Yok Median (min-maks)	P
Yaş	61,00 (54,00-68,00)	67,00 (56,00-71,00)	0.380
Revizyon süreleri saat	51,00 (6,00-96,00)	3,00 (2,00-8,00)	0.073
Taburcu süreleri gün	22,50 (15,00-30,00)	7,00 (5,00-8,00)	0.038
CPB süreleri dakika	166,00 (148,00-184,00)	127,00 (55,00-161,00)	0.079
Drenaj ml	587,50 (275,00-900,00)	650,00 (0,00-1050)	0.770

## KAYNAKLAR

- 1-Aksoy R, Kalaycıoğlu L, Arslan DG, Balcı AY, Özdemir F, Tuygun AK, Yekeler İ. Ameliyat sonrası erken dönemde hemodinamik instabilitenin tedavi yaklaşımı. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2014;22(2):291-7.
- 2-Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. Ann Thorac Surg 1995;59:664-7.
- 3-Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. Ann Thorac Surg 1993;56:539-49.
- 4-Ottino G, De Paulis R, Pansini S, et al. Major sternal wound infection after open heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2579 consecutive operative procedures. Ann Thorac Surg 1987;44:173-9.
- 5-Czer LSC. Mediastinal bleeding after cardiac surgery : etiologies,diagnostic considerations, and blood conversation methods.J Cardiothorac Anesth 3: 760-765,1989.
- 6-Lovre TR, Hendren WG, Okeefe DD, et al: Transfusion of predonated autologous blood in elective cardiac surgery. Ann Thorav surg 1987;43:508-512.
- 7-Sobel M, Salzman EW. Hemorrhagic and thrombotic complications of cardiac surgery. İn Baue AE eds. Glenn's Thorasic and Cardiovascular Surgery. USA: Appleton & Lange, 1991: 1547-1557
- 8-Hartstein G, Janssens M. Treatment of excessive mediastinal bleeding after cardiopulmonarybypass. Ann Thorac Surg 62:1951-1954,1996.
- 9-Fiser SM, Tribble CG, Kern JA,et al. Cardiac reoperation in the intensive care unit. Ann Thorac Surg.
- 10-Ozatik MA,Göl K, Budak B, Küçüker Ş, Sarıtaş A, Mavitaş B, et al. Reexploration for bleeding and tamponade in the intensive care unit following open heart surgery. [Article in Turkish] Anadolu Kardiyol Derg 2004;4:19-22
- 11-Kaiser GC, Naunheim KS, Fiore AC, et al. Reoperation in the intensive care unit. Ann Thorac Surg 1990;49:903-8.
- 12-Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Cardiac Surgery. 2nd ed.New York: John Wiley; 1993;p. 222.
- 13-Sellman M, Intonti MA, Ivert T. Reoperation for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. Eur. J Cardio/thorac Surg. 1977;11:521-7.
- 14-Moultan MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1037-46.
- 15- Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, et al. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Arch Surg 1998;133:442-7.
- 16-Gerçekoğlu H, Keser S, Flimflek S, et al. Açık kalp cerrahisi sonrası kanama nedeniyle yapılan reeksplorasyonun risk faktörü olarak değerlendirilmesi.Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 1997;7:435-7.
- 17-Borger MA, Rao V, Weisel RD,et al. Deep seternal wound infection: risk factors and outcomes.Ann Thorac Surg 1998;65:1050-6

## Klodronat Periferik Sinirlerde Yaralanma Sonrası Rejenerasyon Sürecini Hızlandırır mı?

### Does The Clodronate Accelerate Regeneration Process After Peripheral Nerve Injury?

İbrahim Kahraman<sup>1</sup>, Mustafa Güven<sup>2</sup>, Recep Dokuyucu<sup>3</sup>, Fatih Sefil<sup>3</sup>, İsmail Günay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD, Hatay

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD, Adana

<sup>3</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Hatay

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada seçici olarak sistemik ve yerleşik makrofaj popülasyonunu baskılayan bir ajan olan lipozom ile kaplanmış Klodronatın (LEC: Liposome Encapsulated Clodronate) periferik sinir hasarı sonrası dejenerasyon-rejenerasyon sürecine etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Deneylerimizde 8 haftalık wistar türü erkek sıçanlar rastgele olarak 5 gruba ayrıldı. A grubu kontrol grubu olarak seçildi. B4 ve B8 grupları ezilme grubu olup sağ siyatik sinirleri hasarlandı. C4 ve C8 grupları ise ezilme + LEC uygulanan gruplar olarak seçildi. Hasarlanma sonrası C gruplarına 5. 10. ve 15. günlerde intravenöz LEC uygulandı. Hasarlanmayı takiben 4 ve 8 hafta sonra B ve C gruplarının siyatik sinirlerinden önce EMG kaydı alındı sonra sinirler disekte edildi. Bu demetlerden, 4-Aminopiridin (4-Ap) uygulaması öncesi ve sonrasında bir in-vitro elektrofizyolojik yöntem olan Sukroz-gap tekniği ile Bileşik Sinir Aksiyon Potansiyelleri (BSAP) kayıtları alındı.

**Bulgular:** B ve C gruplarında iletim hızları ile BSAP genliği, yükselme süresi (DT), yarı düşme süresi (½ FT) ve latans parametreleri üzerine LEC'in anlamlı bir etkisi görülmedi ( $p>0.05$ ). Ancak 4-Ap uygulandıktan sonra oluşan bir fenomen olan gecikmiş depolarizasyon (del-dep) genliği üzerinde LEC'in anlamlı etkisi görüldü ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Elde ettiğimiz bulgular ışığında LEC'in yaralanma sonrası ortaya çıkan Wallerian dejenerasyon sürecini kısalttığı ve rejeneratif bir etki olarak miyelinizasyonu hızlandırdığını söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Periferik Sinir Hasarı, Makrofaj, Klodronate, Sukroz-gap, Aksiyon Potansiyeli

#### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed of the effects of LEC (LEC; Liposome Encapsulated Clodronate) an agent, to selectively deplete or reduce resident and systemic macrophages population during the degeneration-regeneration cycle after peripheral nerve injury.

**Materials-Methods:** In our experiments, eight weeks old male wistar rats randomly divided into 5 groups as control (Group A), crush (Group B4 and B8) and crush+received LEC treatment (Groups C4 and C8) (n=40). Nerve crush injury model was performed on right sciatic nerve of the animals except the control group. Immediately after injury, LEC was intravenously injected after the days of post-operation 5, 10 and 15th (Group C). After 4-8 weeks following the injury, before EMG measurement was recorded than sciatic nerve dissected from Group B and C. Before and after 4-Aminopyridine (4-Ap) administration, the Compound Action Potential (CAP) were recorded with modified sucrose-gap system which is an in-vitro electrophysiological method from these branches

**Results:** Our data show that LEC administration on damaged nerve did not significantly change CAP's parameters which are CV (CV; Conduction Velocity), amplitude of CAP, depolarization time (DT), latency and half width of CAP ( $p>0.05$ ). However, LEC significantly changed the amplitude of delayed depolarization (del-dep) when occurring after administration of 4- Ap ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The data obtained from this study, LEC may be reduce process of WD (Wallerian Degeneration) and accelerate functional recovery effect on remyelination after peripheral nerve injury.

**Key words:** Peripheral Nerve Injury, Macrophage, Clodronate, Sucrose-gap, Action Potential

Gönderme tarihi / Received: 22.01.2015 Kabul tarihi / Accepted: 13.03.2015

İletişim: Yrd. Doç. Dr. İbrahim Kahraman, Mustafa Kemal Üni. Tıp Fakültesi Biyofizik AD, Hatay E-posta: [ik.kahraman@gmail.com](mailto:ik.kahraman@gmail.com)

## GİRİŞ

Periferik Sinir Sistemindeki (PSS) sinir hasarları ciddi sağlık sorunlarından biri olmakla beraber hasarlanma sonrası kayda değer rejeneratif kapasite gösterirler. PSS'de sinirlerin hasara uğraması ya da yapının bozulması "periferik nöropati" olarak isimlendirilen olguların ortaya çıkmasına neden olur ve kaçınılmaz olarak aksonun distal kısmında wallerian dejenerasyon (Anterograd dejenerasyon) görülür (1-3). Yaralanma sonrası (sinir ezilmesi-crush, diyabet, bası-travma vb.) hasar görmüş sinir demeti ile yerleşik makrofajlar ve kan yoluyla gelen sistemik makrofajlar arasında aktif iletişim meydana gelir. Makrofajlar ve schwann hücreleri dejenere olan aksonları ve miyelin tabakasını 1-2 hafta içerisinde fagosite ederek ortadan kaldırırlar (4). Makrofajların nöropatilerin oluşumunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hem travma hem de hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan nöropatiler makrofaj aktivitesi ile ilişkilidir.

Çalışmamızda makrofajlara özgü baskılayıcı bir ajan olan lipozom ile kaplanmış Klodronate'in (LEC: Liposome Encapsulated Clodronate) periferik sinir hasarı sonrası rejenerasyon sürecine etkisinin araştırılması amaçlandı. LEC periferik makrofajların sayısını azaltırken diğer hücreleri etkilememektedir (5).

Daha önce yapılan çalışmalar da LEC'in makrofajları spesifik olarak baskılaması sonucu rejenerasyonun yavaşladığı belirtilmiştir. Ancak çalışmamızda biz tam tersini göstermeye çalıştık. Sistemik olarak hasar bölgesine infiltre olan makrofajlar hasar görmüş sinir liflerini ortadan kaldırmanın yanı sıra halen sağlam olan aksonlara ait miyelin kılıfı da ortadan kaldırmaktadır. Bu çalışmadaki hipotezimiz

spesifik bir ajan kullanarak makrofajları baskılamak ve henüz hasarlanmamış yolakları koruyarak yeni oluşacak akson filizciklerinin bu yollardan ilerlemesini sağlayarak dejenerasyon sürecini dolayısıyla rejenerasyonu öne almaktır (6).

Duyusal sinir liflerinde yapılan çalışmalarda farmakolojik ve kinetik olarak birbirinden farklı olan en az 3 tip  $Na^+$  kanal akımları (hızlı ve yavaş) gösterilmiştir (7-10). 4-Ap hızlı kinetikli voltaj-kapılı  $K^+$  kanallarını spesifik bloklamak için kullanılmaktadır ve 4-Ap etkisinde bırakılan bazı sinirlerde aksiyon potansiyelini (AP) takiben bazı depolarizasyonlar ortaya çıkmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda gecikmiş depolarizasyonların nedeninin yavaş kinetikli  $Na^+$  kanallarından kaynaklandığı anlaşılmıştır. Buna gecikmiş depolarizasyon (delayed depolarisation, del-dep) adı verilmiştir (11-13).

Kinetik olarak hızlı olan 4-Ap duyarlı  $K^+$  kanalları internodal (juxtrapanodal) dağılım gösterirler. Deneysel olarak demiyelinize veya rejenerasyonunu tam olarak henüz tamamlamamış aksonlar üzerine 4-Ap ile yapılan deneyler; 4-Ap'nin AP'nin süresi üzerine etkisinin miyelin tabakanın tekrar oluşmasından sonraki etkisinden çok daha büyük olduğunu göstermiştir (14). Bu bulgu 4-Ap duyarlı ve hızlı kinetik gösteren  $K^+$  kanallarının internodal lokalizasyon gösterdiği veya miyelin kılıf tarafından örtüldüğünün önemli bir kanıtı sayılmıştır. Özetle söylemek gerekirse, miyelin tabaka oluştuğu 4-Ap'ye olan duyarlılık azalmaktadır bu da miyelinizasyonun geliştiğinin bir göstergesidir.

Günümüz imkânları ile rejenerasyonun başarısının değerlendirilmesinde, reienervasyonun ölçülmesi ve fonksiyonların

geriye dönmesine göre karar verilir. Morfolojik ve fonksiyonel olarak rejenerasyonun başarısı rejenere-reinnerve olan aksonun sayısı, çapı ve miyelinizasyonun derecesine bağlıdır. Her ne kadar başarılı bir dejenerasyon-rejenerasyon sürecinden sonra distal hedef organla tekrar bağlantı sağlanabilmiş olsa da rejenere olmuş miyelinli sinirler uzun süre anormal özelliklerini devam ettirirler. Başarılı bir reinnervasyondan sonra akson tekrar normal kalınlığına yaklaşır; fakat büyük sinir liflerindeki miyelin kılıfları akson çaplarına göre rölatif olarak ince kalır ve yeni oluşan internodal aralıklar kısadır (15-19).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Deneylerimizde kullandığımız hayvanlar için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı (2008-6 No:27) alındı ve hayvanlarla ilgili tüm işlemlerde "Guide for the Care and Use of Animals" kurallarına uyuldu. Sıçanlar standart kafeslerde serbestçe beslendi, gece-gündüz ritmi, ortam 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde aydınlatılarak sağlandı ve ortam sıcaklığı 20-22 °C, rölatif nemi % 40-60 olacak şekilde tutuldu.

### 1. Deney hayvanı ve kullanılan preparat

Deneylerde 8 haftalıktan büyük Wistar türü erkek ratların siyatik sinir demetleri kullanıldı. Sıçanlar rastgele 5 gruba ayrıldı. A grubu kontrol grubu olarak seçildi. B4 ve B8 grupları ezilme grubu olup, sağ bacak siyatik sinirlerinde forseps ile ezilerek hasar oluşturuldu. C4 ve C8 grupları ise ezilme + LEC uygulanan gruplar olarak seçildi.

### 2. Deneyisel ezilme (crush) modeli

Sıçanlar, intraperitoneal olarak ketamin (80 mg/kg), xylazine (2,5 mg/kg) verilerek anestezi

edildikten sonra, siyatik sinir orta uyluk düzeyinde yaklaşık 1 cm'lik bir kesi ile ortaya çıkarıldı ve siyatik sinir, standart bir forseps kullanılarak 30 saniye süre ile sıkılarak ezildi. Daha sonra, kesi 4,0 ipek suture kullanılarak kapatıldı. Cerrahi girişim sonrası sıçanlar 4. ve 8. hafta için iyileşmeye bırakıldı.

### 3. İntravenöz LEC uygulaması

LEC; 10 ml/kg (0,1 mL/10 g) olacak şekilde intravenöz olarak kuyruk veninden sinir hasarını takiben 5. 10. ve 15. günlerde enjekte edildi.

### 4. Kullanılan Ajanlar ve Çözeltiler

Deneylerde LEC in etkisini daha iyi gözlemlemek için hızlı tip gecikmiş doğrultucu K<sup>+</sup> kanal blokörü olan 4-Ap kullanıldı, 2 mm 'lük konsantrasyonu, modifiye krebs içerisinde çözüldü ve deneylerde sinire 30 dakika uygulandı.

Kullanılan Krebs, KCl, sukroz çözeltileri deiyonize ve bidistile su ile hazırlandı ve bütün çözeltiler %95 O<sub>2</sub> + %5 CO<sub>2</sub> gaz karışımı ile gazlandırıldı. Tüm deneyler oda sıcaklığında (20-25 °C) yürütüldü.

### 5. İn-vitro elektrofizyolojik kayıt yöntemi-Sukroz-gap

Deneylerde, bileşik sinir aksiyon potansiyellerinin (BSAP) ölçümünde bir in-vitro elektrofizyolojik teknik olan sukroz-gap tekniği ve sistemi kullanıldı (20). Bu sistem preparatın konulduğu sukroz-gap kutusu, perfüzyon sistemi, agar köprülü Ag/AgCl elektrotlar, yüksek giriş empedanslı amplifikatör, stimülatör, stimulus izolasyon ünitesi, stimülatör programmer ve osiloskoptan oluşmaktadır (**Şekil 1**). Sinirler, 0,05 ms süreli supramaksimal elektriksel pulslar ile uyarılarak BSAP'lar kayıtları. BSAP'ların bilgisayara



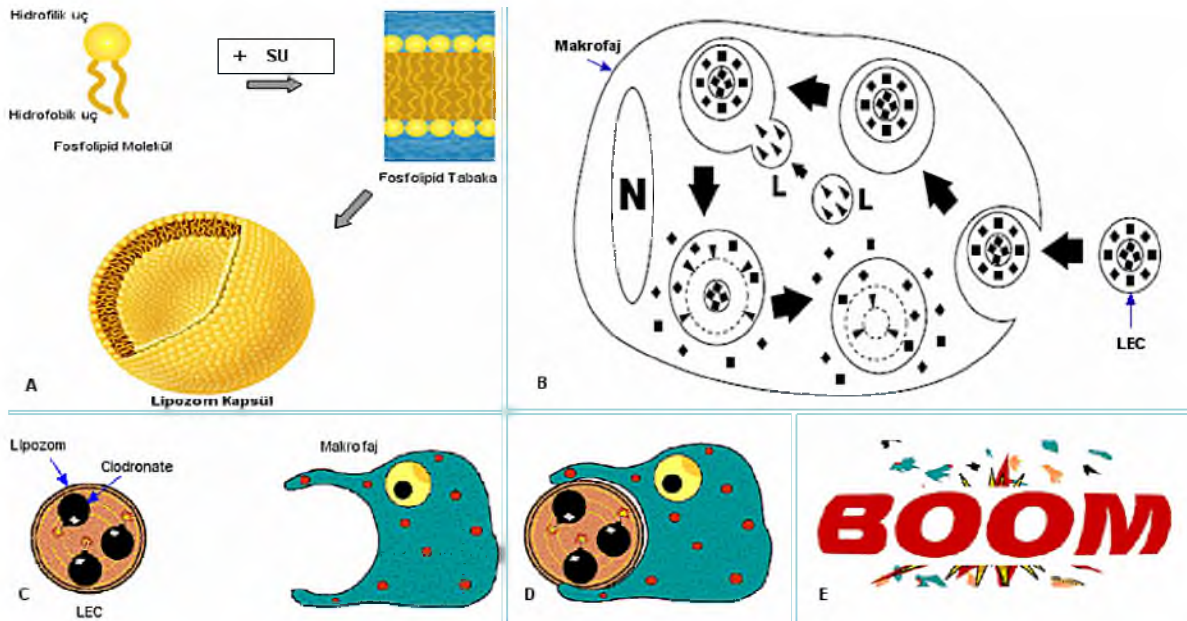
aktarılmasında Biopac MP150 data acquisition sistemi, kayıtların ölçülmesinde ise Acknowledge 3.8.2 yazılımı kullanıldı.

## 6. LEC ve Spesifik Makrofaj Baskılanması

Makrofaj baskılanması klodronate'in lipozomla hücre içine taşınmasının bir sonucudur (Şekil 2).

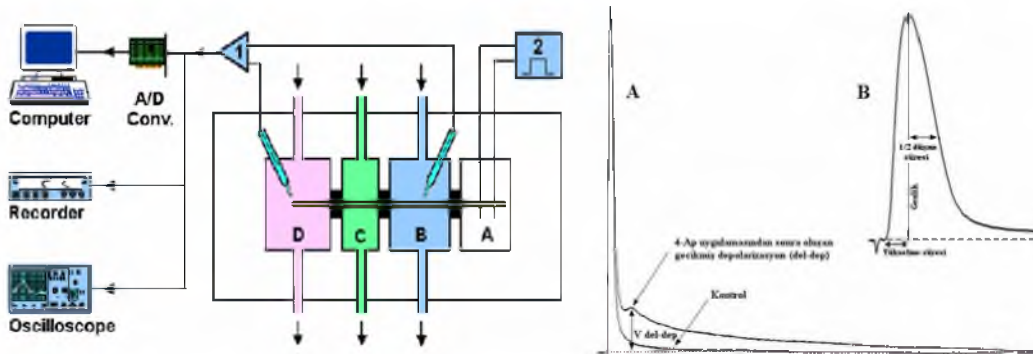
- Lipozom doğası gereği fagosite edilmeye müsaittir
- Makrofaj tarafından alındıktan sonra, lipozomun fosfolipid tabakası lizozomal fosfolipaz enzimi ile haraplanır.

- Klodronate bu yolla hücre içine salınır ve tekrar hücre dışına çıkamaz ve belli bir intrasellüler seviyeden sonra baskılama yapar.
- Klodronate ölü makrofajlardan ve lipozomlardan çok az sızabilir bu sızanlar tekrar non-fagositik hücre içine giremez ve dolaşımında da çok kalmazlar (yarı ömrü = 10-15 dakika)



Şekil 1. A) Lipozomun oluşumu. B,C,D) Klodronate'in lipozom kapsüle hapsedilmesi ve E) makrofaj tarafından fagosite edilmesi sonucu hücre apoptozisi. LEC'in etki mekanizması. Çizimler <http://www.clodronateliposomes.org/> adresinden alıntıdır.





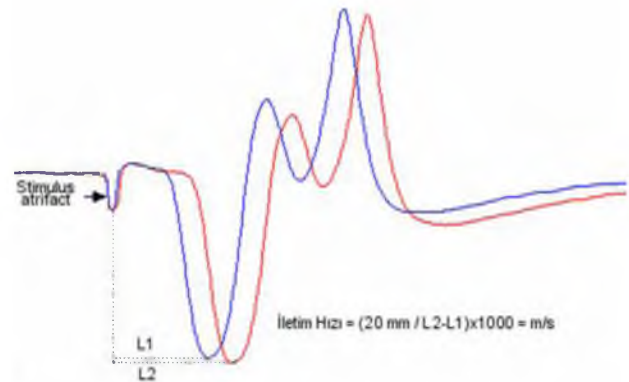
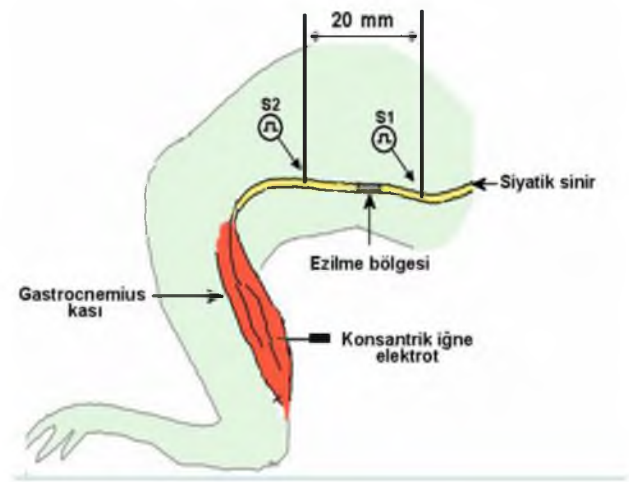
**Şekil 2.** Sukroz-gap sistemi. Siyatik sinir, sukroz-gap aparatının A,B,C ve D havuzcuklarından geçecek şekilde yerleştirilmektedir.

## 7. İletim Hızı Ölçümleri

Motor iletim hızını ölçmek için sıçanlar servikal dislokasyonla öldürüldü, hızlı bir şekilde siyatik sinirleri açığa çıkarıldı ve arasında 20 mm lik mesafe bulunan iki uyarı elektrot çifti siyatik sinire yerleştirildi (**Şekil 3**). Biopac MP150-EMG amplifikatör modülü ile gastrocnemius kasına daldırılmış konsantrik iğne elektrot ile kayıtlanan kas aksiyon potansiyelleri bilgisayara aktarıldı ve elektrotlar arası mesafenin latans farkına bölünmesinden iletim hızı hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar SPSS (vers.10) paket programı kullanılarak yapıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında ve anlamlılık düzeylerinin belirlenmesinde One-Way Anova testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak yazıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi (21).



**Şekil 3.** İletim hızı ölçüm modeli

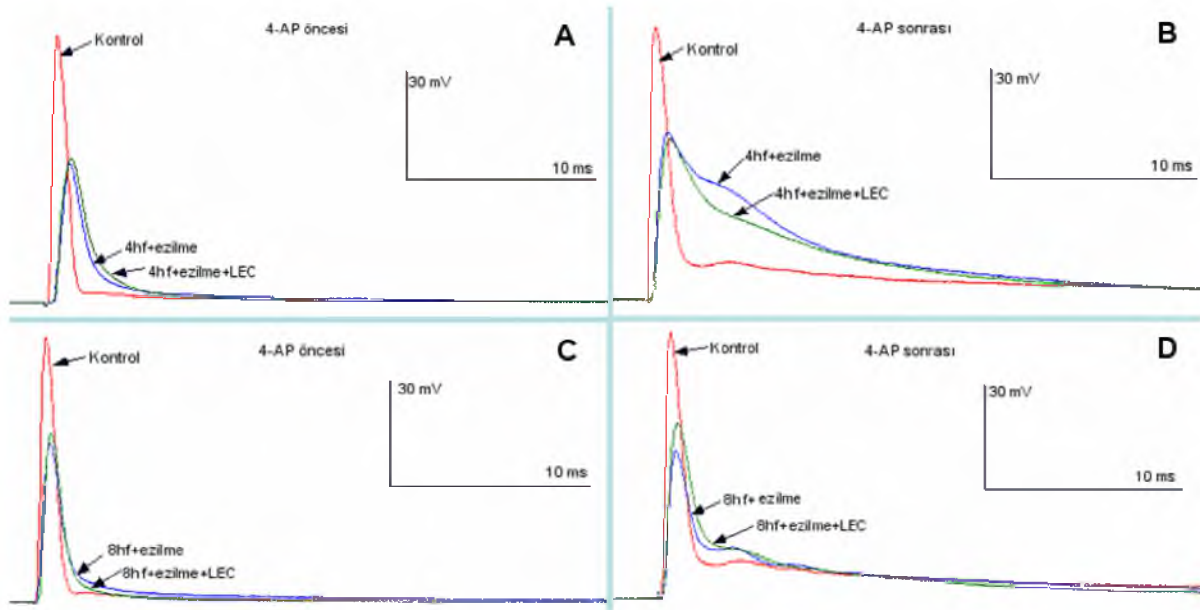
## BULGULAR

### 1-BSAP Bulguları

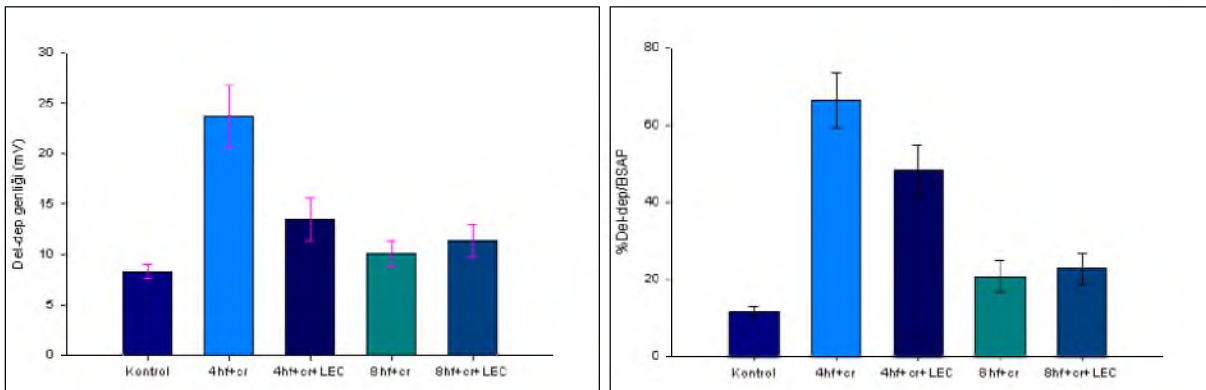
B ve C gruplarında BSAP genliği, yükselme süresi (DT), yarı düşme süresi ( $\frac{1}{2}$  FT) ve latans parametreleri üzerine LEC'in anlamlı bir etkisi

görülmedi ( $p>0,05$ ). Aynı şekilde kas aksiyon potansiyelleri aracılığı ile ölçülen motor sinir iletim hızına da bir etkisi gözlenmedi. LEC'in anlamlı etkisi; 4-Ap uygulandıktan sonra oluşan bir fenomen olan gecikmiş depolarizasyon (del-dep) genliği ve bu genliğin BSAP genliğine oranı üzerinde görüldü: LEC uygulanmış C4 grubunda, del-dep potansiyeli ve bunun BSAP'a oranı, LEC uygulanmamış C4 grubunun aynı

parametrelerine göre anlamlı düzeyde düşmektedir (**Şekil 4A-B ve Şekil 5**). Kontrol grubunda del-dep genliği ve BSAP'a oranı sırası ile  $8,3 \pm 0,7$ ;  $\%11,6 \pm 1,1$ , B grubunda  $23,7 \pm 3,1$  ve  $\%66,4 \pm 7,2$ , C grubunda ise  $13,4 \pm 2,1$  ve  $\%48,2 \pm 6,7$  idi ( $p<0,05$ ). 8. haftada gruplar arasında küçük farklar olmasına rağmen bunlar istatistiksel olarak anlamsızdı (**Şekil 4C-D**)



**Şekil 4. A)** 4-Ap öncesi 4. haftaya ait tonik BSAP kayıtları. **B)** 4-Ap uygulaması sonrasında kayıtlanan 4. haftaya ait BSAP ve del-dep genlikleri. LEC'in del-dep genliği üzerine etkisi açıkça görülmektedir. **C)** 4-Ap öncesi 8. haftaya ait tonik BSAP kayıtları. **D)** 4-Ap uygulaması sonrasında kayıtlanan BSAP ve del-dep genlikleri (8. hafta).



**Şekil 5.** Gruplara ait gecikmiş depolarizasyon genlikleri ve bu genliklerin BSAP oranının bar grafikle gösterilmesi.

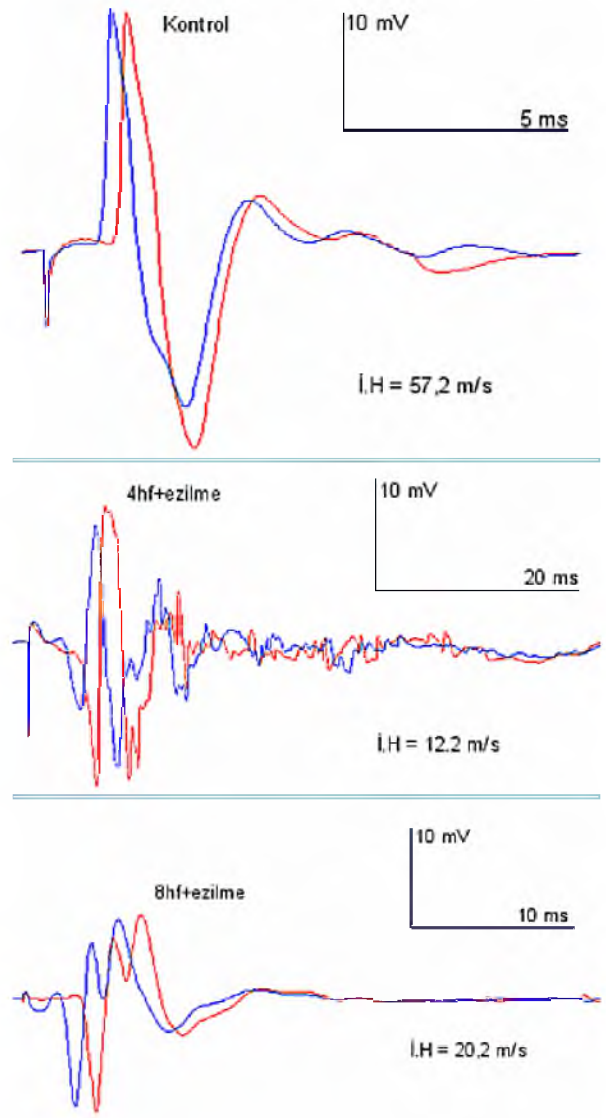
## 2-EMG Kayıtları

LEC uygulamasının 4. ve 8. haftalarında EMG kayıtlarında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı gözlemlendi (Şekil 6).

## TARTIŞMA

Bilindiği üzere 4-Ap uygulaması hızlı kinetik gösteren  $K^+$  kanallarını spesifik olarak bloklamaktadır. Daha önce yapmış olduğumuz deneylerde ve literatürde in-vitro yapılan çalışmalarda 4-Ap'nin kutanöz lif içeren sinir demetlerinde ve bunların dorsal kök aksonlarında aksiyon potansiyeli sonrası hump (hörgüç) denen bir gecikmiş depolarizasyona neden olduğu gösterilmiştir (7-11). Gecikmiş depolarizasyon, depolarizasyon sonrası potansiyellerden farklı olup, hızlı  $K^+$  kanallarının 4-Ap ile bloklanması sonrasında yavaş kinetik gösteren  $Na^+$  kanallarının üzerindeki maskenin kalkması ile ortaya çıkmaktadır (7,8-9).

4-Ap ile yapılan çalışmalarda siyatik sinirden kayıtlanan BSAP parametreleri üzerine 4-Ap'nin miyelinizasyon öncesi etkisinin, miyelin tabakanın tekrar oluşmasından sonraki etkisinden daha büyük olduğu ortaya konmuştur ve bu bulgular 4-Ap duyarlı  $K^+$  kanallarının internodal bölgede yoğunlaştığının bir kanıtı sayılmıştır. Hasar sonrası miyelinizasyonun tamamlanmasının ardından sinir 4-Ap'ye daha az duyarlı hale gelir.



**Şekil 6.** 4 ve 8 haftalık ezilme gruplarında iletim hızı düştü ve ortaya polifazik EMG kayıtları.

Bu miyelinizasyonla hızlı  $K^+$  kanallarının, miyelin kılıf ile kaplanan internodal bölgeye toplandığının (lokalize olduğunun) bir işaretidir. Bu yüzden gecikmiş depolarizasyon genliği ve bunun BSAP genliğine oranı miyelinizasyonla ilgili bilgi vermektedir bir başka ifade ile bu oran rejenerasyonun gelişmesi ile küçülmektedir (10-14-19).

4-Ap uygulaması ile ortaya çıkan gecikmiş depolarizasyonun genliğinin ve bu değerinin BAP genliğine oranının LEC grubunda diğer gruplara göre daha düşük çıkması; LEC uygulamasının miyelin

yapının oluşumunu hızlandırdığını ya da makrofaj baskılaması sonucu sağlam yolakların korunduğunu gösterebilir. Başka bir deyişle; 4-Ap spesifik olarak blokladığı hızlı kinetik gösteren  $K^+$  kanalları miyelin tabakası tarafından örtülü durumdadır. Miyelin yapıda wallerian dejenerasyona bağlı meydana gelebilecek herhangi bir hasarlanma veya bozukluk 4-Ap'nin etkisini doğal olarak arttıracaktır. Bu durumda çok daha fazla hızlı  $K^+$  kanalı 4-Ap tarafından blokaja uğrayacak ve yavaş  $Na^+$  akımlarına bağlı gecikmiş depolarizasyon daha belirgin ve yüksek genlikte karşımıza çıkacaktır. Ancak LEC'e maruz bırakılan grupta tam aksi bir durum görülmektedir.

Literatürde periferik nöropati sonrası makrofajların rollerini belirlemek için yapılan çalışmalarda; makrofajların hasar sonrası miyelin tabakasının ortadan kaldırılmasında görev aldığı gösterilmiştir (3-6). Makrofajlar sistemik LEC uygulaması ile baskılandığında miyelin yıkımı durdurulabilir veya

yavaşlatılabilir. Böylece dejeneratif süreç engellenebilir veya oldukça yavaşlatılabilir ve rejeneratif süreç biraz daha öne çekilebilir veya hızlanabilir.

4. hafta ezilme+LEC grubunda, ilaç uygulaması yapılmayan ezilme grubuna göre gecikmiş depolarizasyon genliğini ve bu genliğin BSAP'a oranının düşmesi ilgi çekici bir bulgudur. Elde ettiğimiz bulgular ışığında LEC'in yaralanma sonrası ortaya çıkan Wallerian dejenerasyon sürecini kısalttığı ve rejeneratif bir etki olarak da miyelinizasyonu hızlandırdığı söylenebilir. Ancak bu bulguların daha spesifik başka yöntemler ile desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

#### Teşekkür

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalınca yürütülen 106S220 no'lu (SBAG-3468) Tubitak Projesiyle desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ide C. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res*, 25: 101-121, 1996
2. Garbaya B, Heapec A.M, Sargueila F, Cassagnea C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol* 61: 267-304, 2000.
3. Bruck W. The role of macrophages in Wallerian degeneration. *Brain Path*, 7: 741-752, 1997
4. Perry VH, Brown MC. Role of macrophages in peripheral nerve degeneration and repair. *Bioassays*, 14: 401-406, 1992
5. Van Rooijen N, van Kesteren-Hendriks. "In vivo" depletion of macrophages by liposome-mediated "suicide". *Methods Enzymol*. 2003;373:3-16.
6. Van Rooijen N., Sanders A., Liposome mediated depletion of macrophages: mechanism of action, preparation of liposomes and applications, *J. Immunol. Methods*, 174, 83-93, (1994).
7. Mustafa GÜVEN, İbrahim KAHRAMAN, Filiz KOÇ, Hacer BOZDEMİR, Yakup SARICA, İsmail GÜNAY. The Effects of Oxcarbazepine on 4-Aminopyridine-Induced Afterpotentials on Isolated Rat Sural Nerves. *Journal of Neurological Sciences [Turk]* 2010;27:(2): 139-149.
8. Guven M, Kahraman I, Güneş Y, Gunay I.: Effect of Tramadol on peripheral nerves: An in-vitro electrophysiological study on the sural and tibial nerves of the rat. *Journal of Medical Science (Türkiye Klinikleri)*. 2011;31(1).
9. Waxman SG, Ritchie JM: Molecular dissection of the myelinated axon. *Ann Neurol* 1993;33:121-136.
10. Rizzo MA, Kocsis JD, Waxman SG. Slow sodium conductances of dorsal root ganglion neurons: intraneuronal homogeneity and interneuronal heterogeneity. *J Neurophysiol*. 1994 Dec;72(6):2796-815.
11. Honmou, O., Utschneider, D.A., Rizzo, M.A., Bowe, C.M., Waxman, S.G., Kocsis, J.D.,. Delayed depolarization and slow sodium currents in cutaneous afferents. *J. Neurophysiol*. 1994;71:1627–1637.
12. Nonaka T, Honmou O, Sakai J, Hashi K, Kocsis JD. Excitability changes of dorsal root axons following nerve injury: implications for injury-induced changes in axonal Na<sup>+</sup> channels. *Brain Research*. 2000;859:280-285.
13. Kocsis JD and Waxman SG. Ionic channel organization of normal and regenerating mammalian axons. *Progress in Brain Research*. Vol. 71. 1987.
14. Black, J.A., Kocsis, J.D., Waxman, S.G., 1990. Ion channel organization of the myelinated fiber. *Trends Neurosci*. 133, 48 – 54.
15. Marco Mumenthaler, Manfred Stöhr, Hermann Müller-Vahl. Nobel Tıp Yayınları, Çeviri. Periferik Sinir Lezyonları ve Radiküler Sendromlar. 2005: 1-95.
16. Bilimsel ve Teknik Yayınları Vakfı. Periferik Nöropati. 1995: 17-36.
17. Gordon TR, Kocsis JD and Waxman SG. TEA-sensitive Potassium channels and inward rectification in regenerated rat sciatic nerve. *Muscle and nerve*, 1991; 14: 640-646.
18. Eng DL, Gordon TR, Kocsis JD and Waxman SG. Current clamp analysis of time-dependent rectification in rat optic nerve. *J. Physiol*, 1990; 421: 185-202
19. J. P. Ballantyne and M. J. Campbell. Electrophysiological study after surgical repair of sectioned human peripheral nerves. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1973, 36, 797-805
20. Stampfli R.: A new method for measuring potentials with external electrodes. *Experienta*, 1954;10:508-509.



## Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Takibi

### The Follow-up of Differentiated Thyroid Cancers After Radioactive Iodine Treatment

Ebuzer Kalender<sup>1</sup>, Füsün Aydoğan<sup>1</sup>, Cem Oruç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Hatay

<sup>2</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Hatay

#### ÖZET:

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) çok iyi prognoza sahip ve en sık görülen endokrin malignitelerdendir. Tiroidektomi sonrası seçilen hastalara uygulanan radyoaktif iyot tedavisi (RİT) oldukça etkin bir tedavi yöntemidir. Bu hastalarda tedavi sonrası takipler, nüks oranlarının yüksek olması ve bazı olgularda uzak metastaz gelişmesi nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Bu derlemede RİT sonrası DTK'lı hastaların takibinde kullanılan yöntemler anlatılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diferansiye tiroid kanseri, Radyoaktif iyot tedavisi, Takip

#### ABSTRACT:

Differentiated thyroid cancer (DTC) which have very good prognosis are the most common endocrine malignancies. Radioactive iodine treatment (RIT) applied to selected patients after thyroidectomy is a highly effective treatment method. Post-treatment follow-up of these patients exhibits a great importance because of the higher relapse rates and development of distant metastases in some cases. In this review, the methods used in the follow-up DTC patients after RIT are reported.

**Key Words:** Differentiated thyroid cancer, Radioactive iodine treatment, Follow-up

Gönderme tarihi / Received: 15.02.2015 Kabul tarihi / Accepted: 23.03.2015

İletişim: Yrd. Doç. Dr. Ebuzer Kalender, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Hatay/Türkiye E-posta: [dr.ebuz@hotmail.com](mailto:dr.ebuz@hotmail.com)

## GİRİŞ

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) en sık görülen endokrin malignitelerdendir (1). Tüm kanserler içinde görülme oranı sık olmamakla birlikte son dönemlerde insidansı dikkat çekici bir biçimde artmaktadır (2). Bunun en önemli sebeplerinden birisi tanısal ve histopatolojik değerlendirmelerdeki gelişmelerdir. Total ya da totale yakın tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi (RİT) ve takiben yapılan tiroid stimulan hormon (TSH) supresyonu DTK'ların tedavisinde en sık tercih edilen yöntemlerdir. RİT DTK'lı hastalarda postop rezidü tiroid dokularının, mikroskopik tümör odaklarının ve metastazların sistemik I-131 uygulaması ile tedavisidir. RİT'in iki ana uyguluma şekli olup bunlardan birincisi artık tiroid dokularının ablasyonu, ikincisi ise metastazların tedavisidir. Ablasyon tedavisi uzun dönem morbiditeyi ve muhtemelen

mortaliteyi azaltmaktadır (3, 4) ve aynı zamanda tiroglobulinin (Tg) de takiplerde tümör markırı olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Uygun tedavi sonrası prognoz mükemmel yakın olup 10 yıllık survi % 85 civarlarındadır (5, 6). Bununla birlikte hastaların % 10'undan daha azında gelişen uzak metastazlar prognozu oldukça olumsuz etkilemektedir (5, 7) ve bu hastalarda 10 yıllık survi % 26 civarlarındadır (8). Hastaların büyük kısmı başarı ile tedavi edilmektedir. Başarılı bir tedaviden bahsedebilmek için klinik olarak hastalık kanıtının olmaması, radyoaktif iyot görüntüleme ve/veya boyun USG'de tümör varlığının olmaması ve anti-Tg antikor negatif olmak koşuluyla bazal Tg seviyelerinin 0.2 ng/ml'den, stimüle Tg değerlerinin ise 1 ng/ml'den küçük olması gerekmektedir (9). Tüm bunların yanında

DTK'larda hayat boyu rekürrens oranı nispeten yüksek olup % 10-30'lara ulaşmaktadır (10, 11). Bu yüzden bu hastalarda ömür boyu takip büyük önem arz etmektedir. DTK'ların takibinde çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri yer almaktadır. Bunlardan en önemlileri şöyle sıralanabilir:

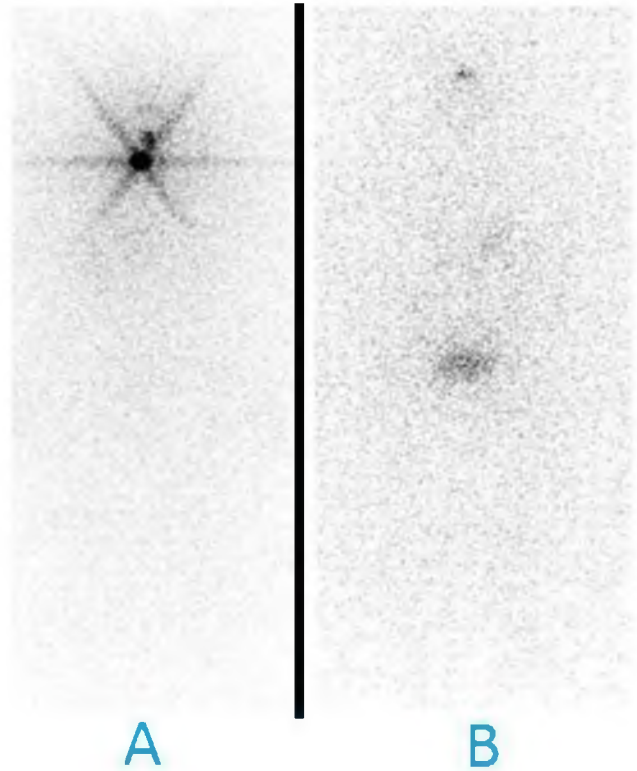
- A. Radyoiyot Tarama
- B. SerumTg ve anti-Tg antikor ölçümleri
- C. Boyun Ultrasonografisi (USG)
- D. Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG PET)
- E. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

#### A. Radyoiyot Tarama

Radyoiyot tarama, RİT'den 5-10 gün sonra yapılan postterapotik radyoiyot tarama (PTRT) ve düşük doz radyoaktif iyot ile yapılan tanısal radyoiyot tarama (TRT) olmak üzere ikiye ayrılır. PTRT postop bakiye tiroid dokusunun tespiti ve olası metastatik odakların saptanması açısından oldukça önemli olup RİT sonrası tüm hastalara uygulanması kuvvetle önerilmektedir (9). PTRT evreleme ve prognoz tahmininde de önemli bir yere sahiptir. Ayrıca PTRT'nin sensitivitesi TRT'ye göre çok daha yüksek olup yaklaşık % 50 hastada TRT'de tespit edilemeyen yeni tümör odakları PTRT ile saptanabilmektedir (12).

TRT, TSH>30 iken düşük doz oral radyoiyot (3-5 mCi) verilmesinden 2-3 gün sonra yapılır. Genel olarak bakıldığında TRT'nin DTK'lı hastaların takibindeki yardımı azdır ve son yıllarda DTK'lı hastaların takibinde kullanım alanı daralmıştır. Bunun en önemli sebeplerinden birisi TRT'nin sensitivitesinin düşük oluşudur. Son zamanda yapılan çalışmalarda Tg değerleri ölçülemeyecek

kadar düşük ve negatif anti-Tg değerlerine sahip hastalarda TRT'nin tanıya pek katkısının olmadığı rapor edilmiştir (13-16). TRT, RİT'ten sonra yapılan PTRT'de tiroid yatağı dışında tutulumu olmayan ve takiplerde ölçülemeyecek düzeyde Tg seviyeleri ile negatif anti-Tg ve USG bulgularına sahip düşük riskli hastaların takibinde önerilmemektedir (16-18). Bununla birlikte TRT, PTRT'de tiroid yatağı dışında I-131 tutulumu olan hastalarda, PTRT'de yüksek I-131 tutulumu gösteren geniş remnant tiroid dokusu olan hastalarda (uygulanan aktivitenin % 2'den fazlasını tutan olgularda) ve pozitif anti-Tg antikor varlığında önerilmektedir (9)



**Resim 1.** Papiller tiroid karsinom (onkositik varyant 1.5 cm çaplı) nedeniyle RİT verilen hastanın tedaviden 7 gün sonra yapılan PTRT'si (A) ve 6 ay sonra yapılan kontrol TRT'si (B). PTRT'de boyun bölgesinde postop bakiye tiroid dokuları ile uyumlu fokal aktivite tutulumları izlenirken TRT'de belirgin patolojik aktivite tutulumu gözlenmemiştir.



## B. Serum Tg ve anti-Tg antikor ölçümleri

Tg, tek kaynağı tiroisitler olan 660 kilodalton boyutunda glikolize bir proteindir. Tg, tiroid hormonunun sentez ve depolanmasındaki ana substrattır. Üretimi TSH tarafından stimüle edilir. TSH normalken bir gram tiroid dokusundan seruma salınan Tg miktarı ~1 ng/ml iken, TSH suprese olduğunda (<0,1 mU/l) bu miktar yaklaşık 0,5 ng/ml'dir (19). Tg karaciğerde metabolize edilmekte olup yarı ömrü 3 ila 30 saattir. Serum Tg seviyeleri takiplerde tiroid hormon supresyonu sırasında (bazal Tg) ve TSH stimülasyonu sonrası (stimüle Tg) ölçülebilir. Tg DTK hastalarının takibinde kullanılan ana tümör markırı olup özellikle stimüle Tg değerleri görüntüleme yöntemlerinden çoğu zaman daha sensitiftir (17, 20). Stimüle Tg ölçümleri takiplerde çok daha değerlidir. Stimüle Tg değeri 0.5 ng/ml'den düşük olan bir hastada yaklaşık % 98-99.5 oranında başarılı bir tedaviden bahsedilebilir (21-23). Ayrıca persistan tümör varlığının gösterilmesinde stimüle Tg değerleri için 2 ng/ml eşik değerinin kullanılması oldukça faydalı olmaktadır (24-26). Bununla birlikte stimüle Tg ölçümleri her zaman mümkün olmayıp bazal Tg ölçümleri de takiplerin önemli bir parçasıdır. Özellikle yüksek sensitiviteli ölçüm yöntemlerinin kullanımı ile bazal Tg seviyeleri de oldukça faydalı olmaktadır (27). Son zamanlardaki bazı çalışmalar 0.1 ng/ml fonksiyonel sensitiviteye sahip Tg ölçüm testlerinin stimüle Tg ölçümlerine olan ihtiyacı azalttığını belirtmişlerdir (28-30). Ayrıca ölçülemeyecek düzeyde bazal Tg seviyelerine (Tg<0.1 ng/ml) sahip hastalarda stimüle Tg değerlerini ölçmenin klinik olarak önemli bir fayda sağlamadığı ve böylece gereksiz endojen ya da eksojen TSH stimülasyonunun ve TRT gibi

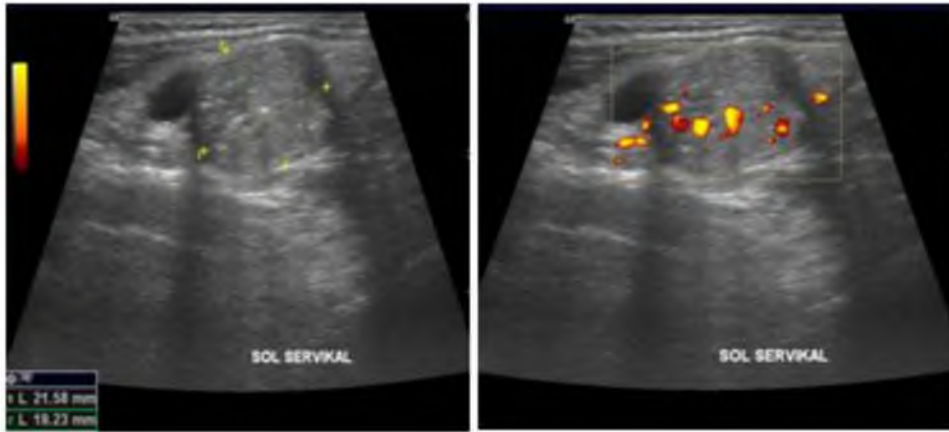
gereksiz tanısal prosedürlerin de önüne geçilebileceği söylenmiştir (30). Tekrarlayan stimüle Tg ölçümleri saptanamayan bazal Tg seviyelerine ve negatif USG bulgularına sahip olan hastalarda gerekli değildir (31). Tek kaynağının tiroid hücreleri olması nedeniyle tedavi sonrası Tg miktarındaki yükselmeler rekürrens ya da metastazların habercisidir. Tg'nin sensitivitesi bazı durumlarda sınırlanmaktadır. Serumdaki anti-Tg antikor pozitifliği ve serum heterofil antikor varlığı bunlardan en önemlilerindedir. Tg ölçümlerinde aynı serum örneğinden anti-Tg ölçümleri de yapılmalıdır. Anti-Tg antikor normal popülasyonda % 10 civarlarında bulunurken DTK'lı hastaların % 20'sinde izlenmektedir (32). Anti-Tg antikorları genellikle IG1, IG3 ve IG4 subtiplerinden oluşur. Anti-Tg antikorlar, DTK'lı hastalarda başarılı bir tedavi sonrası Tg'nin antijenik uyarısının ortadan kalkmasıyla genellikle ortalama 3 yıl içerisinde ölçülemeyecek düzeylere iner (33). Bazı çalışmacılar saptanamayan Tg varlığında anti-Tg antikor pozitifliğinin alternatif bir tümör markırı olabileceğini ve negatif radyoiodot tarama varlığında anti-Tg pozitifliğinin (tıpkı pozitif Tg-negatif radyoiodot tarama hastalarında olduğu gibi) FDG PET çekim endikasyonu olabileceğini savunmuşlardır (32, 34, 35). Ayrıca tedavi sonrası anti-Tg antikor seviyelerindeki azalma tedavi başarısının bir göstergesi olabilir (34). Heterofil antikorlar DTK'lı hastaların yaklaşık % 3'ünde görülmekte olup klinik bulguların Tg yüksekliği ile uyuşmadığı durumlarda varlığından şüphe edilmelidir (36).

## C. Boyun USG

Boyun USG DTK'lı hastaların takibinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle yüksek frekanslı ( $\geq 10$  MHz) problarla yapılan tetkikler servikal

metastazların tespit edilmesinde oldukça duyarlıdır (37). DTK'lı hastalarda tedaviyi takiben tiroid yatağını ve lateral boyun kompartmanlarını değerlendirmek amacıyla boyun USG'nin 6-12 ay sonra yapılması ve hastalığın risk derecesine göre periyodik olarak uygulanması kuvvetle önerilmektedir (9). Takipler sırasında yüksek ya da yükselen Tg seviyelerine sahip DTK'lı hastalarda tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemi boyun USG olmalıdır (38). USG ile santral ve lateral boyun kompartmanlarında 1 cm'den bile daha küçük malign lenf nodları Tg değerleri ölçülemeyecek

düzeyde olsa dahi tespit edilebilmektedir (39, 40). USG'de 8-10 mm'den daha büyük lenf nodu tespit edilirse bu lenf nodlarından biyopsi alınarak sitolojik inceleme ve iğne yıkama mayinden Tg bakılması önerilmektedir (9, 41). Stimüle Tg değerleri ile kombine edilen boyun USG bulguları persistan tümörün tespitinde en yüksek doğruluğa sahiptir (38) ve % 96 sensitiviteye sahiptir (37). Stimüle Tg değerlerinin >5 ng/ml olduğu vakalarda boyun USG ile metastatik lenf nodlarının % 67'si tespit edilmiştir (42).

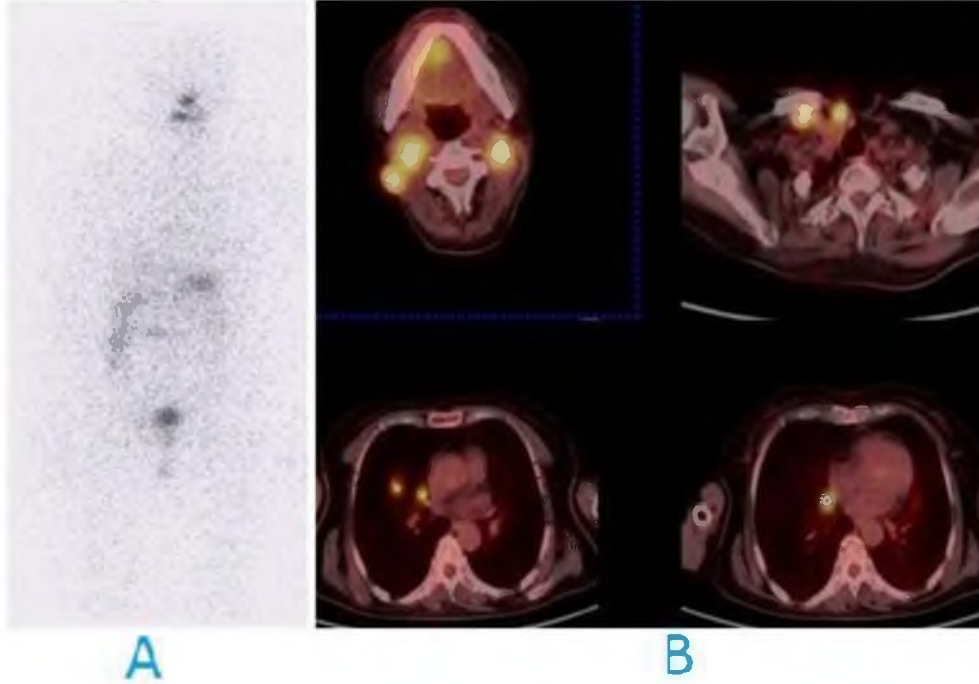


**Resim 2.** Opere papiller tiroid kanseri tanısıyla takip edilen hastada sol servikal bölgede içerisinde mikrokalsifikasyon izlenen ve intranodal kanlanması olan normal şeklini kaybetmiş 21x19 mm ebatındaki metastatik lenf nodu

#### D. FDG PET

FDG PET-BT'nin DTK'lı hastaların takibinde kullanımı sınırlıdır. Yüksek Tg seviyeleri (özellikle >10 ng/ml) ve negatif radyoiyot tarama bulgularına sahip hastalar FDG PET için ana endikasyonu oluşturmaktadır ve FDG PET bu alanda oldukça faydalı olmaktadır (43, 44). Ayrıca negatif radyoiyot tarama varlığında anti-Tg pozitifliğinin de FDG PET çekim endikasyonu olabileceği savunulmuştur (35). Sensitivite, Tg seviyelerini artması ile yükselmekte olup Tg değerleri <10 ng/ml olan hastalarda % 11, 10-20 ng/ml olan hastalarda % 50 ve >100 ng/ml olan

hastalarda ise % 93 civarlarındadır (45). Ayrıca FDG PET sensitivitesinin endojen ya da eksojen TSH stimülasyonu ile artabileceği öne sürülmüştür (46). FDG PET aynı zamanda prognoz tayininde ve seçilecek tedavi yaklaşımının belirlenmesinde de önemli bilgiler sağlamaktadır. Yüksek FDG afinitesi gösteren metastatik lezyonlar radyoiyot tedavisine genellikle dirençlidir ve kötü prognozun da habercisidir (47). Bu hastalarda cerrahi başta olmak üzere alternatif tedavi yöntemleri düşünülmelidir.



**Resim 3.** Radyoiyot tarama negatif (A), Tg>300 olan hastada FDG PET'de izlenen lenf nodu ve akciğer metastazları (B).

## E. BT VE MRG

Yüksek-yükselen Tg veya anti-Tg antikor seviyelerine sahip boyun USG ya da radyoyot görüntülemeleri negatif olan hastalarda boyun radyoyot tarama bulgularına sahip hastalarda genellikle ilk planda FDG PET tercih edilmektedir. Bununla birlikte yüksek anti-Tg antikor seviyeleri ve negatif radyoyot tarama yasal olarak FDG PET endikasyonu olmayıp bu hastalarda BT ya da MRG yapılabilir. Pozitif anatomik görüntüleme oranları Tg seviyeleri ile doğru orantılı olup özellikle 10 ng/ml üzerindeki değerlerde artmaktadır (9). BT pulmoner mikrometastazların tespitinde en duyarlı görüntüleme yöntemidir ve IV kontrastlı tetkikler mediastinal lenf nodu metastazlarının tanısında da önemli bir yere sahiptir. BT boyun

bölgesindeki makrometastazların tespitinde USG'nin tamamlayıcısı olarak da kullanılabilir (48, 49). DTK'lı hastalarda MRG de boyun-mediasten görüntülemesinde faydalı olabilmektedir ve özellikle aerodigestif yol tutulumlarında BT'den daha üstün olduğu rapor edilmiştir (50, 51). Sonuç olarak DTK'lı hastaların takibi Tg ölçümleri ve boyun USG başta olmak üzere çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerini kapsayan multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Prognozun iyi olması takipleri kolaylaştırmakla birlikte nüks oranlarının nispeten yüksek olması ve tüm hastaların az bir kısmında görülse de metastatik hastalığın varlığı takipleri daha da önemli kılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1853–78.
2. Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol.* 2004;11:1093–7.
3. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3668–76.
4. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, et al. Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:651–9.
5. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1447–63.
6. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:313–9.
7. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Non toxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams' textbook of endocrinology.* 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2003;457–90.
8. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197:191–7.
9. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, et al. 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214.
10. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297–306.
11. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418–28.

12. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4092-7.
13. Kalender E, Elboga U, Celen YZ, Demi HD, Sahin E, Yilmaz M. Is it necessary to perform control diagnostic 131I whole body scan after remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma patients who have stimulated Tg levels under 2 ng/ml? *Intern Med Inside.* 2013; 1:10. <http://dx.doi.org/10.7243/2052-6954-1-10>.
14. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M and Schlumberger M: Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8.
15. Taylor H, Hyer S, Vini L, Pratt B, Cook G and Harmer C: Diagnostic 131-I whole body scanning after thyroidectomy and ablation for differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:649-53.
16. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1499-501
17. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-41
18. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-12
19. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.
20. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, Degroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:98-105.
21. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5047-57.
22. Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, ET AL. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid* 2012;22:784-90.
23. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van ND, Wartofsky L. Does an undetectable rhTSH-stimulated Tg level 12 months after initial treatment of thyroid cancer indicate remission? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:111-7.
24. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12:37-43.
25. Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002;25:110-5.
26. Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12:583-90.
27. Rosario PW, Borges MA, Fagundes TA, Franco AC, Purisch S. Is stimulation of thyroglobulin (Tg) useful in low-risk patients with thyroid carcinoma and undetectable Tg on thyroxin and negative neck ultrasound? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:121-5.
28. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourehchi V: Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:82-7.
29. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:434-41.
30. Kalender E, Elboga U, Celen YZ, Demir HD, Sahin E, Karacavus S, et al. Stimulated tg level measurements may be avoided in differentiated thyroid carcinoma patients who have undetectable basal tg levels. *Intern Med Inside* 2013, 1:5. <http://dx.doi.org/10.7243/2052-6954-1-5>.
31. Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2011;34:219-23.
32. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid* 2010;20:885-9.



33. Grebe SK. Thyroglobulin autoantibodies, thyroid nodules, and new insights into some old questions. *Thyroid* 2010;20:841–2.
34. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4683-9.
35. Kalender E, Elboğa U, Demir H.D, Başbüyük M, Çelen YZ, Yılmaz M. Diferansiye tiroid kansinomlu hastalarda Anti-Tg antikor düzeylerinin önemi: Olgu sunumu. *Bozok Tıp Derg* 2014;4:67-70.
36. Preissner CM, O’Kane DJ, Singh RJ, Morris JC, Grebe SK. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3069-74.
37. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3668-73.
38. Mazzaferri EL. Empirically treating high serum tg levels. *J Nucl Med* 2005;46(7):1079-88.
39. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3402–7.
40. Antonelli A, Miccoli P, Fallahi P, Grosso M, Nesti C, Spinelli C, Ferrannini E. Role of neck ultrasonography in the follow-up of children operated on for thyroid papillary cancer. *Thyroid*. 2003;13:479–84.
41. Torres MR, Nobrega Neto SH, Rosas RJ, Martins AL, Ramos AL, da Cruz TR. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014;24:7-18
42. Torlontano M, Crocetti U, D’Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003;148:19 –24.
43. Lind P, Kresnik E, Kumnig G, Gallowitsch HJ, Igerc I, Matschnig S, Gomez I. 18F-FDG-PET in the follow-up of thyroid cancer. *Acta Med Austriaca* 2003;30:17–21.
44. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Scvarthz C, et al. Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001;42:1464 –9.
45. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med* 2001;42:71–6.
46. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1310-6
47. Deandreis D, Al GA, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18:159-69.
48. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 2008;32:1552-8.
49. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:871-8.
50. Wang JC, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:929-36.
51. Wang J, Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kobayashi T, Kadoya M. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:18-25.



## Maksiller Lateral Diş ile Süpernumerer Diş Füzyonu ve Tedavisi: Bir Olgu Sunumu

### Fused Teeth That Are Maxillary Lateral Incisor with Supernumerary and Its Dental Treatment: A Case Report

Zeki Arslanoğlu<sup>1</sup>, Mehmet Gökhan Tekin<sup>1</sup>, Ahmet Altan<sup>1</sup>, Mehmet Adıgüzel<sup>1</sup>, İbrahim Damlar<sup>1</sup>, Osman Fatih Arpağ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Hatay, Türkiye

Bilgi: İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 21-23 Kasım 2013, İstanbul/Türkiye'de bildiri olarak sunulmuştur.

#### ÖZET:

Füzyon; estetik, periodontal ve ortodontik problemlere neden olan bir dental anomalidir. Bu çalışmanın amacı; maksiller lateral diş ile füzyon oluşturmuş süpernumerer dişin lateral diştan ayrılıp, ekstraksiyonu yapılarak, sonrasında lateral dişe form vererek fonksiyon ve estetiğin iadesinin sağlandığı vakanın paylaşımıdır. 10 yaşındaki erkek hasta diş eğriliği şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hastanın alınan anamnezinde ve yapılan ekstraoral muayenesinde herhangi bir sağlık sorununa rastlanmadı. Hastanın yapılan intraoral muayenesinde üst anterior bölgede süpernumerer diş varlığı ve sol lateral diş ile distalden füzyonu gözlemlendi. Yapılan radyolojik muayenede füzyon oluşturan dişlerin köklerinin ayrık olduğu saptandı. Ağız içerisinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Füzyon oluşturan dişlerin birleşim hattından frez ile kesilerek ayrılması ve distopalatinal yöndeki süpernumerer dişin ekstraksiyonu planlandı. Dişler ayrıldıktan sonra lateral dişin pulpasında perforasyon meydana geldi ve CVEK amputasyon yöntemi ile tedavisi yapıp kompozit restorasyon ile bitirildi. Hastanın 12 aylık kontrolleri yapıldı.

**Anahtar kelimeler:** süpernumerer diş, lateral diş, füzyon, CVEK amputasyon.

#### ABSTRACT:

Fusion is a dental anomaly which causes problems such as aesthetics, periodontal, orthodontic disease. The purpose of this study is to provide aesthetics by extraction of supernumerary fused tooth with lateral tooth that is causing lack of space. It is a sharing case that aesthetic and function were ensured by formed lateral tooth. 10 years old boy patient admitted to our clinic with the complaint of his tooth curvature. According to history of the patient, there is no systemic disease of the patient. No problems were observed in the extraoral diagnosis. In the intraoral diagnosis, presence of supernumerary teeth and fused with lateral tooth was observed. In the radiological diagnosis, roots are discrete. Another pathology were not encountered in the mouth. It was planned that the separation of the fused teeth by cut by cutters from junction line and distopalatinal supernumerary tooth was extracted. Perforation was observed on the lateral tooth and treated with CVEK amputation method. Treatment was completed with composite restoration. Controls of patient performed at 12 months. Treatment provided aesthetics by extraction of supernumerary fused tooth with lateral tooth that is causing lack of space so malalignment of teeth has disappeared. Perforation of lateral tooth was treated with amputation method.

**Keywords:** supernumerary tooth, lateral tooth, fusion,

Gönderme tarihi / Received: 18.11.2014 Kabul tarihi / Accepted: 23.01.2015

İletişim: Yrd. Doç. Dr. Zeki Arslanoğlu, Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Antakya / HATAY E-posta: [zekiarslanoglu@gmail.com](mailto:zekiarslanoglu@gmail.com)

## GİRİŞ

Dişler; ağız boşluğunu kaplayan ektodermden köken alıp, epitelyal uzantılar olarak gelişmektedir. Diş gelişimini düzenleyen en önemli mekanizma epitelyal ve mezenkimal hücreler arasındaki etkileşimdir (1). Diş gelişiminin başlangıcından itibaren meydana

gelen sıralı değişiklikler sırasında meydana gelen duraksamalar, bozulmalar dişlerde anomalilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Diş anomalileri 4 grupta sınıflandırılmaktadır;

- a) Şekil ve boyut anomalileri,
- b) Sayı anomalileri,
- c) Hücre dışı matris ve/veya onların mineralizasyonunun içeriğindeki hasarlardan kaynaklanabilecek mineralize dokulardaki anomaliler ve
- d) Lokasyon anomalileri.

Şekil anomalileri; füzyon, geminasyon, concrescence, dilasasyon, globodonti, Hutchinson's dişleri, aksesuar tüberküller, invaginasyonlu dişler ve evaginasyonlu dişler olarak gruplandırılmaktadır (1).

Bazı dişlerin yapısında ve görüntüsünde normal dişlere göre bazı farklılıklar olabilir. Diş anomalisi diye adlandırılan bu farklılıklar gelişimsel ve kazanılmış olarak iki gruba ayrılmaktadır. Gelişimsel anomaliler, diş veya dişlerin gelişme aşamaları sürecinde oluşan farklılıklardan kaynaklanmaktadır (2). Gelişen iki veya üç diş germinin embriyonik birleşme ile tek bir diş oluşturmaya füzyon (kaynaşma) denir. Tek taraflı veya çift taraflı olabilmektedir. Hem daimi dentisyonu hem de süt dentisyonunu etkileyebilmektedir. Ancak süt dişleri daimi dişlerden daha çok etkilenmektedir (1). Füzyon çok yaygın olarak ön bölgede, özellikle de süt dentisyonda alt yan keser ve kanin dişi arasında oluşmaktadır (3,4).

Füzyon nedeniyle bazı klinik problemler ortaya çıkabilmektedir. Estetik sorunlara, dişlerin gömülü kalmalarına ve hatalı diş sürmesine sebep olabilir. Ayrıca füzyonlu dişlerin birleşme hattı çok derin olduğunda gıda retansiyonu oluşturabilmekte, böylece temizlenemeyen gıda artıkları çürük oluşumuna neden olabilmektedir. Anatomik diş formu değişmiş olan böyle dişlerin tedavileri daha zor olmaktadır (5).

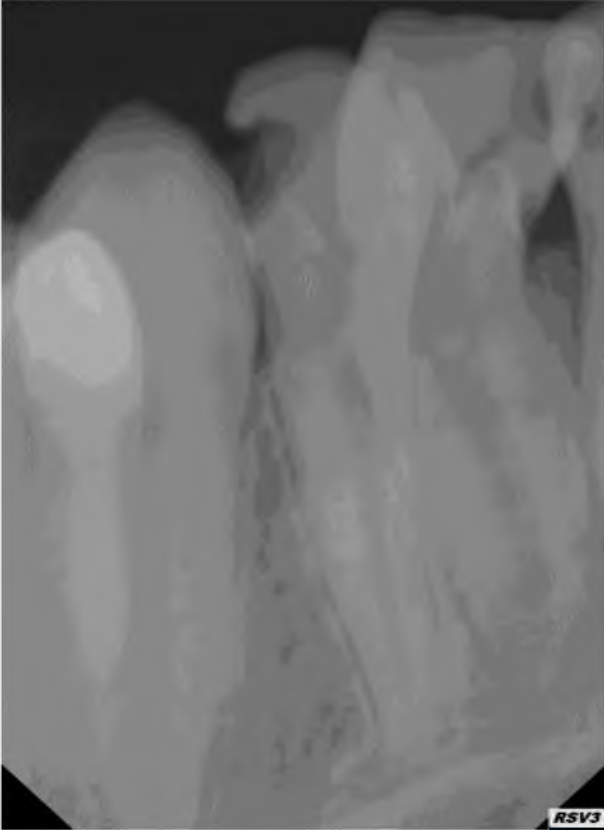
Füzyon (kaynaşma) ve geminasyon (ikiz teşekküllü) klinik olarak benzer görünümüleri olan farklı diş anomalileridir. Geminasyon, tek bir diş tomurcuğunun bölünmesi olayıdır. Füzyon ise, gelişen iki veya daha fazla dental organın embriyolojik safhada dentin veya mine bölgesinde kaynaşması ile oluşan gelişimsel anomalidir. Geminasyonda, bir diş tomurcuğundan iki diş gelişir ve geminasyon görülen hastalarda geniş kronlu dişler görülür ancak diş sayısı normaldir (3,4).

Füzyon'un etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Diş tomurcuklarının gelişimleri sırasında yakın temas sağlayan dişlerin, travma veya çapraşıklığın neden olduğu, otozomal dominant özellikli genetik faktörler sonucu oluşabileceği bildirilmiştir (6). Ayrıca bazı araştırmacılar, füzyonlu dişlerin genç diş tomurcuklarının kontak haline gelmesiyle oluşan fiziksel hareket sonucu oluştuğunu ve aradaki dokuların nekroz olduğunu düşünmektedir (3).

## OLGU SUNUMU

Kliniğimize diş eğriliği şikayetiyle başvuran 10 yaşındaki erkek hastanın yapılan ağız içi muayenesinde üst ön bölgede süpernumerer diş varlığı ve bu dişin sol lateral diş ile kronan füzyonu gözlemlendi. Radyolojik muayenede ise füzyon oluşturan dişlerin köklerinin ayrık olduğu saptandı. Ağız içerisinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı (**Resim 1**). Üst çene daimi dentisyonda yer darlığına neden olan ve estetik problem oluşturan daimi üst lateral diş ile kronun distalinden füzyon oluşturan süpernumerer dişin daimi diştan ayrılması planlandı. Köklerinin de ayrı olması bir tür hemiseksiyon tedavisi yapabileceğimizi düşündürdü (**Resim 2-3**). Hastaya lokal anestezi

uygulandı. Füzyon oluşturan dişlerin birleşim hattına alev uęlu elmas frez konumlandırıldı. Diřin perfore olacağı dūřünölüp daha ęok süpernümerer diře meyilli bir şekilde işleme başlandı. Su soğutmalı alev uęlu elmas frezle belirtilen şekilde birleşim hattı kesildi.



**Resim 1.** Periapikal radyografi.



**Resim 3.** Tedavi öncesi okluzal görünüm.

Böylece dişlerin ayrılması sağlandı ve distopalatinal yöndeki süpernümerer dişin ekstraksiyonu geręekleřtirildi (**Resim 4**).



**Resim 4.** Frezle ayrılan süpernümerer dişin görüntüsü.



**Resim 2.** Tedavi öncesi lateralden görünüm.

Çekim boşluğuna küçük steril bir gazlı bez yerleştirildi ve kanama durduruldu. Lateral dişin pulpasında perforasyon gözlendi ve steril serum fizyolojik ile kanama kontrol altına alındı, sonrasında Cvek amputasyon yöntemi ile dişin tedavisi yapıldı. Ca (OH)<sub>2</sub> (Sultan U.S.P) ile pulpa örtüldü. Kavite cam iyonomer siman ionofil u (VOCO) ile kapatıldı (**Resim 5**). Sonrasında diş kompozit restorasyon (Kuraray Clearfil Ap-X anterior) ile bitirildi (**Resim 6**).





Resim 5. Çekim sonrası intraoral görüntü.



Resim 6. 3 aylık takip görüntüsü.



Resim 7. 12 aylık takip görüntüsü.

Polisaj diskleriyle bitimi yapıldı (Sof-lex finishing disk). Hastanın 12 aylık kontrolleri yapıldı (Resim 7).

### TARTIŞMA

Füzyonlu dişler normal olarak gelişmiş iki ayrı diş germinin dentinal birleşmesi ile oluşmaktadır. Birleşmenin tam veya tamamlanmamış olması kaynaşmanın diş gelişiminin hangi aşamasında olduğuna bağlıdır. Literatürde, iki ayrı pulpa odası ve ayrı kök kanalları izlenebildiği gibi normal bir diş germi ile başka bir diş germinin birleşmekte olduğu vakalar rapor edilmiştir (6,7,8). Böyle bir durumda diş sayısı normaldir ve füzyon ya da geminasyon açısından ayırt edilmesi çok zordur. Geminasyon olan dişler genellikle tam olarak ikiye ayrılmaktadır ve geniş bir kron, tek kök -kanal içermektedir (7). Füzyon ve geminasyon ayrımı dental arktaki toplam diş sayısı ile yapılabilmektedir. Füzyonda bir diş eksikliği söz konusu olduğu, geminasyonda ise geniş kronlu dişler görüldüğü ancak diş sayısının normal olduğu belirtilmiştir (1,3,4). Füzyon ve geminasyon kavramı çok net olarak birbirinden ayıramamıştır (7). Füzyon ve geminasyon arasındaki farklılık tedavi uygulaması için kritik öneme sahip olmayabilir (9).

Füzyonun normal dişler arasında olabileceği gibi aynı zamanda normal diş ve süpernümerer dişler arasında olabileceğini bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (7). Bu araştırmalar vakamızla uyum göstermektedir.

Vakamızda füzyon daimi dentisyonda görülmüştür. Yapılan araştırmalara göre füzyon ve geminasyon süt dentisyonda % 0,5 ile % 1,0, daimi dentistonda % 0,1 oranında görüldüğü belirtilmektedir (8).

Füzyon ve geminasyon genellikle estetik dışında asemptomatik seyrederek. Anatomik formunun farklı olması sonucu estetik olmayan görüntü, periodontal problem, çürük ve yer darlığı gibi sorunlara neden olabilmektedir. Füzyonda görülen farklı alt grupların (kaynaşmanın pulpayı içerip içermemesi) oluşturduğu gereksinime göre endodontik, cerrahi, periodontal, restoratif ve ortodontik tedaviler uygulanmaktadır (8,10). Vakamıza benzer bir

Çalışmada, Kayasu T ve ark 11 yaşındaki bir kız çocuğunda 21 nolu diş ile süpernümerer bir dişin kaynaşmış olduğunu bildirmişlerdir (6). Süpernümerer dişin çekimi ve sonrasında daimi dişe kompozit restorasyon yapmışlardır. Dişin pulpasında perforasyon gözlenmemiştir. Ortodontik ve periodontal idamesi yapılarak hastanın tedavisi tamamlanmıştır. Vakamızda 10 yaşındaki hastamızın karma dişlenme döneminden daimi dişlenme dneimine geçtiği aynı zamanda daimi kanin dişin sürmesi tamamlanmadığı için ortodontik tedavi yapılmasına ihtiyaç duyulmadı. Hastaya cerrahi, endodontik ve restoratif tedaviler uygulanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Koch G, Poulsen S.ocuk Diş Hekimliğine Klinik Yaklaşım. Medya yayın grubu. Second Edition. 2012: 183-186.
2. Uysal S, Nazikoğlu A, Avcu N, Muftuoğlu S. Đki supernumere diste gorulen dens in dente ve fuzyon: Olgu raporu. H. U. Dis Hek. Fak. Derg. 2006; 30: 54-9.
3. Lowel RJ and Soloman AL. Fused teeth. J.A.D.A. 1964; 68:762-3.
4. Mader CL. Fusion of teeth J.A.D.A. 1979; 98: 62-4.
5. Ata P. Konservatif diş tedavisi, İstanbül, Yenilik Basımevi, 1982; s.94.
6. Kayasu T, Akçay M, Gergin B, Akam MO. Füzyonlu maksiler lateral dişin multidisipliner tedavisi: Olgu sunumu. A.. Dis Hek. Fak. Derg. 38(2) 83-87, 2011
7. Pereira AJA, Fidel RAS, Fidel RS. Maxillary lateral incisor with two rooth canals: fusion, gemination or dens invaginated. Braz. Dent. J. 2000;11: 141- 6.
8. Altun C, Guven G, Basak F, Akbulut E, Altuğ A. Sut dislerinde fuzyon ve geminasyon: Beş olgu nedeniyle. A.. Dis Hek. Fak. Derg. 2005; 32: 223-7.
9. Kim E, Jou Y-T. A supernumerary tooth fused to the facial surface of a maxillary permanent central incisor: Case report. J. Endod. 2000; 26: 45-8.
10. Gunhan O. Oral ve Maxillofasiyal Patoloji. Atlas Kitapçılık, 2001; p: 9-12.

## Wilson's Disease Presenting With Pancytopenia

### Pansitopeni ile Başvuran Bir Wilson Hastalığı Olgusu

Can Acıpayam<sup>1</sup>, Ali Altunay<sup>2</sup>, Nilüfer İlhan<sup>3</sup>, Nesrin Atçı<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş.

<sup>2</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Pediatri Ana Bilim Dalı, Hatay.

<sup>3</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hatay.

<sup>4</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Hatay.

#### ABSTRACT

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder of copper metabolism characterized by excessive amount of copper in liver, brain, eye and other body tissues. Diagnosis is based on the presence of Kayser-Fleischer rings, typical neurological symptoms, and/or a low serum ceruloplasmin concentration. The main clinical symptoms are usually due to hepatic and/or neurologic involvement. Pancytopenia is a rare initial symptom of Wilson Disease. An 11-year-old female presented with pancytopenia. This raised suspicion of Wilson's disease, which was confirmed by Kayser-Fleischer rings, a low ceruloplasmin level and raised 24-hour urine copper level. Thus a pancytopenia may be the initial manifestation of Wilson's disease in some patients of Wilson's disease.

**Key Words:** Wilson's disease, pancytopenia, Kayser-Fleischer rings

#### ÖZET

Wilson hastalığı karaciğer, beyin, göz ve diğer vücut dokularında aşırı miktarda bakır birikimi ile karakterize bakır metabolizmasının otozomal resesif geçişli bir hastalıdır. Tanı, Kayser-Fleischer halkası, tipik nörolojik semptomlar ve/veya düşük serum seruloplazmin konsantrasyonu varlığına dayanmaktadır. Başlıca klinik belirtiler; karaciğer ve/veya nörolojik tutulum ile ilişkilidir. Pansitopeni, Wilson Hastalığının nadir bir başlangıç belirtisidir. Vakamız, pansitopeni ile prezente olmuş 11 yaş kız hastadır. Wilson hastalığından şüphe duyulan bu hastamızda, Kayser-Fleischer halkaları, düşük seruloplazmin düzeyi ve yüksek 24 saatlik idrar bakır düzeyi varlığı ile tanı kesinleşmiştir. Bizim vakamızda olduğu gibi pansitopeni wilson hastalarında hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Wilson hastalığı, pansitopeni, Kayser-Fleischer halkası

Gönderme tarihi / Received: 22.10.2014 Kabul tarihi / Accepted: 24.11.2014

İletişim: Can Acıpayam, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üni. Tıp Fak., Pediatrik Hematolojisi ve Onkolojisi AD E-posta: [cacipayam@hotmail.com](mailto:cacipayam@hotmail.com)

#### INTRODUCTION

Wilson disease (WD) is an autosomal recessive disorder of copper metabolism that results in accumulation of copper in the liver, brain, cornea, kidney, and other tissues (1). WD is seen approximately 1 in 30,000-50,000 worldwide. Mutations in the WD gene, especially *ATP7B* mutation cause failure of copper excretion from hepatocyte into bile and a defective synthesis of ceruloplasmin. Ceruloplasmin is a serum glycoprotein which carries the most of copper in the blood and the patients with WD have low levels of ceruloplasmin (2).

Accumulation of copper in the body ultimately leads to liver disease, neurologic symptoms, and Kayser-Fleischer (KF) corneal rings which have been described as "classical symptom triad" of WD. Early diagnosis and appropriate management can treat WD. If left untreated, WD can progress to fatal hepatic failure or severe neurologic deterioration and death. Clinical phenotypes include hepatic, hemolytic, neurologic and psychiatric diseases (3-5).

Patients with WD usually present with liver disease or neurologic symptoms, but the initial clinical manifestation may be pancytopenia (6,



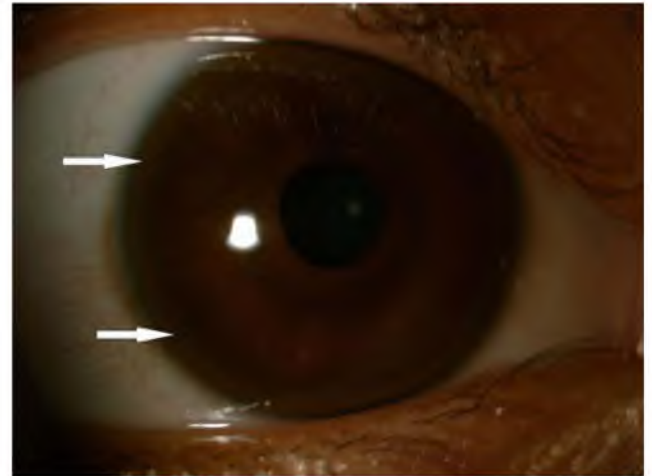
7). Pancytopenia is an unusual clinical symptom of WD. We present a case who developed pancytopenia as the initial manifestation of WD.

### CASE PRESENTATION

An 11-year old female, was applied to hospital with complaints of headache and vomiting for 10 days. She had no fever. Her mother, father, brothers and sister had no remarkable medical history. The parents were first-degree relatives (cousins). On examination, her vital signs were normal, except pallor. She had a body weight of 32 kg and moderate anemia. Abdominal examination showed enlarged liver, which was non-tender and 2 cm below the right costal margin in the midclavicular line. Spleen was non-palpable.

The blood count showed a white cell count  $2,800/\text{mm}^3$ , absolute neutrophil count  $1,440/\text{mm}^3$ , hemoglobin 9.9 g/dL, and platelet count  $67,000/\text{mm}^3$ . The differential leukocyte count was neutrophil 70%, lymphocyte 30%. Blood chemistry revealed total serum protein 6.2 g/dL, albumin 3 g/dL, aspartate aminotransferase (AST) 63 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 61 IU/L, blood urea nitrogen 7.8 mg/dL, serum creatinine 0.6 mg/dL, total bilirubin 0.62 mg/dL and direct bilirubin 0.31 mg/dL. The serum concentrations of electrolytes were normal. The prothrombin time was 15.6 seconds and the partial thromboplastin time 37.9 seconds. Viral markers were all negative. Bone marrow aspiration examination was normal. Abdominal ultrasonography showed a heterogeneous echogenic liver. The liver parenchyma was in coarse granular structure. Her brain computed

tomography was normal. The detailed medical history of patient's family was taken again due to lack of positive findings in examinations to investigate the etiology of pancytopenia. The history revealed that there were family members with WD (two sons of father's uncle aged 35 and 36-years-old). The ophthalmological evaluation showed the presence of the KF ring (Fig. 1). Serum ceruloplasmin level was 9.87 mg/dL (normal range 20.9-48.4 mg/dL). The 24 hour urine copper level was 220  $\mu\text{g}/\text{L}$  (normal  $<20 \mu\text{g}/\text{L}$ ). Laboratory data supported the diagnosis of WD.



**Figure 1.** Image of the patient's cornea showing Kayser-Fleischer ring (arrows).

### DISCUSSION

Patients with WD usually present with liver disease or neurologic symptoms. However hematologic symptoms may be seen as the first sign of the disease. Although hematologic symptoms are unusual, pancytopenia has rarely been reported as an initial clinical manifestation (6-9).

The diagnosis of WD is based on a combination of several clinical and biochemical parameters. KF rings are identified in 50 to 100% of patients, depending on the presenting symptoms (9). KF

ring is a useful indicator of severe copper overload. KF rings are present in 95% of patients with neurological symptoms, in 50–60% of patients without neurological symptoms and in only 10% of asymptomatic siblings (10). No additional tests are required for diagnosis if KF rings are present and/or serum ceruloplasmin levels are low. Serum ceruloplasmin levels below the normal range are found in more than 85% of patients (9). On the other hand, a low ceruloplasmin level itself is not diagnostic for WD in the absence of KF rings. Ceruloplasmin level may be low in serious malnourished patients and in heterozygous carriers of the WD gene. Urinary copper excretion is increased in patients with WD, however, its usefulness is limited in the clinical practice (9, 10).

In our case, the etiology of pancytopenia was not determined so the patient's detailed medical history was taken again. Eventually there were WD patients of her family members. Ophthalmological examination was performed immediately and KF rings were detected. Then laboratory tests revealed slight elevated serum levels of alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase, as well as low serum levels of ceruloplasmin. Also urinary copper excretion was elevated.

In conclusions, in patients with unexplained pancytopenia of childhood, WD should be considered. Thus, evaluation of the cases presented with pancytopenia for WD may prevent the delay in diagnosis and unnecessary laboratory investigations.

## REFERENCES

1. Seo JK. Wilson disease: an update. *Korean J Hepatol.* 2006;12(3):333-63.
2. Terada K, Kawarada Y, Miura N, Yasui O, Koyama K, Sugiyama T. Copper incorporation into ceruloplasmin in rat livers. *Biochem Biophys Acta.* 1995;1270:58-62.
3. Seo JK. Diagnosis of Wilson disease in young children: molecular genetic testing and a paradigm shift from the laboratory diagnosis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2012;15(4):197-209.
4. Mak CM, Tam S, Fan ST, Liu CL, Lam CW. Wilson's disease: a patient undiagnosed for 18 years. *Hong Kong Med J.* 2006;12(2):154-8.
5. Sharma S, Toppo A, Rath B, Harbhajanka A, Lalita Jyotsna P. Hemolytic Anemia as a Presenting Feature of Wilson's Disease: A Case Report. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2010;26(3):101-2.
6. Bellary SV, Van Thiel DH. Wilson's disease: a diagnosis made in two individuals greater than 40 years of age. *J Okla State Med Assoc.* 1993;86(9):441-4.
7. Kaetz HW, Brodoff SS, Robbins AW. Wilson's Disease presenting as pancytopenia: splenectomy in management. *Conn Med.* 1966;30(5):338-40.
8. Goldman M, Ali M. Wilson's disease presenting as Heinz-body hemolytic anemia. *CMAJ.* 1991;145(8):971-2.
9. Balkema S, Hamaker ME, Visser HP, Heine GD, Beuers U. Haemolytic anaemia as a first sign of Wilson's disease. *Neth J Med.* 2008;66(8):344-7.
10. Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(2):157-65.

## Günde 12 Litre Su İçen Psikojenik Polidipsi Olgusu

### A Psychogenic Polydipsia Case Who Drink 12 Liters of Water Per Day

Mehmet Hanifi Kocaçya<sup>1</sup>, Ümit Sertan Çöpoğlu<sup>1</sup>, Faruk Kurhan<sup>1</sup>, Esra Girişken<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay

#### ÖZET

Psikojenik polidipsi fizyolojik uyaran olmadan çok fazla su içmeyle karakterize, nadir görülen klinik bir durumdur. Bu hastalarda aşırı sıvı alımı hiponatremiye neden olmaksızın iyi tolere edilmektedir. Psikojenik polidipsinin tanısında en önemli test su kısıtlama testidir. Tedavi etiyoloji ve tablonun ciddiyetine göre değişir. Hafif vakalarda hastanın eğitimi ve su kısıtlaması yeterli olur. Bu yazıda herhangi bir psikiyatrik bozukluğu veya tıbbi bir hastalığı olmayan 20 yaşında bir psikojenik polidipsi olgusu sunduk. Polidipsiye yaklaşımda ayırıcı tanının önemi vurguladık.

**Anahtar kelimeler:** Psikojenik polidipsi, kompulsif su içme, dürtü kontrol bozuklukları

#### ABSTRACT

Psychogenic polydipsia is a rare condition characterized by excessive water drinking without any physiologic stimulant. In these patients excessive fluid intake is well tolerated without hyponatremia. The most useful test for diagnosis of psychogenic polydipsia is water deprivation test. Treatment is depend on etiology and severity of condition. Water restriction and patient education may be effective in treating mild cases. In this case report, we presented a 20-year-old woman who has psychogenic polydipsia. We emphasised on differential diagnosis of psychogenic polydipsia

**Key words:** psychogenic polydipsia, compulsive water drinking, impulse control disorders

Gönderme tarihi / Received: 09.09.2014 Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2015

İletişim: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hanifi Kocaçya, Mustafa Kemal Üni., Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Hatay. E-posta: [drhanifi@yahoo.com](mailto:drhanifi@yahoo.com)

#### GİRİŞ

Kompulsif su içme veya psikojenik polidipsi, susama duymaksızın sürekli veya alışkanlık haline gelen normalden fazla su içme ile karakterize psikiyatrik bir tablodur (1). Kompulsif su içme bazı psikiyatrik bozukluklarda özellikle de şizofrenide iyi tanımlanmıştır. Bunun dışında bipolar bozuklukta, psikotik özellikli depresyonda, kişilik bozukluklarında, alkol madde bağımlılarında, organik mental bozukluklarda ve antipsikotik kullanımı sonrasında görülebilir (2). İlk olarak 1933 yılında Hoskins ve Sleeper şizofrenili hastalarda poliüriyi tanımlamışlardır, Barahal ise 1938 yılında yine şizofrenili bir hastada su intoksikasyonu olgusunu bildirmiştir (3-5). Su intoksikasyonuna bağlı nörolojik belirtiler sodyum değerlerindeki düşmelerden kaynaklıdır. Hastanın tanısı dışlama yöntemi ile

konur. Tedavisi kliniğin ciddiyetine göre belirlenir. Hafif ve orta düzey olgularda su kısıtlanması ve hastanın eğitilmesi yeterli gelirken, ciddi olgularda tuz infüzyonu, diüretikler, antikonvülzan ilaçlar verilmelidir (5). Bu yazıda herhangi bir tıbbi hastalığı, madde kullanım öyküsü ve bilinen psikiyatrik hastalığı olmayan günlük ortalama 12 litre su içen 20 yaşında kadın psikojenik polidipsi olgusu sunulmuştur.

#### OLGU

20 yaşında bekar lise mezunu kadın hastanın, ilk kez 4 ay önce yakınları tarafından fark edilen aşırı su içme, sık idrara çıkma şikayetleri ile hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine başvurmuş ve ileri tetkik ve inceleme amacıyla

servise yatırılmış. Yatışı sırasında rutin biyokimya tetkikleri, hemogram ve beyin manyetik rezonans (MR) testleri yapılmış ve test sonuçları normal olarak bulunmuş. Su kısıtlama ve desmopressin tedavisinden sonra hastanın idrar dansitesinde artış olması üzerine santral ve periferik diabetes insipitustan uzaklaşılmış ve psikojenik olduğu dūřünülererek psikiyatri polikliniğine yōnlendirilmiř

Yaşında gōrōnen hastanın dış gōrōnūřü sosyokōltōrel durumuna uygun ve ōz bakımı yerindeydi. Konuşması akıcı ve anlaşılırdı. Dūřünce sūreci hafif yavaşlamıştı. Dūřünce içeriğinde çok su içme isteği vardı. Bilinci açıktı. Yakın ve uzak belleğinde herhangi bir bozukluk saptanmadı. Algılama bozukluğu yoktu. Davranışlarında sakin ve uyumlu olduğu gōzlendi. Duygu durum hafif depresifti.

Fiziksel muayenede TA: 120/80 mmHg, Nabız: 72/dk bulundu. Solunum sayısı 15/dk, ateři 37 C idi. Tam idrar tetkikinde idrar dansitesi dūřūklūđū dıřında herhangi bir anormal bulgu yoktu. Biyokimyasında açlık kan řekeri 96 mg/dl, kan ūre dūzeyi 5.10 mg /dl normal deđerlerde. Sodyum dūřūklūđū (119 mmol/L) dıřında herhangi bir anormal bulgu yoktu. Tiroit fonksiyon testleri normaldi. Diđer hormonal testler normaldi. Sedim ve hemogram normaldi. Direk tek yōnlū akciđer grafisi, hipofiz ve beyin MR tetkikleri normal sınırlardaydı. Yapılan su kısıtlama testi normaldi.

Kiřinin ōykūsunden iki kardeşi ile birlikte orta gelir dūzeyine sahip ailesiyle beraber yaşadığı anlaşıldı. Annesi, kızının sosyal yōnū ve iletişim becerisi daha iyi olduğu için ablasını kıskandığını, bu nedenle pek anlaşamadıklarını ifade etti. Kūuk kardeşi ile arası ise çok iyiymiş. 2 yıl ōnce liseyi bitiren hasta ūniversiteye giriş sınavında başarısız olmuş. Yakın arkadaşlarının

tamamı sınavı kazanmış. Bu nedenle içine kapanmış. Evden dışarı çıkmıyor, kimseyle konuşmuyormuş. Sınavı kazanamadığı için kendini suluyormuş. Aşırı sinirliliği, ōfke patlamaları, ağlama atakları olan hasta iki defa bileğini keserek suid girişiminde bulunmuş. Yakınlarının zoruyla gōtūrōldūđu bir psikiyatri kliniğinde ayaktan takibi yapılarak değerli zamanlarda çeşitli dozlarda lamotrijin, venlafaksin, essitalopram tedavilerini kullanmış ancak pek fayda gōrmemiř.

Gūnlük ortalama 10-12 litre su içme, su içme isteğini engelleyememe, su imediğinde iç sıkıntısı yaşama şikayetleri başlamış. Gūnūn her anı yanında su bulundurma ihtiyacı hissediyormuş. Su içtiğinde biraz rahatlama hissi olmasına rağmen kısa bir sūre sonra tekrar boğazı kuruyor ve kendine hakim olamayıp su içiyormuş. İlk zamanlarda gece uyumadan yatağının yanında 5 litrelik su koyarken, son dōnemlerde 2 tane 5 litrelik su bulundurmaya başlamış. Son 1,5 yıl içinde yaklaşık 10 kg almış.

Hastanın ōzgemiřinde, 2 yıl ōnce aldığı depresyon tanısı haricinde başka bir ruhsal hastalık ōykūsü yoktu.

## KLİNİK GİDİş

Haftalık gōrōřmeye aldıđımız hastaya fluoksetin 20 mg/gūn bařlandı. Hastaya tedricen içtiđi su miktarını azaltma ōdevleri verildi. Őzgūven eksikliđi ve suçluluk duyguları ile bař etmesine yardımcı olmak için destekleyici psikoterapi yapıldı. Bařvurduđunda 10- 12 litre su içiyordu. Bir aylık tedavi sūresi içinde gūnlük içilen su miktarı 8 litreye kadar dūřūrōldū. Fakat bu arada çay tūketimi artıřı saptandı (gūnde 30 bardak/3000ml. 3. Ayın sonunda toplam sıvı

tüketimi 7 litreye düştü. Kişinin tedavisi halen fluoksetin 20 mg/gün olarak devam etmektedir.

## TARTIŞMA

Olgumuzda gözlenen aşırı su içme hali, yapılan tetkikler sonucu organik etioloji dışlanarak ve öyküye dayanarak psikojenik (primer) polidipsi olarak değerlendirilmiştir. Psikojenik polidipsinin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bazı vakalarda su alımı tamamen istemli olarak gerçekleşmektedir. Sklar ve Schrier hipotalamusun supraoptik çekirdeğinin, antidüretik hormon salgıladığı için, sıvı elektrolit dengesinde ve psikiyatrik hastalıkların etiolojisinde önemli bir rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (6).

Psikojenik polidipsi özellikle ergenlik döneminde sık gözlendiği ve nadirde de olsa 1-2,5 yaşları arasında gözlenen olgular da bildirilmiştir (7). Asemptomatik kompulsif su içmesi olan beş olgulu bir araştırmada olguların cinsiyetleri karşılaştırıldığında hastaların üçü kadın, ikisi erkek olarak gözlenmiştir (8). Bizim olgumuzda da hastalığın ergenlik döneminde başlaması ve kadın olması psikojenik polidipsi kliniğiyle uyumludur.

Psikojenik polidipsi psikiyatri kliniklerinde yatan hastaların %6-20'sinde görüldüğü, en sıklıkla şizofrenide (%80) olmak üzere mental retardasyonda, bipolar bozuklukta, alkol bağımlılığında, yeme bozukluklarında ve organik mental bozuklukta da görülebileceği bildirilmiştir (9,10). Olgumuzda alınan anamnez ve yapılan psikiyatrik muayene sonucu herhangi ek bir psikopatoloji saptanmamıştır.

Geniş bir yelpazede birçok psikiyatrik bozuklukla birlikte görülebilen psikojenik polidipsinin DSM ve ICD'de alt başlık olarak yer edinmemiş

olmasına rağmen dürtü kontrol bozuklukları içinde değerlendirildiği bilinmektedir (11). Bu olguda gözlenen ve literatürdeki diğer olguların sergiledikleri belirtiler, aşırı su içmenin dürtü kontrol bozuklukları içinde değerlendirmenin akla daha yakın olduğu izlenimi vermektedir. Bizim olgumuzda olduğu su içme ile ilgili yineleyici dürtülerinin olması ve buna yenik düşme, su içmeden önce artan bir gerginliğin ve su içme ile birlikte bir rahatlama duygusunun oluşması dürtü kontrol bozukluklarının taşıdığı temel tanısal özelliklerle benzer olması dikkat çekicidir.

Psikojenik polidipsi tedavisinde temel amaç su içme davranışının değiştirilmesi olmakla birlikte çoğu olguda yalnızca sıvı kısıtlaması ve psikiyatrik destek tedavide yeterli olmaktadır (1). Bizim olgumuzda da sıvı kısıtlaması ve bilişsel davranışçı terapi ile 1 aylık tedavi sonrası içilen su miktarı 7 litreye kadar azalmıştır.

Sonuç olarak; psikojenik polidipsi birçok psikiyatrik klinik ile ilişkili olabileceği gibi sadece aşırı su tüketimi şeklinde de ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Değişik hasta gruplarının su içme davranış özellikleri araştırılarak farklı klinik durumlarla ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi ve aydınlatılması için daha ileri çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Ergin H, Semiz S, Dağdeviren E. Psikojenik polidipsi: bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006; 49: 319-21.
2. Myers KM, Smith MS: Psychogenic polydipsia in a patient with anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care*. 1985; 6:404-406.
3. Delva NJ and Crammer JL. Polydipsia in Chronic Psychiatric Patients. *British Journal of Psychiatry*. 1988; 152, 242-245.
4. Bremner AJ and Regan A. Intoxicated by Water. *British Journal of Psychiatry*. 1991; 158, 244-250.
5. Illowsky BP and Kirch DG. Polydipsia and Hyponatremia in Psychiatric Patients. *Am J. Psychiatry*. 1988; 145: 675-683.
6. Sklar AH, Schrier RW. Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev*. 1983;63:1243-1280
7. Cemeroglu AP, Büyükgebiz A: Psychogenic diabetes insipidus in toddlers with compulsive bottle-drinking: not a rare entity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15:93-94.
8. Horev Z, Cohen AH: Compulsive water drinking in infants and young children. *Clin Pediatr*. 1994; 33:209-213.
9. Costanzo ES, Antes LM, Christensen AJ. Behavioral and medical treatment of chronic polydipsia in a patient with schizophrenia and diabetes insipidus. *Psychosomatic Medicine*. 2004; 66:283-86.
10. Altındağ A, Yanık M, Nebioğlu M. Bipolar Bozuklukta Psikojenik Polidipsi: Bir Olgu Sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2004; 14:79-82.
11. Eren İ, Kulaksızoğlu IB, Akkaş S ve ark: Psikojenik aşırı su içme: Konversiyon bozukluğu belirtisi mi? Bir olgu sunumu. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1996; 36(1):12-16.



## Bir Olguda Optik Disk Ödemi ve Maküler Yıldız Görünümü

### A Case of Optic Disc Edema and Macular Star

Tülay Karacan Erşekerci<sup>1</sup>, Nilüfer İlhan<sup>2</sup>, Mesut Coşkun<sup>2</sup>, Sibel Doğru<sup>3</sup>, Ela Eren<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Finike Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Antalya

<sup>2</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Hatay

<sup>3</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları, Hatay

#### ÖZET

Malign hipertansiyon fokal arteriolar daralması, cotton-wool spotlar, maküla ödemi, retinal kanamalar, hiperpigmente spotlar, optik disk ödemi, maküler yıldız görünümü gibi birçok oküler bulguya neden olabilir. Optik disk ödemi ve maküler yıldız görünümü ile gelen bir hastada antihipertansif ilaç kullanmıyor olsa bile malign hipertansiyon unutulmamalıdır. Bu yazıda malign hipertansiyona bağlı optik disk ödemi ve maküler yıldız gelişmesi nedeniyle görme kaybına yol açan bir olgu sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** maküler yıldız, malign hipertansiyon, nöroretinit, optik disk ödemi.

#### ABSTRACT

Malignant hypertension may cause many ocular symptoms such as focal arteriolar contraction, cotton-wool spots, macular edema, retinal hemorrhages, hyperpigmented spots, optic disc edema, macular stars. Malignant hypertension should not be forgotten in a patient with optic disc edema and macular star even if the patient does not use anti-hypertensive drugs. Here a case of vision loss due to malignant hypertension induced optic disc edema and macular star was presented.

**Key words:** macular star, malignant hypertension, neuroretinitis, optic disc edema

Gönderme tarihi / Received: 09.12.2014 Kabul tarihi / Accepted: 09.02.2015

İletişim: Uzm. Dr. Tülay Karacan Erşekerci, Göz Hast. Uzm., Finike D. Hastanesi, Antalya, E-posta: [tulaykaracan2001@yahoo.com](mailto:tulaykaracan2001@yahoo.com)

#### GİRİŞ

Hipertansiyon dünyada önlenemez ölüm nedenleri arasında birinci sırada olup günümüzde yetişkin nüfusun yaklaşık %31,8'ini etkilemektedir (1). Malign hipertansiyon ilk kez 1928 de Keith ve ark. tarafından retinit, belirgin tansiyon yüksekliği ve renal fonksiyon bozukluğunu kapsayan bir tablo olarak tariflenmiştir (2). Malign hipertansiyonda sisitolik kan basıncı 200 mmHg, diastolik kan basıncı 120 mmHg'nin üzerindedir (3). Birkaç hafta veya ay içinde ilerleyip renal, kardiyak fonksiyon bozukluğu ile ensefalopatinin de eklendiği hayatı tehdit eden bir klinik sendromdur (4). Malign hipertansif retinopatinin göz bulguları retinopati,

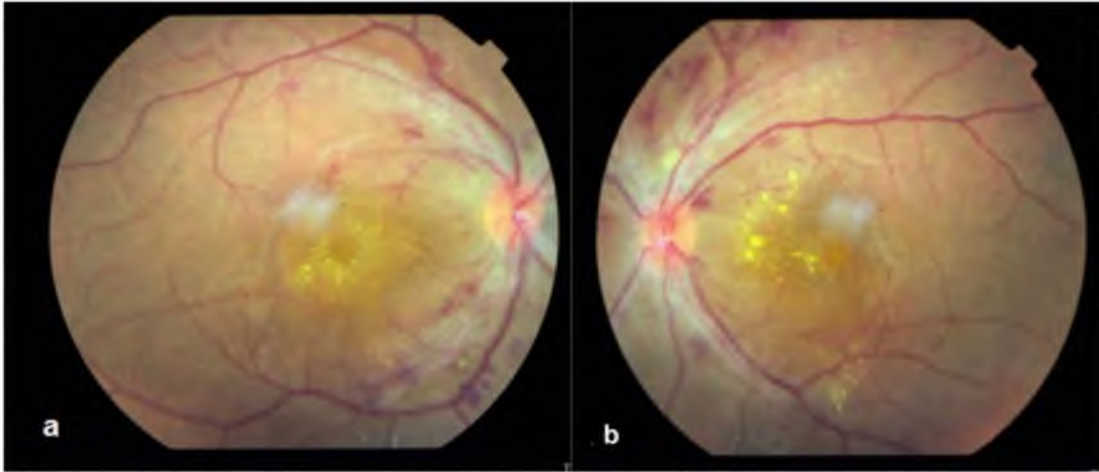
koroidopati, optik nöropati olmak üzere 3 kategoride incelenebilir. Bu yazıda malign hipertansiyona bağlı optik disk ödemi ve maküler yıldız görünümü gelişmesi nedeniyle görme kaybı ile başvuran bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

#### OLGU

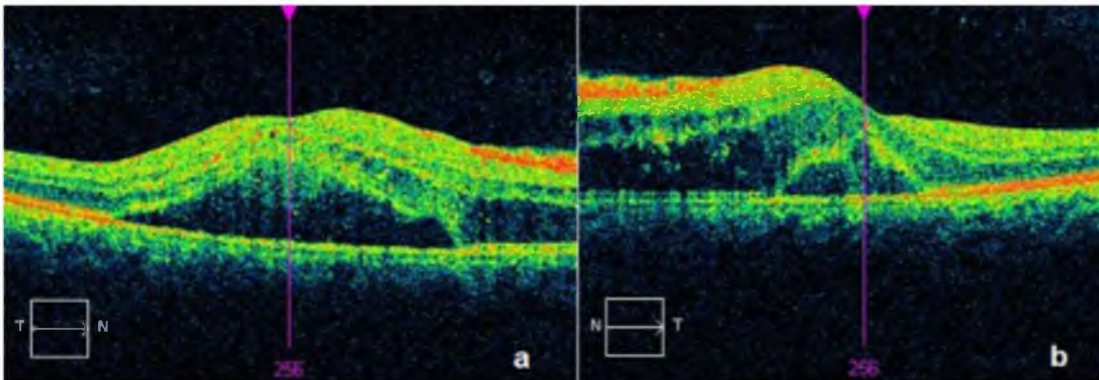
Otuz beş yaşında kadın hasta görme azlığı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın bu şikayeti yaklaşık bir aydır devam etmekte idi. Hastanın öz geçmişinde bilinen sistemik ve oküler hastalık öyküsü yoktu. Hastanın muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği her iki gözde 0,1, göz içi basıncı sağ gözde 16, sol gözde 17 mmHg idi.

Biyomikroskop muayenesinde ön segment bulguları doğaldı. Fundus muayenesinde bilateral optik disk kabarık, sınırları silik, optik disk çevresinde kıymık hemorajiler mevcuttu. Arteriyovenöz yapılar da kıvrımlanma artışı izlendi. Makülada bilateral yıldız görünümü ve yaygın olarak hiperpigmente, sarı renkli spotlar gözlemlendi (Resim 1). Hastanın yapılan optik koherens tomografi tetkikinde bilateral makülanın farklı tabakalarında ödem (merkezi maküla kalınlığı sağda 458  $\mu\text{m}$ , solda 538  $\mu\text{m}$ ) ve retina sinir lifi tabakasında yaygın kalınlaşma saptandı (Resim 2). Hastada papilödem ve maküler yıldız görünümü bulguları mevcuttu. Hastadan sedim, C-reaktif protein (CRP), hemogram, total biyokimya ile serolojik

tetkikler istendi. Gelen sonuçlarda TORCH grubu ile ilgili aktif enfeksiyon bulgusu yoktu. Sedim ve CRP normal sınırlarda idi. Hastada aktif inflamasyon düşünülmedi. Sarkoidoz açısından göğüs hastalıkları konsültasyonu istendi. Konsültasyon sonucunda sarkoidozu düşündürecek bulgu saptanmadı. Hastanın anamnezi tekrar sorgulandığında, ara ara baş ağrısı ve vücut kan basıncında yükselme olduğunu söylemesi üzerine dahiliye konsültasyonu istendi. Hastaya holter ile tansiyon takibi yapıldı. Takip sonucunda malign hipertansiyon tanısı ile antihipertansif tedavi başlandı. Hasta evre dört hipertansif retinopati olarak kabul edildi ve iki ay sonra kontrole çağırıldı.



**Resim 1.** Sağ (a) ve sol (b) fundusta bilateral optik disk ödemi, retinal hemorajiler, cotton wool spotlar, makülada yıldız görünümü.



**Resim 2.** Optik koherens tomografi, maküla analizi. Sağ (a) ve sol (b) makülanın farklı tabakalarında intraretinal ödem (merkezi maküla kalınlık sağda 458  $\mu\text{m}$ , solda 538  $\mu\text{m}$ ).

## TARTIŞMA

Hipertansif retinopati, diyabetik retinopatiden sonra en sık rastlanılan retinal damar hastalığıdır. Hipertansif retinopati tanımlaması, Keith ve ark. tarafından yapılan çalışmaya dayanmaktadır (2). Malign hipertansiyondaki göz bulguları evre 4 hipertansif retinopatiyle uyumludur. Hayreh ve ark. 57 rhusus maymununda, deneysel renal kaynaklı malign hipertansiyon oluşturmuşlar ve fokal intraretinal periarteriyel transudasyonun malign hipertansif retina için spesifik bir lezyon olduğunu tanımlamışlardır (5).

Malign hipertansif retinopatinin oftalmik bulguları, vakamızda olduğu gibi fokal arteriol daralması, cotton-wool spotları, maküla ödemi, retinal kanamalar, koroidde koryokapillarisin tıkanmasına bağlı Elschnig spotları ve sonrasında bunların iyileşmesi ile ortaya çıkan hiperpigmente spotlar, disk ödemi, makülar yıldız görünümü şeklindedir. Nadir de olsa sensorial, pigment epitel dekolmanı, eksudatif retina dekolmanı gelişebilir (6).

Optik disk ödemi, lamina kribrozadaki aksonal transportta obstrüksiyon nedeniyle oluşur. Bileteral optik disk ödemi nedenleri arasında intrakranial basınç artışı, inflamatuvar, enfeksiyöz, demiyelinizan hastalıklar, infiltrasyon, toksik, metabolik, nutrisyonel, genetik, mitokondriyal hastalıklar ve malign hipertansiyon sayılabilir. Ayırıcı tanıda makülar yıldız varlığı birçok hastalığı elimine eder. Örneğin toksik, metabolik, nutrisyonel ve herediter anterior optik nöropatide makülar yıldız görünümü olması tipik değildir. Makülar yıldız görünümünün eşlik ettiği optik disk ödemi inflamasyon, enfeksiyon, artmış intrakranial basınç ve iskemiye işaret eder (7).

Optik disk ödemi ile makülar yıldız görünümü hipertansiyon tanısı almamış genç hastalarda genellikle tek taraflı olan nöroretinitle karışır. Nöroretinit herhangi bir viral enfeksiyondan 1-3 hafta sonra immunolojik zeminde oluşabileceği gibi, Lyme, kedi tırnağı hastalığı, sfiliz, toxoplazmozis, ebstein barr virüs, toksokara, tüberküloz, kabakulak, koksaki gibi enfeksiyonlarla görülebilir. Genellikle tabloya iridosiklit ve vitritis eşlik eder. Sarkoidoz gibi enfeksiyöz olmayan sistemik inflamatuvar hastalıklarda da nöroretinite rastlanılabilir (8). Detaylı anamnez, dikkatli fundus muayenesi, serolojik ve metabolik testlerle tanıya gidilmelidir. Ağrı kesicilere yanıt vermeyen baş ağrısı, kusma varlığında intrakranial basınç artışı ve malign hipertansiyon düşünülmelidir. İntrakranial basınç artışında görülen optik disk ödeminde (papilödem) görme azalması beklenmez (7). Vakamızda görme azlığı, baş ağrısı ve ölçülen kan basıncı yüksekliği ile malign hipertansiyon tanısı konuldu. Tedavi için konsültasyon istenildi. Malign hipertansiyon tedavisinde, kan basıncı kademeli, kontrollü bir şekilde düşürülmelidir. Parlak ve ark. malign hipertansiyon tedavisi esnasında hızlı düşürülen kan basıncından dolayı oluşan hipoperfüzyon kaynaklı ağrısız görme kaybı ile başvuran bir olgu bildirmişler, iskemik optik nöropati saptamışlardır (9).

Sonuç olarak malign hipertansiyon bilateral optik disk ödemi ve makülar yıldız bulguları olan hastalarda mutlaka akılda tutulmalıdır. Basit bir kan basıncı ölçümü ile malign hipertansiyon tespit edilebilmektedir. Malign hipertansiyon, ilk göz bulguları ile semptom verebilirken daha önce hipertansiyon tanısı alıp yetersiz tedavi altındaki kişilerde de görülebilir. Bundan

dolayıdır ki her yaş hasta grubunda malign hipertansiyon ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Malign hipertansiyonun erken tespiti ve hızlı

tedavisiyle hem görme kaybı hem de çoklu organ yetmezliği önlenabilir.

## KAYNAKLAR

1. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens.* 2005;23:1817-23.
2. Keith NM, Wagener HP, Kernohan JW. The syndrome of malignant hypertension. *Arch Intern Med.* 1928;41:141-88.
3. Mitchell RN, Schoen FJ. Blood vessels. In: Kumar, Abbas & Fausto, et al (Editors). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* Philadelphia, Pennsylvania, USA: Saunders Elsevier, 2010; 487–528.
4. Richard JG. Current therapy in nephrology and hypertension. The CV Mosby Company, 1984-1985; 324-333.
5. Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS. Fundus lesions in malignant hypertension. IV. Focal intraretinal
6. periarteriolar transudates. *Ophthalmology.* 1986;93:60-73.
7. Murphy HP, Chew EY. Hypertension: In: Ryan SJ, Schachat AP, Murphy RP, Pätz A, (Editors). *Retina.* St Louis: The Mosby Company, 1989: 449-455.
8. Lee AG, Beaver HA. Acute bilateral optic disc edema with macular star figure in a 12-year-old girl. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:42-9.
9. Leavitt JA, Pruthi S, Morgenstern BZ. Hypertensive retinopathy mimicking neuroretinitis in a twelve-year-old girl. *Surv Ophthalmol.* 1997;41:477-81.
10. Parlak I, Parlak M, Erdur B, Kuru O, Turkcuer I, Ayrik C. Sudden painless visual loss after initiation of antihypertensive therapy: case report. *Eur J Emerg Med.* 2007;14:354-5.

## MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ

### YAZIM KURALLARI

1. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisinde; klinik ve temel tıp bilimleri ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler ve editöre mektup yayınlanır.
2. Dergi 3 ayda bir olmak üzere yılda dört sayı / bir cilt olarak yayınlanır.
3. Gönderilen yazıların daha önce yayınlanmamış olması veya başka dergide değerlendirme aşamasında olmaması gerekmektedir. Hazırlanan yazılar herhangi bir kongrede sunulmuş ise bu durumun gönderilen makalede, kongrenin adı, tarih dipnot olarak bildirilmesi gerekmektedir.
4. Yazıların sorumlulukları yazarlarına aittir. Gönderilen yazının yayınlanabilmesi için, yayın kurulunca tayin edilen danışmanlar tarafından uygun bulunması şarttır. Dergide yayınlanan yazılar için ücret ya da karşılık ödenmez. Kabul edilmeyen yazılar ve ekleri, aksi belirtilmediği takdirde iade edilmez.
5. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Her yayının başında bir Türkçe Özet ve bir İngilizce Abstract olmalıdır. Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli, gereksiz tekrarlardan kaçınılmalı ve kısaltmalar ilk kullanıldığı yerde tanımlanmalıdır.
6. Başvuru mektubunda yazının tüm yazarlar tarafından okunduğu, onaylandığı, yazının bütün yayın haklarının dergimize verildiği, yazıda belirtilen çalışmanın orijinal olduğu, daha önce herhangi bir yerde (kongre bildirimleri dışında) yayınlanmadığı, aynı anda başka bir dergiye (Türkçe veya İngilizce) değerlendirilmek üzere gönderilmediği ve yazının Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi'nin yazım kurallarına aynen uyularak hazırlanmış olduğu ifade edilmeli ve bu amaçla yazarlar isimlerinin karşılığını imzalamalıdır. Ayrıca mektup, yazı ile ilgili tüm yazışmaların gönderilebileceği yazarın isim, adres, elektronik posta adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.
7. Dergiye sunulan çalışmaların "Etik Kurul Onayı" sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar.
8. Yazışma adresinde belirtilen yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayısı ve sırası dâhil) ve yayına kabul edilen yazıların matbaa provasının düzeltilmesinden sorumludur.
9. Tüm yazılar editörün e-mail adresine postalanmalıdır.
10. Yayınlanması istenen çalışmalar; A4 boyutunda, çift Aralıklı, 12 punto ile sayfanın tüm kenarlarında en az 2,5 cm boşluk olacak şekilde yazılmalı ve toplam 16 sayfayı aşmamalıdır.
11. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisine gönderilen yazılar, aşağıdaki sıraya göre (Başlık, Özet, Metin, Kaynaklar, Tablolar ve Şekiller) düzenlenmeli, Tablo ve Şekiller ayrı sayfalara basılmalıdır.

**Başlık sayfası:** Bu sayfada, yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), yazarların tam adları, adresleri ve yazışmadan sorumlu yazarın adı, adresi, faks numarası ve e-posta adresi bulunmalıdır. Başlık kısa, açık ve yazı için uygun olmalıdır. Başlıkta her kelimenin ilk harfi büyük geri kalanı küçük harf ve bağlaçlar küçük harfle yazılmalıdır. Başlık sayfasını takip eden sayfada makalenin sadece başlığı yazar ve kurum adresi vermeksizin yazılmalıdır. Bu yöntem, yazıların uzmanlarca tarafsız bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla uygulanmaktadır.

**Özet:** Türkçe yazılarda Türkçe ve İngilizce özet olmalıdır. İngilizce yazılarda Türkçe özet de gereklidir. Özet, 250 kelimedenden daha uzun olmamalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç

**Anahtar kelimeler:** Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altına, en az 3 en fazla 5 kelimedenden oluşan "Index Medicus: Medical Subject Headings" standartlarına uygun anahtar sözcükler bulunmalıdır. Tıbbi Konu Başlıkları için <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> adresine başvurulabilir.

**Metin:** Araştırma çalışmalarında; Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma bölümleri, olgu sunumlarında ise; Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümleri olmalıdır. Bölüm başlıkları büyük harflerle yazılmalıdır. Araştırmaya finansman sağlayan kuruluşa veya çeşitli katkıları için ilgili kişilere kurumları belirtilerek teşekkür edilmeli ve bu bölüm Tartışma ile Kaynaklar arasında yer almalıdır. Yazılarda "Systeme International (SI)" birimleri kullanılmalıdır.

**Kaynaklar:** Metin içindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve atıf yapıldığı yerde parantez içine alınarak, tek aralık verildikten sonra gösterilmelidir. Kullanılan kaynakların tümü metin sonunda bir liste halinde sunulmalı ve kaynakların tümü metin içinde kullanılmış olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayımlanmamış yazılar kaynak gösterilmemelidir.

Kaynak dergilerde yayımlanmış ise: Kaufman DM, Mann KV, Miujtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. *Academic Medicine*. 2000;75:267–71.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glasscock RJ (Editors). *Textbook of Nephrology*. 1. Baskı, Baltimore: Williams and Wilkins, 1989: 756–760.

Kaynak bir kitap ise: Özcan R. *Kalp Hastalıkları*. 1. Baskı, İstanbul: Sanal Matbaacılık, 2003: 185–194.

Çeviri Kitaptan alıntı için: White DO, Fenner FJ. *Medikal Viroloji*. Doymaz MZ (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel, 2000.

Kaynak bir tez ise: Zararsız İ. Formaldehitin Sıçan Korteksindeki Prefrontal Alanlar Üzerine Olan Etkisinin İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi ve Buna Omega-3'ün Etkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilimdalı, 2003.

Kaynak bir internet adresi ise: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. <http://www.who.int/en/29.05.2002>. Ticari olmayan ve hükümetler ile ulusal ve uluslararası bilimsel kurul ve kuruluşların resmi internet sayfaları erişim tarihi belirtilerek kaynak olarak gösterilebilir.

**Tablo ve şekiller:** Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf, şekil olarak adlandırılır. Metin içinde yazıdaki tüm şekil ve tablolara atıfta bulunulmalıdır. Şekiller (Tablo, Çizim ve Fotoğraflar) cümle sonunda parantez içinde rakam ile belirtilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Fotoğraflar yüksek çözünürlükte, JPEG formatında kayıtlı olarak gönderilmelidir.

12. Olgu sunumları: Olgu sunumları 3 sayfayı geçmemeli ve mümkün olduğunca az kaynak ve şekil kullanılarak hazırlanmalıdır. Özet 100 kelimeyi geçmemelidir.
13. Derleme Yazıları: Derlemeler her dergide ancak belirli sayıda yer alacaktır. Derleme yazılarında yazarın konu ile ilgili deneyimi ve akademik unvanı dikkate alınacaktır. Ayrıca makalede, yazarın kendisine ait en az 2 makalesine atıfta bulunmuş olması gereklidir. Derleme yazıları; başlık, İngilizce başlık ve İngilizce özet, alt başlıklarla bölümlendirilmiş olmalıdır.
14. Editöre Mektup: Daha önce basılmış yazılarla ilgili görüş, katkı, eleştiriler ya da farklı bir konu üzerindeki deneyim ve düşünceler için editöre mektup yazılabilir. Bu tür yazımlar 500 kelimeyi aşmamalı ve tıbbi etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Mektup eğer basılmış bir yazı hakkında ise; yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları belirtilmelidir. Mektup bir konu hakkında deneyim, düşünce hakkındaysa verilen bilgiler doğrultusunda dergi kurallarına uyumlu olarak kaynaklar belirtilmelidir.
15. Yayının baskı öncesi matbaa provası yazışmadan sorumlu yazara gönderilir ve üç gün içerisinde kontrol edilerek dergiye geri gönderilmesi istenir.



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

1. The Medical Journal of Mustafa Kemal University will consider for publication papers in the following categories; experimental and clinical articles about basic and clinical medicine, case reports, reviews, letters to the editor.
2. The journal is quarterly (for issues /one volume) in a year.
3. Manuscripts are accepted for consideration by Medical Journal of Mustafa Kemal University should have not been published previously, and/or are not being considered for publication elsewhere, and have been approved by each author. The name and the date of the meeting should be written as footnote if manuscripts were presented in any scientific meeting.
4. Responsibility for all published papers belongs to the authors. All manuscripts are sent to expert reviewers by the Editor and only those that received a high enough priority are published in the journal. No payment is made for publication of manuscripts to the authors. Rejected manuscripts and their attachments are not returned, unless otherwise specified.
5. Manuscripts should be written in Turkish or English. Each manuscript should accompany two abstracts in Turkish and English before the Introduction. A simple, understandable and scientific writing style should be adopted in preparation of manuscripts. Unnecessary repetition should be avoided and abbreviations defined where the first time it appears.
6. In cover letter, it should be expressed that this manuscript has been read and approved by all authors, all publication rights of accepted manuscripts have been attributed to the Medical Journal of Mustafa Kemal University study in the manuscript was an original, the paper, in whole or in part, has not been published before, is not under consideration by another journal or publication source, and will not be submitted elsewhere unless and until it is declared unacceptable for publication by this journal. If accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in either the same or another language, without the consent of the Editors and the Publisher this letter also should state that the authors agree to transfer the copyrights of the article to the Medical Journal of Mustafa Kemal University. The signature of all the authors should accompany their names. This letter must contain the name, address, e-mail address, telephone and fax numbers of the author to whom all correspondence concerning the manuscript should be sent.
7. All authors are responsible for the contents of scientific and ethical points of their papers. Nevertheless, editor has the right to request ethical board document.
8. The author indicated as address for correspondence is responsible for all correspondence regarding the manuscript, all revisions (including names and order of authors) and proof reading of the manuscripts accepted for publication.
9. Manuscripts should be sent to the e-mail address of editors.
10. Manuscripts should be type-written as in A4 paper dimension, double-spacing throughout, 12 punts, at least 2.5 cm wide margins throughout on each of four sides of the paper and should not be more than 16 pages.
11. Manuscripts should be prepared in the following order: Title page, Abstract, Text, References, Tables and Figures. Tables and Figures should be printed on separate pages.

**Title page:** This page should include title of the study (Turkish and English), the authors, full names, affiliation, the name, address, fax number and e-mail address of the corresponding author. The title should be succinct, clear and informative. Only the first letters of each word should be in capital (except conjunctions). A separate page following the title page should be provided. It should include the title only, but not the authors, names and addresses. This method is intended to help the reviewing process to be done blindly.

**Abstract:** Manuscripts in English should accompany an abstract in Turkish or vice versa. Abstracts should not exceed 250 words and structured as follows: Objective, Materials & Methods, Results and Conclusion).

**Key words:** at least 3 and no more than 5 key words corresponding to "Index Medicus: Medical Subject Headings" standards should be type-written just subsequent to abstracts in English or in Turkish. You may look for Medical Subject in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>. address.

**Text:** Research papers should be prepared in the following format: Introduction, Materials & Methods, Results and Discussion. Case reports as Introduction, Case Report and Discussion. Section headings should be typed in capital. Systeme International (SI) guidelines should be followed for units and prefixes. All financial, technical and intellectual support from institutions and individuals should be acknowledged. This section should be placed in between Discussion and References.

**References:** References should be cited in numerical order in the text, and listed in this order at the end of the paper. They should be shown in parenthesis in the text. All items in the Reference list should be cited in the text and, conversely, all references cited in the text must be presented in the list. Personal views and unpublished work cannot be shown as references.

For references published in journals: Kaufman DM, Mann KV, Muijtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. *Academic Medicine*. 2000;75:267-71.

If the reference is a chapter from a book: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glasscock RJ (Editors). *Textbook of Nephrology*. 1st Edition, Baltimore: Williams and Wilkins, 1989: 756-760.

If the reference is a book: Ozcan R. *Cardiovascular diseases*. 1st edition, Istanbul: Sanal Publishing, 2003: 185-194.

If the reference is a thesis: Zararsiz İ. Investigation of toxic effects of formaldehyde on prefrontal areas in rat cortex immunohistochemically and the effect of this impact of omega-3 fatty acids. Ph.D. thesis, Elazig: Firat University, Medical School, Department of Anatomy, 2003.

If the reference is an internet address: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. <http://www.who.int/en/> 29.05.2002. Internet addresses of non-profit organizations, governments, national and international scientific boards and associations can be cited as reference. Date of web access should be indicated.

**Tables and Figures:** All constructions, graphics, pictures, micrograph and radiograph are accepted as figures. Each figure requires title and should be numbered in the order of their mention in the text. Figures (tables, constructions, pictures) should be numbered as in Rome numerals at the end of the sentences in a parenthesis. Footnotes of the figures should be type-written in separate page. Pictures should have high resolution and should be sent as JPEG formation.

12. Case Presentations: Case reports should not be more than 3 pages and should have less reference and figures as possible as. Abstract should not be more than 100 words.
13. Reviews: Reviews should be placed in each volume but in a limited manner. Academic position of the reviewer and at least two citations to own self articles in the review should be paid attention. Reviews should include title, title in English, abstract in English, subtitles in the text and references. Table, graphic, figure or picture should be arranged as abovementioned. Editorial board has right to consider the manuscript among these principles.
14. Letter to Editor: Opinions, critiques, additional information about previous publications, or experiences, point of views in other issues should be written to editor. These writings should not be more than 500 words and should be in ethical frame. Publication year of the journal, volume, number of the pages, title of the article and names of the authors should be expressed if the letter is about publicated issues. The references should be expressed in abovementioned rules if the letter is about own self experience or opinion.
15. Preliminary pressed article will be send to corresponding author and have to be returned in three days after checking.