

# **BİDDER**

**Tıp Bilimleri Dergisi**



**Bilim İnsanları Dayanışma Derneği**  
**Tıp Bilimleri Dergisi**  
*The Journal of Medical Sciences, Scientists*  
*Solidarity Association*

**Bilim İnsanları Dayanışma Derneği'nin**  
**Yayın Organıdır**  
*Official Publication of Scientists*  
*Solidarity Association*

**Sahibi ve Editör/Owner and Editor-in-Chief**  
**Bilim İnsanları Dayanışma Derneği**  
**(BİDDER) Adına Başkan**  
*On behalf of Scientists Solidarity*  
*Association, President*  
Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN

**Editörler Kurulu/Editorial Board**  
Doç. Dr. Osman Kürşat ARIKAN  
Prof. Dr. Engin BOZKURT  
Doç. Dr. Kanat ÖZİŞİK

**Bilim İnsanları Dayanışma Derneği'nin tüm**  
**üyeleri derginin bilimsel danışmanıdır.**  
*All members of the scientists solidarity association*  
*are consulting editors.*

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/**  
*Publication Manager*  
Doç. Dr. Osman Kürşat ARIKAN

**Yayın Türü/Publication Type**  
Yerel-Süreli-3 ayda bir  
(Local-Periodical-4 issues/year)

**Baskı Hazırlık/Prepress**  
Selman Ali Metin  
selmaninmail@gmail.com

**Baskı/Printing**  
Gürler Matbaacılık San. ve Dış Tic. Ltd. Şti.  
Tesviyeci Cad. Simtes İşhanı  
No : 7/6 İskitler - ANKARA  
Tel & Faks : 0312 341 33 85

**İletişim Adresi/Correspondence Address**  
Bilim İnsanları Dayanışma Derneği (BİDDER)  
4. Cadde 67. Sokak No:17/1  
Emek/Çankaya/ANKARA  
Tel: (312) - 222 38 96  
<http://www.bidder.org.tr>

*"BİDDER Tıp Bilimleri Dergisi'nin gelir ve giderleri*  
*Rotatıp Yayıncılık'a aittir"*

**ISSN: 1308-8998**

# BİDDER

## Tıp Bilimleri Dergisi

2010 • Clit 3 • Sayı 1

**Bilimsel Danışma Kurulu/Consulting Editors**  
(Alfabetik sıraya göre/In alphabetical order)

Doç. Dr. Aydın ACAR  
Doç. Dr. Ziya Cibali AÇIKGÖZ  
Prof. Dr. Fatih AKÇAY  
Doç. Dr. Ramazan AKDEMİR  
Doç. Dr. Necmettin AKDENİZ  
Doç. Dr. Mustafa AKSOY  
Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK  
Doç. Dr. Murat ALPER  
Doç. Dr. Emin ALTIPARMAK  
Doç. Dr. Ömer ANLAR  
Doç. Dr. Osman Kürşat ARIKAN  
Prof. Dr. Halil ASLAN  
Doç. Dr. Ali ATAN  
Prof. Dr. M.Fatih AVŞAR  
Prof. Dr. Ayşe Filiz Yavuz AVŞAR  
Prof. Dr. Metin AYDIN  
Doç. Dr. Atif AYDINLIOĞLU  
Prof. Dr. Mevlana Derya BALBAY  
Prof. Dr. Olcay Kandemir BELENLİ  
Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ  
Doç. Dr. Lütfullah BEŞİROĞULLARI  
Doç. Dr. Etem BEŞKONAKLI  
Prof. Dr. Mehmet BİLGE  
Prof. Dr. Murat BOZKURT  
Prof. Dr. Engin BOZKURT  
Prof. Dr. Yaşar CESUR  
Prof. Dr. Abdullah CEYLAN  
Dr. Erdal COŞGUN  
Prof. Dr. Ali COŞKUN  
Doç. Dr. Bekir ÇAKIR  
Prof. Dr. Hüseyin ÇAKSEN  
Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU  
Prof. Dr. Ali ÇAYKÖYLÜ  
Prof. Dr. Fehmi ÇELEBİ  
Prof. Dr. Adnan ÇINAL  
Doç. Dr. Selçuk ÇOMOĞLU  
Doç. Dr. Muharrem DAĞLI  
Doç. Dr. Tuncay DELİBAŞ  
Prof. Dr. Orhan DENİZ  
Prof. Dr. Osman Nuri DİLEK  
Prof. Dr. Fatma Hüsnüye DİLEK  
Prof. Dr. İmdat DİLEK  
Prof. Dr. Metin DOĞAN  
Doç. Dr. Murat DURANAY  
Dr. Nihal ERDEM  
Doç. Dr. Fazlı ERDOĞAN  
Prof. Dr. Ahmet ERGİN  
Prof. Dr. Reha ERKOÇ  
Doç. Dr. Reyhan ERSOY  
Doç. Dr. Osman ERSOY  
Doç. Dr. Mustafa ERTEK  
Doç. Dr. Celil GÖÇER  
Prof. Dr. Ahmet GÖÇMEN  
Prof. Dr. Osman GÜLER  
Prof. Dr. Canan HASANOĞLU  
Prof. Dr. Olcay KANDEMİR  
Prof. Dr. Mehmet KARA  
Prof. Dr. Ali KARAKUZU  
Doç. Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU  
Doç. Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU  
Prof. Dr. Rıza Murat KARAŞEN  
Doç. Dr. Serdar KEMALOĞLU  
Doç. Dr. Sıddık KESKİN  
Doç. Dr. Ercan KIRIMI  
Prof. Dr. Ahmet KIZILAY  
Doç. Dr. Uğursay KIZILTEPE  
Prof. Dr. Hakan KORKMAZ  
Doç. Dr. Celalettin KOŞAN  
Doç. Dr. Mehmet Murat KULOĞLU  
Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN  
Prof. Dr. Süleyman KUTLUHAN  
Dr. Daniel LABOW  
Prof. Dr. Leyla MOLLAMAHMUDOĞLU  
Prof. Dr. Ahmet METİN  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU  
Doç. Dr. Öner ODABAŞ  
Prof. Dr. Dursun ODABAŞ  
Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER  
Prof. Dr. Rahmi ÖRS  
Doç. Dr. Kanat ÖZİŞİK  
Prof. Dr. Behzat ÖZKAN  
Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN  
Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK  
Doç. Dr. Faik ÖZVEREN  
Prof. Dr. Mustafa PAC  
Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ  
Prof. Dr. M.Emin SAKARYA  
Doç. Dr. Yavuz SANIOĞLU  
Doç. Dr. Şaziye ŞAHİN  
Prof. Dr. Ramazan ŞEKEROĞLU  
Prof. Dr. İrfan ŞENCAN  
Prof. Dr. Şaban ŞİMŞEK  
Prof. Dr. Mehmet Akın TAŞYARAN  
Doç. Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU  
Prof. Dr. Nihat TOSUN  
Doç. Dr. Oğuz TUNCER  
Prof. Dr. Sacit TURANLI  
Prof. Dr. Kürşad TÜRKDOĞAN  
Prof. Dr. Serdar UĞRAŞ  
Prof. Dr. Abdurrahman ÜNER  
Doç. Dr. Ali ÜNSAL  
Doç. Dr. Mustafa YILDIZ  
Doç. Dr. Mustafa YILMAZ  
Prof. Dr. Nurullah YÜCEER

*"Bilim İnsanları Dayanışma Derneği'nin tüm üyeleri derginin bilimsel danışmanıdır."*  
*All members of the scientists solidarity association are consulting editors."*

## YAZARLARA BİLGİ

1. Bilim İnsanları Dayanışma Derneği Tıp Bilimleri Dergisi Bilim İnsanları Dayanışma Derneği'nin bir yayınıdır.
2. Bu dergide genel tıp alanındaki klinik ve deneysel araştırma yazıları, olgu sunuları, derleme yazıları, editöryel yorumlar ve editöre mektuplar yayınlanır.
3. "Derginin yayını dili Türkçe ve İngilizce'dir"
4. Dergi her 3 ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cilt tamamlanır.
5. Editörler reklam amacı ile verilen ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir.
6. Yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.
7. Dergide yayınlanan yazıların telif hakkı dergiye aittir.
8. Bilimsel yazıların dergide yer alabilmesi için Yayın Kurulunun ve Bilimsel Danışma Kurulunun onayından geçmesi gerekmektedir. Bu iki kurul, yayını kabul etme, düzeltme ve yayınlamama hakkına sahiptir.
9. Dergiye gönderilen yazılar yayınlansın ya da yayınlansın geri verilmez.
10. Makale yayınlamak üzere dergiye gönderildikten sonra yazarlardan hiçbirisi, tüm yazarların yazılı izni olmadan yazar listesinden silinemez, ayrıca hiçbir isim, yazar olarak eklenemez ve yazar sırası değiştirilemez.
11. Bir yazının dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış veya yayınlamak üzere gönderilmemiş olması gerekmektedir. Kongrelerde sunulmuş yazılar, bu durumun dip not olarak belirtilmesi halinde kabul edilebilir.
12. **Yazının hazırlanması:**
  - Bu derginin yazım kuralları "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" ( JAMA 1997; 277 (11): 927-34 ) ile uyumludur.
  - Yazı standart A4 kağıdına, kağıdın tek yüzü kullanılacak şekilde ve çiftsataralıklı olarak, kenarlarda en az 2.5 cm boşluk kalacak şekilde yazılmalıdır.
  - **Editöre Sunum Sayfası:** Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.
  - Başlık sayfasından başlamak üzere tüm sayfalar sağ üst köşeden numaralandırılmalıdır. Yazının her bölümü yeni bir sayfadan başlamalı ve aşağıdaki sıraya uymalıdır: Başlık sayfası, özet, metin, teşekkür, kaynaklar, tablo ve başlıkları, şekil altyazıları, başlıklar büyük harflerle yazılmalıdır.
  - **Başlık Sayfası:** a) Metnin özlü ve açıklayıcı bir başlığı, b) Tüm yazarların tam adlarını, akademik ve kurumsal ünvanlarını, c) Çalışmanın yapıldığı klinik veya kurumun adını, d) Sorumlu yazarın adresini, iş ve GSM telefonunu, faks numarası ve e-posta adresini içermelidir.
13. Yazı çeşitleri: Dergiye yayınlamak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:
  - **Orijinal Araştırma:** Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanamamaktadır.
  - **Yapısı:**
    - Özet (Ortalama 200-250 kelime; amaç (net ve öz), materyal ve metod/hastalar ve yöntemler (net ve anlaşılır), bulgular (objektif) ve sonuç (önemi ve literatür katkısı) bölümlerinden oluşan, Türkçe ve İngilizce)
    - Giriş bölümü konuyu birkaç cümle ile tanımlamalı ve çalışmanın amacı net ve anlaşılır bir biçimde belirtilmelidir.
    - Gereç ve Yöntemler/Hastalar ve Yöntemler bölümü, hasta ve/veya laboratuvar hayvanları üzerine anlaşılır ve detaylı tanımlamalar sunmalı; kullanılan araç, kimyasal malzemeler ve yöntemleri ve başvurulan istatistiksel yöntemler detaylı belirtilmelidir.
    - Bulgular bölümü çalışmanın sonuçlarını vermemelidir. Veriler mümkün olduğunca net, tercihen de tablo veya şekiller içinde sunulmalıdır.

- Tartışma bölümü bulgulardan çıkarılan sonuçları ele almalı; yalnızca ilişkili literatür değerlendirilmelidir.

- Teşekkür
- Kaynaklar

- **Derleme:** Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

### Yapısı:

- Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- Kaynaklar

- **Olgu Sunumu:** Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğrafı ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

### Yapısı:

- Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)
- Giriş
- Olgu Sunumu
- Tartışma
- Kaynaklar

- **Editöryel Yorum/Tartışma:** Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Konu ile ilgili makalenin sonunda yayınlanır.

- **Editöre Mektup:** Son bir yıl içinde dergide yayınlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayınlanarak verilir.

- **Anahtar Kelimeler:** En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.

- **Kaynaklar:** Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasında göre parantez içinde numaralandırılmalıdır. Yalnızca yayınlanmış ya da yayınlaması kabul edilmiş çalışmalar kaynak olarak bildirilebilir. Dergi adları index Medicus'a uygun şekilde kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az sayıda olduğunda tüm yazarlar verilmeli, altından fazla yazar durumunda üçüncü yazar arkasından "et al" ya da "ark." eklenmelidir. Kaynak kontrolü önem taşımaktadır ve yazarlardan herhangi bir kaynağın tamamının temini istenebilir. Kaynaklarda noktalama işaretlerine dikkat edilmeli ve aşağıda gösterilen şekilde yazılmalıdır:

- **Makale için;** Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no'su belirtilmelidir. Örnek: Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic Şbrosis. N Engl J Med 1992;326:1187-91.

- **Kitap için;** Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

### Örnek:

#### Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

**Türkçe kitaplar için;** Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p.636-42.

**Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;** Yazar(lar)ın/ editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

**Örnek:**

**Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;** Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

**Türkçe kitaplar için;** Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler. Bıyoistatistik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 1998. p.76-156.

- **On-Line makale için:** Ticari olmayan ve hükümetler ile uluslararası bilimsel kurul ve kuruluşların resmi internet sayfaları erişim tarihi belirtilerek kaynak olarak gösterilebilir. Örnek: Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. <http://www.medscape.com/viewarticle/474880?src=search>. Erişim: 20.05.2004

14. Her türlü çizim, graşık, mikrograf ve rادیograf şekil olarak adlandırılır. Metin içinde yazıdaki tüm şekil ve tablolara atıfta bulunulmalıdır. Tablo ve Şekiller (Çizim ve Fotoğraşar) cümle sonunda parantez içinde numara ile belirtilmelidir. Tabloların ve şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Fotoğraşar yüksek çözünürlükte, JPEG formatında kayıtlı olarak gönderilmelidir.
15. Bilgilendirerek onay alma ve ETİK: Deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(lerin) özelliğı tümüyle anlatıldıktan sonra, onaylarının alındığını gösterir bir cümle

konulmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma söz konusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen klavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları etik komitesi onayını göstermelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

16. Yayın inceleme sürecini hızlandırmak amacıyla yazılar elektronik olarak kabul edilmektedir. Yayın metni IBM uyumlu bilgisayarda, Microsoft Word programında hazırlanmalıdır. Şekil ve tablo gibi eklerin de elektronik ortamda yazı ile birlikte gönderilmesi gerekir. Şekiller ve resimler JPEG formatında ve yüksek çözünürlükte olmalıdır. Yazılar değerlendirilmek üzere "tipder@bidder.org.tr" adresine gönderilmelidir.
17. Telif hakkı ile ilgili aşağıdaki yazı tüm yazarlar tarafından okunduktan sonra, yine tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergimize gönderilmelidir:

BİLİM İNSANLARI DAYANIŞMA DERNEĞİ

TIP BİLİMLERİ DERGİSİ YAYIN KURULU BAŞKANLIĞI'NA

Aşağıda imzası olan yazarlar "....." başlıklı makalenin ve ilgili şekillerin tüm telif haklarını, makalenin dergide yayınlanması halinde Bilim İnsanları Dayanışma Derneğı Tıp Bilimleri Dergisi'ne devrederler. Makalenin orijinal olduğunu, başvuru sırasında başka bir dergide değerlendirmediğini ve daha önce yayınlanmadığını garanti ederler.

Makalenin son şekli tüm yazarlar tarafından okunmuş ve onaylanmıştır.

Gereğini bilgilerinize sunarız.

## INFORMATION FOR AUTHORS

1. Journal of Medical Sciences, Scientists Solidarity Association is the official publication of Scientists Solidarity Association.
2. The journal publishes scientific clinical and experimental research articles, case reports, reviews, editorial commentaries and letters to the editor in the field of general medicine.
3. "The official languages of the journal are Turkish and English"
4. The journal is published in every 3 months and a volume is formed of four issues.
5. The editors do not guarantee, warrant or endorse any product or service advertised in the publication.
6. The author(s) take(s) the scientific and ethical responsibility/liability of all statements and opinions expressed in the articles.
7. The Publisher reserves copyright on all published material in the journal.
8. In order to be published, submitted material must be approved by both the editorial board and the consulting editors. These boards have the right to accept, revise and reject the manuscript.
9. Manuscripts, whether accepted or rejected, will not normally be returned to the author(s).
10. After a manuscript is submitted to the Journal for publication, no author can be removed from the author list without the written permission of all authors. Besides, additions to or changes in the order of the author list are not possible after submissions.
11. Manuscripts are considered for publication only if they have not been published previously in print format and are not under consideration for publication by another journal. Free communications and posters presented in the congresses can be considered for publication if this is explained by a footnote.
12. **Preparation of the manuscript:**
  - Papers submitted to this journal should be arranged according to the rules stated in the "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" ( JAMA 1997; 277 (11): 927-34 ).
  - Manuscript must be printed with laser or inkjet printer on standard A4 paper with wide margins of at least 2.5 cm. The text should be double-spaced, type-written on one side of the paper only.

- **Cover Letter:** Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.

- The pages should be numbered in the top right-hand corner consecutively, beginning with the title page. Each part of the manuscript should begin on a new page in the following sequence: Title page, abstract, text, acknowledgements, references, tables with titles, legends for figures. Capitals should be used for the headings.

- **Title Page:** The title page should include a) The title of the article which should be concise but informative, b) Complete name of each author with highest academic degrees and institutional affiliations, c) Name of the department(s) and institution(s), d) Name, address, phone numbers, fax number and e-mail of the corresponding author.

13. **Categories of articles:** The Journal publishes the following types of articles:

- **Original Research Articles:** Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

**Content:**

- Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: aim (clearly and concisely), material and methods/patients and methods (clear and understandably), results (objectively), conclusion (the emphasis, the contribution to the literature ); English)
- The Introduction should define the subject matter in a few sentences and the aim of the study should be described clearly and understandably.
- The *Material and Methods / Patients and Methods* section should give clear, detailed descriptions of patients and/ or laboratory animals concerned and specify the equipment, chemical preparations and methods used. A clear description of the statistical analysis employed should also be given detailed.
- The *Results* section should describe the outcome of the study. Data should be presented as concisely as possible, preferably in the form of tables or figures.

- In the *Discussion*, the conclusions derived from the results should be stated. The results should be discussed with reference only to the relevant literature.
  - Acknowledgements
  - References
- **Review Articles:** The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.
- Content:
- Abstract (200-250 words; without structural divisions; English)
  - Titles on related topics
  - References
- **Case Reports:** Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.
- Content:
- Abstract (average 100-150 words; without structural divisions; English)
  - Introduction
  - Case report
  - Discussion
  - References
- **Editorial Commentary/Discussion:** Usually written by reviewers involved in the evaluation of a submitted manuscript, and published concurrently with that manuscript.
- **Letters to the Editor:** Readers are encouraged to submit commentary on articles published in the Journal within the last year. It does not include a topic and abstract and it should be no more than 500 words. The number of references should not exceed 7. Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end. Letters may be published together with a reply from the original author.
- **Key Words:** Provide at least 3 words in English. Key words format should conform to that set forth in 'Medical Subject Headings' (MESH). Please consult [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)
- **References:** References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. They should be given in parenthesis. The list of references should only include works that have been published or accepted for publication. Journal titles should be abbreviated to the Index Medicus. All authors if six or fewer should be listed; otherwise the first six and "et al." should be written. References will be strictly controlled and the author may be asked to provide the full text of any of the references. Interpunctuation must be strictly followed and references should conform the following examples:
- **Format for journal articles;** initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume number, and inclusive pages, must be indicated.  
*Example:* Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-91.
- **Format for books;** initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.  
*Example:* Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.
- **Format for books of which the editor and author are the same person;** initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.  
*Example:* Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. *Tumors of the Pancreas*. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.
- **For On-Line articles;** Net pages of noncommercial, government, national or international associations should be mentioned with communication date as a reference.  
*Example:* Örnek: Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. [Http://www.medscape.com/viewarticle/474880?src=search](http://www.medscape.com/viewarticle/474880?src=search). Communication: 20.05.2004
14. All constructions, graphics, pictures, micrograph and radiograph are accepted as figures. Each figures and tables require title and should be numbered in the order of their mention in the text. Tables and Figures (constructions, pictures) should be numbered as in numerals at the end of the sentences in a parenthesis. Footnotes of the tables and figures should be type-written in separate page. Pictures should have high resolution and should be sent as JPEG formation.
  15. **Informed consent and ethics:** Manuscript reporting the results of experimental studies on human subjects must include a statement that informed consent was obtained after the nature of the procedure(s) had been fully explained. Manuscripts describing investigations in animals must clearly indicate the stpes taken to eliminate pain and suffering. Authors have advised to comply with internationally accepted guidelines, stating such compliance in their manus ripts and to include the approval by the local institutional human research committee.
  16. To quicken the evaluating period, papers would be received electronically. The article should be performed in Microsoft Wordsoftware programme in IBM adapted computers. Appendixes as figure and table should be send electronically with the article. Figures and pictures should be performed in JPEG formation and should have high resolution. Articles should be send to "tipder@bidder.org.tr" for evaluation.
  17. Manuscripts must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement" below, read and signed by each author.
- TO THE EDITOR OF SCIENTISTS SOLIDARITY ASSOCIATION  
MEDICAL SCIENCIES JOURNAL
- The copyright to this article is transferred to the Journal effective if and when the article is accepted for publication. The copyright transfer covers the exclusive right to reproduce and distribute the article, including reprints, translations, photographic reproductions, microform, electronic form (offline, online) or any other reproductions of similar nature.
- The author warrants that this contribution is original and that he/she has full-power to make this grant. The author signs for and accepts responsibility for releasing this material on behalf of any and all co-authors.

# İÇİNDEKİLER

## Contents

### ARAŞTIRMALAR/Researches

- **Effect of Nitric Oxide Donors on Thyroid Hormone Levels After Open Heart Surgery** ————— 1  
Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Nitrik Oksit Donörlerinin Tiroid Hormonları Seviyelerine Etkileri  
*Mahmut Mustafa ULAŞ, Ümit KERVAN, Kumral ERGUN, Ferit CİÇEKÇİOĞLU, Gokan LAFÇI, Hasmet BARDAKÇI, Tuncay DELİBAŞI, Kerim ÇAĞLI*
- **Mitomisin C ile Yapılan Trabekülektomi Ameliyatı Erken Dönem Sonuçlarımız** ————— 8  
Our Short-Term Results of Trabeculectomy Operation with Mitomycin C  
*Ahmet ERGİN, Pervin ÇINAR, Sezer HELVACI, Ayşe ALTIN, Pınar ERGİN*
- **Maksiller Sinüs Kitlelerine Yaklaşım** ————— 12  
The Approach to Maxillary Sinus Masses  
*İbrahim ÇUKUROVA, Aytekin YAZ, Murat GÜMÜŞSOY, Gül Caner MERCAN, Orhan Gazi YİĞİTBAŞI, Ümit BAYOL*
- **Prematüre Over Yetmezliği ile Otoimmün Tiroidit İlişkisi: Kitlesele Çalışma** ————— 18  
An Association Between Autoimmune Thyroiditis and Premature Ovarian Failure: A Cross-Sectional Study  
*Serap SOYTAÇ İNANÇLI, Mutlucan KURT, Husniye BAŞER, Fatma SAĞLAM, Reyhan ERSOY, Bekir ÇAKIR*

### OLGU SUNUMLARI/Case Reports

- **Novel Computer Assisted Surveillance Method for Flap Necrosis After Mactectomy** ————— 25  
Mastektomi Sonrası Flep Nekrozunu Ölçmek için Kullanılan Bilgisayar Destekli Metod  
*Serdar TOPALOĞLU, Barış DOĞU YILDIZ, Fatih Mehmet AVŞAR, İbrahim SAKCAK, Barlas SULU, İsmail Hakan ÖZEL*
- **Kolitis Ülseroza Hastasında Atipik Yerleşimli Pyoderma Gangrenosum** ————— 28  
Pyoderma Gangrenosum with Atypical Locations in a Patient with Ulcerative Calitis  
*Abdullah Özgür YENİOVA, Yaşar NAZLIGÜL, Murat HOKKAÖMEROĞLU, Ayşe KEFELİ, Metin KÜÇÜKAZMAN, Gülçin ŞİMŞEK, Nazile GÜMÜŞ BALIKÇI*
- **Giresun Bölgesinde Yoğun Bakım Ünitelerinde Takip Edilen Zehirlenme Olgularının Retrospektif Anilizi** ————— 32  
Redrospective Analysis of Intoxication Cases who were Followed up in The Intensive Care Unit in Giresun Area  
*Hasan Hüseyin YÜCE*

### DERLEME/Review

- **Alerjik Fungal Rinosinüzitler** ————— 36  
Allergic Fungal Rhinosinusitis  
*Orhan GÖRGÜLÜ, Süleyman ÖZDEMİR, Osman Kürşat ARIKAN*



**BİDDER TIP BİLİMLERİ DERGİSİ ABONELİK FORMU**

Adı Soyadı:

Göreviniz:

Çalıştığınız Kurum:

Adresiniz:

Telefon:

GSM:

Fax:

E-posta:

Kredi kartı hesabımdan ödemek istiyorum

Visa:  Master Card: Kart No Son Kullanma Tarihi: Kart Güvenlik No: 

İmza:

(Kredi kartı bilgilerinin okunaklı doldurulması gerekmektedir)

Bir yıllık abone ücreti olan (3 sayı) 50 TL'yi Akbank Bilkent Şubesi BİDDER Tıp Bilimleri Dergisi adına 0095432no'lu hesaba yatırdım.

Lütfen bu form ve ödenti makbuzunu aşağıdaki adrese gönderiniz.

Bilim İnsanları Dayanışma Derneği (BİDDER)

4. Cadde 67. Sokak No:17/1

Emek/Çankaya/ANKARA

Tel: (312) - 222 38 96

E-mail:tipder@bidder.org.tr

http://www.bidder.org.tr

**BİDDER TIP BİLİMLERİ DERGİSİ İÇİN DANIŞMANLIK BİLGİ FORMU**

Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Telefon (İş): \_\_\_\_\_

Çalıştığınız Kurum: \_\_\_\_\_ Dahili Telefon: \_\_\_\_\_

Uzmanlık Alanınız: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

Göreviniz: \_\_\_\_\_ E-posta: \_\_\_\_\_

Adresiniz: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Danışmanlık için size başvurabileceğimiz özel ilgi alanlarınız - uzmanlık alanı içinde ya da dışında olabilir.

İngilizce düzeyiniz: \_\_\_\_\_

Makale değerlendirmek için zaman ayıramayacağınız dönemleri belirtiniz

Değerlendirmemiz için size yılda kaç adet makale göndermemizi istersiniz?

Tarih:

İmza:

Lütfen bu formu aşağıdaki adrese mektup ya da e-posta ile gönderiniz.

Bilim İnsanları Dayanışma Derneği (BİDDER)

4. Cadde 67. Sokak No:17/1

Emek/Çankaya/ANKARA

Tel: (312) - 222 38 96

E-mail:tipder@bidder.org.tr

http://www.bidder.org.tr



# EFFECT OF NITRIC OXIDE DONORS ON THYROID HORMONE LEVELS AFTER OPEN HEART SURGERY

## AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI NİTRİK OKSİT DONÖRLERİNİN TİROİD HORMONLARI SEVİYELERİNE ETKİLERİ

Mahmut Mustafa ULAŞ<sup>1</sup>, Ümit KERVAN<sup>1</sup>, Kumral ERGUN<sup>2</sup>, Ferit ÇİÇEKÇİOĞLU<sup>1</sup>, Gokan LAFÇI<sup>1</sup>, Hasmet BARDAKÇI<sup>1</sup>, Tuncay DELİBAŞI<sup>3</sup>, Kerim ÇAĞLI<sup>1</sup>

### RESEARCH

### ARAŞTIRMA

### ABSTRACT

**Aim:** The purpose of this study was to examine whether thyroid function is affected by nitric oxide donors (NOD) that are used to treat ischemia and hypertension after open-heart surgery.

**Patients and Methods:** Fifty patients who underwent open heart surgery were included in the study. Subjects were divided into two groups, according to the NOD they received. Group A (n=33) received nitroglycerine alone, and group B (n = 17) received nitroglycerine and nitroprusside. Among the surgery-related variables potentially affecting thyroid function, the following were examined: NOD and duration, cross-clamp period during cardiopulmonary bypass (CPB), and hypothermia temperature. Thyroid function tests (TFTs) were performed preoperatively and on postoperative days 1, 3 and 5.

**Results:** In both groups, TFTs remained within normal limits, and values measured 24 hours after surgery were not statistically different from baseline. Increases were noted at 72 hours and further increases at 120 hours. Changes in hormone levels over time were more apparent in group A than group B. No statistical differences were found with respect to other parameters, such as CPB cross-clamp duration, hypothermia temperature, or duration of drug use ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Although patients' thyroid hormone levels remained within normal limits, NOD clearly affected these levels. It may be useful to monitor thyroid hormone levels periodically over the postoperative period, whenever NOD are used for long periods or in high doses, because of the close relationship between thyroid hormone levels and myocardial contractility. Differences in the effects of various drugs may warrant further investigation.

**Key words:** Thyroid hormones, nitric oxide, heart surgery

Geliş Tarihi/Received: 24/12/2010 Kabul Tarihi/Accepted: 02/03/2011

### Corresponding Author:

#### Ümit Kervan M.D

Cardiovascular Surgeon Turkey Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery,

Kizilay sok. Sıhhiye, Ankara, Turkey

Phone: +90 505 256 44 38 E.mail: drukervan@yahoo.com

<sup>1</sup> Turkey Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery,

<sup>2</sup> Turkey Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital, Department of Cardiology,

<sup>3</sup> Ankara Numune Education and Research Hospital, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı açık kalp cerrahisi sonrası iskemi ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan nitrik oksit donörlerinin (NOD) tiroid fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğini test etmektir.

**Hastalar ve Yöntem:** Açık kalp cerrahisi geçiren elli hasta çalışmaya alındı. Hastalar nitrik oksit almalarına göre 2 gruba ayrıldılar. A grubu (n = 33) sadece nitrogliserin alanlardan, B grubu (n = 17) ise nitrogliserin ve nitroprussid alanlardan oluştu. Potansiyel olarak tiroid fonksiyonlarını etkileyen cerrahiye bağlı değişkenler arasında şunlar incelendi: NOD süresi, kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında kros klemp süresi ve hipotermi derecesi. Tiroid fonksiyon testleri (TFT) preoperatif, postoperatif 1, 3 ve 5. gün değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki grupta da TFT normal sınırlar içinde kaldı ve ameliyattan 24 saat sonra ölçülen değerler başlangıca göre istatistiksel olarak farklı değildi. 72. ve 120. saatte artışlar görüldü. Zaman içinde hormon düzeylerinde ortaya çıkan değişiklikler Grup A'da B'ye göre daha fazlaydı. Kros-klemp süresi, hipotermi derecesi ve ilaç kullanım ( $p > 0.05$ ) süresi gibi parametreler açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

**Sonuç:** Hastaların tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda kalmasına rağmen, NOD bu değerleri net bir şekilde etkilemiştir. Postoperatif dönemde NOD'nin tiroid hormon düzeyleri ve miyokardiyal kontraktile üzerine etkileri nedeniyle, uzun süreli veya yüksek dozlarda kullanıldığı dönemde, tiroid hormon düzeylerini periyodik olarak izlemek yararlı olabilir. Çeşitli ilaçların etkilerindeki farklılıklar daha fazla araştırma yapılmasını gerektirebilir.

**Anahtar kelimeler:** Tiroid hormonları, nitrik oksit, kalp cerrahisi

## INTRODUCTION

Nitric oxide (NO) is an important regulator of vascular tone and tissue perfusion. NOD frequently are used to treat ischemia and hypertension (HT), both before and after cardiovascular surgery (1). Nitroglycerine (glycerol trinitrate) and nitroprusside [sodium nitroprusside (SNP)] both exert their effects by releasing NO as they are metabolized. NO activates intracellular guanylate cyclase and raises cGMP levels; this, in turn, opens the way for the release of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) from endothelium (2). EDRF dilates arterioles and venules, thereby lowering peripheral resistance and increasing blood flow within microcirculation pathways. This mechanism entails a positive therapeutic effect on HT and ischemia, and therefore has become an important research topic (3). Use of SNP during reperfusion period of coronary artery bypass grafting (CABG) surgery in patients with severe left ventricular dysfunction was associated with reduced proinflammatory cytokines and less activated leukocytes and platelets in the coronary circulation compared with placebo (4). Furthermore, pulmonary arterial infusion of SNP during reperfusion can reduce lung injury under CPB (5). In addition, SNP has been shown to have indirect positive inotropic effects on beta adrenergic pathways (6).

Like all drugs, NOD have multi-systemic side effects. Important among these are side effects involving the thyroid in patients undergoing cardiovascular surgery, because thyroid hormone (TH) itself increases cardiac conduction, heart rate and heart contractility (7). NOD inhibit the active uptake of iodine that occurs in thyroid cell membranes, thereby reducing hormone synthesis. This functional interference can have a goitrogenic effect (8). The effects of surgical stress on TH metabolism largely have been investigated in patients undergoing open-heart procedures (9). However, the effect of NOD, which are used widely after open heart surgery, on TH is not clear, and might have untoward effects that warrant investigation. The purpose of this study was to examine whether thyroid function is affected by NOD that are used to treat ischemia and hypertension after open-heart surgery.

## PATIENTS AND METHODS

Fifty patients who underwent open-heart surgery over the period January to March 2005 were included in the study. Subjects were divided into two groups, according to the NOD they received. Group A (n = 33) received nitroglycerine alone, and Group B (n = 17) received nitroglycerine and SNP. The demographic

characteristics of the two groups are shown in Table 1. Cardiac disorders identified among patients in the two study groups are shown in Table 2. Patients who preoperatively were taking drugs that effect thyroid function or glandular pathology were excluded from the study.

### *Variables examined*

The following variables were examined: patient age and gender, presence of goiter, preoperative history of thyroid disease, preoperative HT, preoperative pulmonary HT (> 35 mmHg), preoperative ischemia, preoperative usage of inotropes, preoperative ventricular score (above or below 12), preoperative echocardiographic left ventricular diastolic diameter (above or below 6), intraoperative events, intraoperative CPB and cross-clamp times, intraoperative hypothermia temperature, and the dose and duration of nitroglycerine and nitroprusside or nitroglycerine alone.

As measures of thyroid function, triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) and thyroid-stimulating hormone, thyrotropin (TSH) levels were determined just before drug therapy was initiated and at 24, 72 and 120 hours after surgery. Since all of the patients included in the study were euthyroid and had no glandular pathology, the levels of TH upon first measurement after operation were accepted as control data. Reference values for thyroid function tests were: T3 1.5–4.1 pg/ml; T4 0.8–1.9 pg/ml; and TSH 0.4–4.0 mIU, measured via chemiluminescence assay. The NOD used in this study were nitroglycerine ampule (10 mg glycerol trinitrate) and nitroprusside ampule (60 mg sodium nitroprusside).

### *Statistical analysis*

Means and standard deviations were determined for all data obtained for the two groups of patients. Variance analysis was used for repeated measures, because all data were suitable for parametric tests. Paired t-tests were used to identify significant time-related changes. Although a p-value of less than 0.05 commonly is accepted as being statistically significant, in this study 0.05 was divided by 3 to obtain 0.017, which was accepted as the p-value below which findings would be considered statistically significant. Dividing by 3 was done because variations in TH over time were determined using three different time points (24, 72 and 120 hours after surgery), yielding a total of three possible comparisons for each hormone. T4 values did not vary significantly across time, so paired t-tests were not performed for T4. Also, due to the close resemblance of basal values and those obtained 24 hours after surgery, values collected at these two time points these were accepted as a single value for the purpose of statistical comparisons with values obtained at 72 and

**Table 1-** Demographic and preoperative characteristics of patients in the two study groups

	Group A nitroglycerine alone, N = 33	Group B Nitroglycerine and nitroprusside, N = 17
Mean age	46.36 ± 12.54	51.41 ± 5.69
Gender		
Male	31 (93.9%)	15 (88.2%)
Female	2 (6.1%)	2 (11.8%)
Hypertension		
Yes	8 (24.2%)	9 (52.9%)
No	25 (75.8%)	8 (47.1%)
Goiter		
Yes	2 (6.1%)	1 (5.9%)
No	31 (93.9%)	16 (94.1%)
Ischemia		
Yes	16 (48.5%)	10 (58.8%)
No	17 (51.5%)	7 (41.2%)
Inotrope use		
Yes	-	-
No	33 (100%)	17 (100%)
LVD		
< 6	27 (81.8%)	15 (88.2%)
> 6	6 (18.2%)	2 (11.8%)
Ventricular score		
< 12	23 (69.7%)	13 (76.5%)
> 12	10 (30.3%)	4 (23.5%)
Pulmonary hypertension		
Yes	2 (6.1%)	1 (5.9%)
No	31 (93.9%)	16 (94.1%)
Use of drugs that affect thyroid function		
Yes	3 (9.1%)	1 (5.9%)
No	30 (90.9%)	16 (94.1%)
History of thyroid disease		
Yes	2 (6.1%)	0 (0%)
No	31 (93.9%)	17 (100%)

LVD: Left Ventricular Diameter

**Table 2-** Cardiac disorders found in the two study groups

	Group A nitroglycerine alone, N = 33	Group B nitroglycerine and nitroprusside, N = 17
Coronary artery disease	26	14
Tetralogy of Fallot	2	-
Aortic + mitral stenosis	2	1
Mitral stenosis	-	1
Aortic stenosis + aortic insufficiency	1	-
Pulmonary stenosis	1	-
Aortic dissection	1	-
Aortic stenosis	-	1

120 hours after surgery; this was done by having the 24-hour value serve as a proxy for both time points.

## RESULTS

The two study groups are compared in Table 3 with respect to intra-operative hypothermia temperature and cross-clamp and CPB durations. Nitroglycerine doses and durations of use in the two groups of patients are compared in Table 4. While there was a significant difference between the groups in terms of nitroglycerine dose, there was no significant difference in terms of the duration of use, measured in hours. In addition to nitroglycerine, Group B also received nitroprusside at a mean dose of  $2.31 \pm 1.44$  mcg/kg/min, and the mean duration of use was  $10.12 \pm 4.97$  hours. Thyroid function in the two groups was compared in terms of T3, T4 and TSH levels that were measured before surgery and at 24, 72 and 120 hours after surgery (Figure 1,2,3). Within each group of patients, T3 and TSH levels varied significantly with the passage of time after surgery. No significant variation over time was found for T4. In Group A T3 levels measured 24 and 72 hours after surgery differed significantly from those measured at 120 hours. TSH levels measured 24 hours after surgery also differed significantly from TSH levels measured at 120 hours. In Group B T3 levels measured 24 hours after surgery differed significantly from those measured at 120 hours. TSH levels measured 24 and 72 hours post-operatively differed significantly from TSH levels measured at 120 hours.

## DISCUSSION

TH has many effects on the cardiovascular system. During and after CPB serum triiodothyronine concentrations decline transiently, which may contribute to postoperative hemodynamic dysfunction. The central regulating mechanism for TH is the thyrotropin-releasing hormone-thyrotropin axis in the hypothalamus and pituitary gland. In adults, thyrotropin concentrations are unchanged during normothermic bypass; however, thyrotropin declines upon initiation of hypothermic bypass and then steadily rises during perfusion (10). During the first postoperative day, thyrotropin concentrations decline below baseline values. The mechanism by which serum T3 concentrations decrease in patients undergoing cardiac surgery is uncertain, but it is probably associated with hypothermia, hemodilution, and the activation of inflammatory-response mediators (11).

The nitric oxide donor nitroglycerine releases NO, whereas nitroprusside releases cyanide and NO, and metabolites of these compounds show effects on both the thyroid and pituitary. These effects have been demonstrated in a number of animal and human studies. In animal models, NO donors have been shown to reduce both glandular activity in the thyroid and TRH secretion in the hypothalamus (12,13). At the microscopic level, the rearrangement of colloids, the appearance of reabsorption vacuoles in the follicular periphery, and hypertrophic changes in thyrotropic cells in the pituitary have been observed (14-16). In humans, NO has been

**Table 3-** Hypothermia temperature and cross clamp and CPB durations in the two study groups

	Group A nitroglycerine alone, N = 33	Group B nitroglycerine and nitroprusside, N = 17	Statistical significance
Hypothermia temperature (°C)	29.94 ± 1.17	30.06 ± 1.39	NS*
Cross clamp duration (minutes)	48.97 ± 23.14	48.94 ± 30.42	NS*
CPB duration (minutes)	77.67 ± 29.43	76.94 ± 38.24	NS*

CPB: Cardiopulmonary bypass, \* Significant difference ( $p < 0.05$ ), NS: difference not significant ( $p > 0.05$ )

**Table 4-** Nitroglycerine doses and durations of use in the two study groups

	Group A nitroglycerine alone, N = 33	Group B nitroglycerine and nitroprusside, N = 17	Statistical significance
Nitroglycerine dose (mcg/kg/min)	2.0 ± 0.96	4.0 ± 0.0	*
Nitroglycerine duration of use (hours)	17.42 ± 2.50	17.0 ± 2.39	NS

\* Significant difference ( $p < 0.05$ ), NS: difference not significant ( $p > 0.05$ )

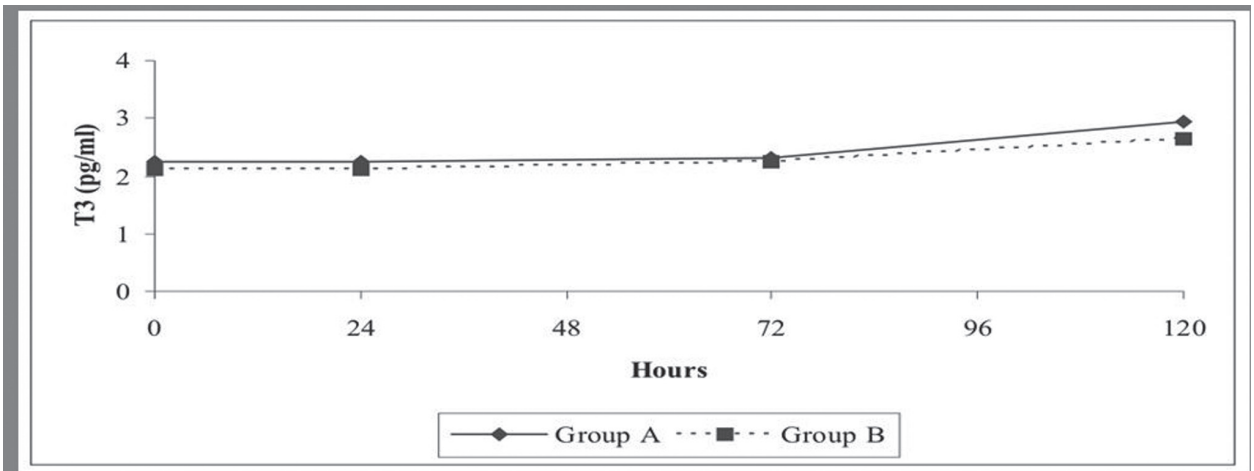


Figure 1- Time-based, within-group changes in T3

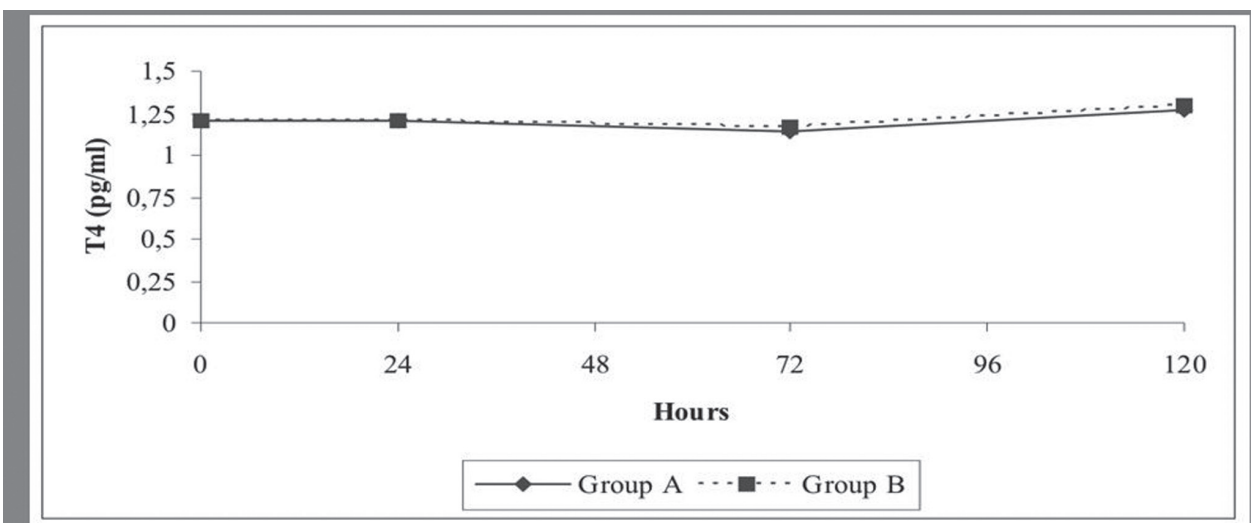


Figure 2- Time-based, within-group changes in T4

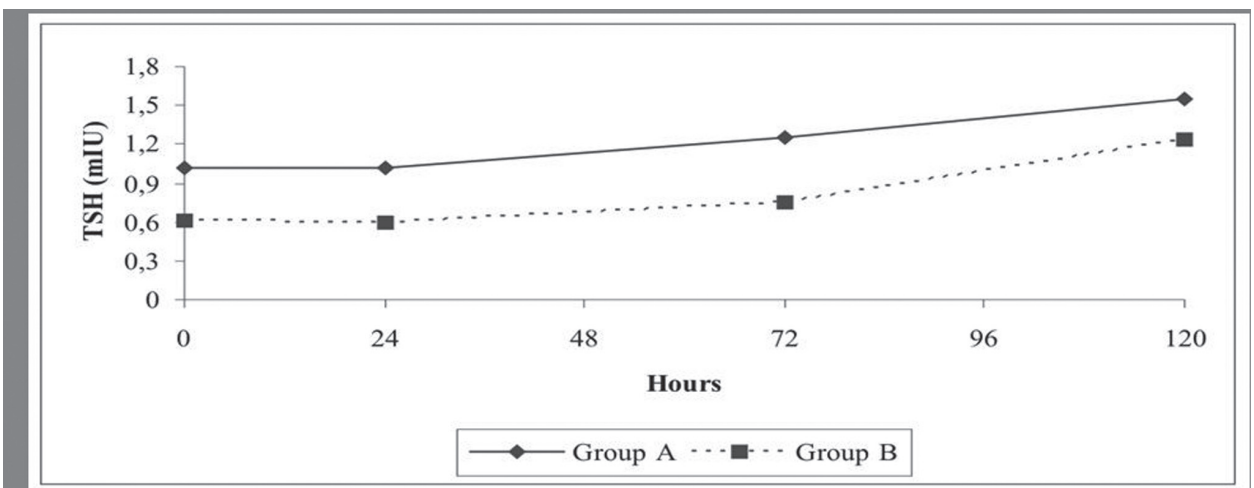


Figure 3- Time-based, within-group changes in TSH



found to inhibit iodine reuptake and organification (16,17).

Lipid peroxidation in glandular structural cells (18,19) and in the hypothalamo-pituitary axis can reduce hormone secretion. The conversion of peripheral T4 into T3 also can be reduced. Microscopic effects on viability include reduction in and loss of follicle cell aggregates (12,19,20). The result of all these effects in humans and animals, both at the hypothalamo-pituitary axis and glandular level, is a reduction in TH secretion (12,19,21). These effects increase with dose and duration of use. After 48 hours of continuous use, the effects begin to appear and, thereafter, become increasingly apparent. With up to six weeks of use, these problems can be reversed with iodine in 2-7 days (20,22).

The effects of surgical stress on TH metabolism largely have been investigated in patients undergoing open-heart procedures (12). However, the effect of NOD, which are used extensively after open-heart surgery, on TH is not clear, and might have untoward effects that warrant investigation.

In open-heart surgery, edema and proteolytic enzymes arising from extraphysiologic procedures can reduce hormone levels in both the hypothalamo-pituitary axis and thyroid (23). In our study, cross-clamp and CPB durations were short and hypothermia temperatures were moderate. The mean duration of nitroglycerine use was 17 hours; in the absence of longer durations, strong effects on TH levels were not detected. The nitroglycerine dose in Group B was 4 mcg/kg/min and above, which was greater than the dose in Group A and TH levels in Group B were lower than those in Group A.

While changes in TH levels over time did not significantly differ between the two groups in this study, significant time-related changes were identified within the groups. Within-group TH levels 24 hours after surgery were at the low end of the normal range; over the following days, they increased. Evaluation of any fluctuations within physiologic limits during the preoperative period was not possible, because, in our clinic, routine TFTs are not performed on patients who have no history of thyroid disease or goiter. In Group B, although TFT levels were within physiologic limits, they were lower than those in Group A. We suspect that the combined effects of the two drugs used in Group B were the source of this difference.

As for the lack of time-related changes in T4 levels within the groups, we attribute this to T4 being a slowly-changing and inactive thyroid component. T3 and TSH, being active and rapidly-changing hormones, were individually treatable during the statistical analyses

we conducted. We believe that the lack of statistical differences between basal values and those measured 24 hours after surgery were due to the continued effects of factors that apply to both time points. Significant within group changes began particularly after 72 hours. For this reason, hormone levels that do not differ up to this point can become significantly different when compared at 24 and 120 hours. We believe that this relationship is due to a correction of organic and functional negative changes in the hypothalamo-pituitary axis after 48 hours. Another possible mechanism for this increase might be related to the nature of extracorporeal circulation as it has harmful effects on cellular structure of the body and the organism needs to increase protein synthesis to recover from these side effects. To generate additional protein synthesis, the organism requires the activation of cellular structures, which, in turn, requires higher levels of TH.

The major limitations of this study are the small series of patients in both groups and the absence of comparative studies of patients undergoing the same surgery without NOD drug.

In conclusion, we feel that monitoring TH levels in patients who have been treated with NOD in high doses or for long durations, either as single drugs or in combined preparations, after open heart surgery, might be warranted on a routine basis. However, further studies clearly are needed to settle this issue.

## REFERENCES

1. Kalweit GA, Schipke JD, Godehardt E, Gams E. Changes in coronary vessel resistance during postischemic reperfusion and effectiveness of nitroglycerin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1011-8.
2. Mullershausen F, Russwurm M, Thompson WJ, Liu L, Koesling D, Friebe A. Rapid nitric oxide-induced desensitization of the cGMP response is caused by increased activity of phosphodiesterase type 5 paralleled by phosphorylation of the enzyme. *J Cell Biol* 2001;155:271-8.
3. He GW. Endothelial function related to vascular tone in cardiac surgery. *Heart Lung Circ* 2005; 14:13-8.
4. Massoudy P, Zahler S, Freyholdt T, Henze R, Barankay A, Becker BF, et al. Sodium nitroprusside in patients with compromised left ventricular function undergoing coronary bypass: reduction of cardiac proinflammatory substances. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:566-74.
5. Cakir O, Oruc A, Eren S, Buyukbayram H, Erdinc L, Eren N. Does sodium nitroprusside reduce

- lung injury under cardiopulmonary bypass?. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:1040-5.
6. De Hert SG, De Mulder PA, Gillebert TC. Inotropic effects of sodium nitroprusside: a clinical study on coronary surgery patients. *Acta Cardiology* 1997;52:347-57.
  7. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:968-74.
  8. Bocanera LV, Krawiec L, Silberschmidt D, Pignataro O, Juvenal GJ, Pregliasco LB, et al. Role of cyclic 3'5' guanosine monophosphate and nitric oxide in the regulation of iodide uptake in calf thyroid cells. *J Endocrinol* 1997;155:451-7.
  9. Sabatino L, Cerillo AG, Ripoli A, Pilo A, Glauber M, Iervasi G. Is the low tri-iodothyronine state a crucial factor in determining the outcome of coronary artery bypass patients? Evidence from a clinical pilot study. *J Endocrinol* 2002;175:577-86.
  10. Jones TH, Hunter SM, Price A, Angelini GD. Should thyroid function be assessed before cardiopulmonary bypass operations? *Ann. Thorac Surg* 1994;58:434-6.
  11. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990;88:631-7.
  12. Zsarly Z, Bendovad J, Succova D, Faldikova L. Effects of oral intake of nitrates on reproductive functions of bulls. *Vet Med* 1997;42:345-54.
  13. Jahreis G, Hesse V, Rohde W, Prange H, Zwacka G. Nitrate-induced hypothyroidism is associated with a reduced concentration of growth hormone releasing factor in hypothalamic tissue of rats. *Exp Clin Endocrinol* 1991;97:109-12.
  14. Eskiocak S, Dundar C, Basoglu T, Altaner S. The effects of taking chronic nitrate by drinking water on thyroid functions and morphology. *Clin Exp Med* 2005;5:66-71.
  15. Katti SR, Sathyaneson AG. Lead nitrate induced changes in the thyroid physiology of the catfish *Clarias batracus*. *Ecotoxicol Environ Sat* 1987;13:1-6.
  16. Knopp D, Buschmann J, Gottschalk U. Changes in the function and morphology of the rat thyroid gland following oral nitrate administration. *Z Gesamte Hyg* 1983;29:664-7.
  17. Bazzara LG, Vélez ML, Costamagna ME, Cabanillas AM, Fozzatti L, Lucero AM, et al. Nitric Oxide/cGMP Signaling Inhibits TSH-Stimulated Iodide Uptake and Expression of Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin mRNA in FRTL-5 Thyroid Cells. *Thyroid* 2007;17:717-27.
  18. Chaurasia SS, Gupta P, Maiti PK, Kar A. Possible involvement of lipid peroxidation in the inhibition of type 1 iodothyronine 5'-monodeiodinase activity by lead in chicken liver. *J Appl Toxicol* 1998;18:299-300.
  19. Maanen V, Van Dijk A, Mulder K, Baets MH. Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of the thyroid. *Toxicol Lett* 1994;72:365-74.
  20. Millatt LJ, Johnstone AP, Whitley GS. Nitric oxide enhances thyroid peroxidase activity in primary human thyrocytes. *Life Sci* 1998; 63:373-80.
  21. Barnes MJ, Lapamowski K, Rafols JA, Lawson DM, Dunbar JC. GnRH and gonadotropin release is decreased in chronic nitric oxide deficiency. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:701-6.
  22. Castamagna ME, Cabanillas AM, Coleoni AH, Pellizas CG. Nitric oxide donors inhibit morphological changes in cultured bovine thyroid cells. *Thyroid* 1998;8:1127-35.
  23. Kodama H. Changes of hypothalamo-pituitary-thyroid function after open heart surgery especially evaluated by TRH test. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1991;39:1139-46.



# MİTOMİSİN C İLE YAPILAN TRABEKÜLEKTOMİ AMELİYATI ERKEN DÖNEM SONUÇLARIMIZ

## OUR SHORT-TERM RESULTS OF TRABECULECTOMY OPERATION WITH MITOMYCIN C

Ahmet ERGİN<sup>1</sup>, Pervin ÇINAR<sup>2</sup>, Sezer HELVACI<sup>3</sup>, Ayşe ALTIN<sup>4</sup>, Pınar ERGİN<sup>4</sup>

### ARAŞTIRMA

#### ÖZET

**Amaç:** Trabekülektomi ameliyatı yaptığımız (mitomisinC ile) olguların erken dönem sonuçlarını değerlendirmek

**Hastalar ve Yöntem:** 2008-2010 tarihlerinde kliniğimizde ameliyatı yapılan 26 hastanın 26 gözü retrospektif olarak araştırılarak çalışmaya dahil edildi. Konjunktiva limbus tabanlı açılarak, 4x5mm ebadında trabekülektomi flebi hazırlanarak skleral parça çıkarıldı. Konjunktiva altına 2 dakika süre ile 0.2mg/ml mitomisin C uygulandı. Flebin iki serbest kenarına 2 adet 10/0 sütür konarak konjunktiva 10/0 sütürlü sıkıca kapatıldı.

**Bulgular:** Hastaların 12'si kadın 14'ü erkek, ortalama yaş 58.3 idi. Erken postoperatif dönemde 2 (%7.2) gözde hipotoni, 2 gözde ise hipertoni (%7.2) tespit edildi. Göziçi basıncı yüksek olan bu gözlerle masaj uygulandı, ve basınçlar normotoni seviyesine çekildi. Bir gözde (%3.8) Seidel + görüldü, sıkı bandaj ile spontan iyileşti. Hifema 3 gözde (%11.5, ki bu hastaların ikisinde iris neovaskülarizasyonu mevcuttu) izlendi, spontan rezorpsiyon ile iyileşti. Ön kamarada sıgık ise 3 (%11.5) hastada görüldü, sıkı bandaj ile düzeldiği görüldü.

**Sonuç:** Antimetabolit ajanlar ile yapılan trabekülektomi ile glokom cerrahisinde başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Ancak yinede olası bazı komplikasyonlara dikkat edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Glokom, trabekülektomi, mitomisin C.

### RESEARCH

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this retrospective study is to verify, in terms of both early postoperative

complications and intraocular pressure (IOP) outcomes, the performance of a trabeculectomy with mitomycin C.

**Patients and Methods:** Twenty-six patients included to our clinic between 2008 and 2010 with intraocular pressure higher than 21 mmHg despite maximally tolerated medical treatment were enrolled in this retrospective study. Twenty-six eyes of the 26 patients underwent trabeculectomy with mitomycin C with application of subconjunctival MMC of 0.2mg/ml concentration for 2 minutes. A fornix-based conjunctival flap in the superior and temporal quadrant is achieved using Vannas-type scissors. Hemostasis is then achieved by bipolar

diathermy; a 4x4 mm scleral flap is dissected by employing a crescent-knife.

**Results:** Mean age of the patients (12 female, 14 male) was 58.3±19.76 years. Early postoperative complications: two cases of hypotony (7.2%), two cases of hypertony (7.2%), three cases of shallowing of the anterior chamber (11.5%), three cases of hypohemia (11.5%), one case of choroidal detachment (3.8%), and one case of Seidel + (3.8), all of which healed within 1 month.

**Conclusion:** Trabeculectomy with mitomycin C is an effective surgical procedure with low postoperative complications and high success rate in patients with glaucoma.

**Key words:** Glaucoma, trabeculectomy, mitomycin C.

Geliş Tarihi/Received: 21/01/2011 Kabul Tarihi/Accepted: 14/03/2011

#### İletişim:

Prof. Dr. Ahmet ERGİN

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Özdemiş Sabancı Caddesi, Seyhan/ADANA

GSN: 532 433 61 64 İş Tel: 322 225 96 73 E.mail: aergin6@yahoo.co.uk

<sup>1</sup> Prof. Dr. Göz Hastalıkları Klinik Şefi, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

<sup>2</sup> Op. Dr. Göz Hastalıkları Klinik Şef Yardımcısı, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

<sup>3</sup> Dr. Göz Hastalıkları Asistanı, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

<sup>4</sup> Op. Dr. Göz Hastalıkları Uzmanı, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

## GİRİŞ

Trabekülektomi son 30 yıldır en çok tercih edilen filtrasyon prosedürüdür (1). En sık körlük nedenlerinin başında gelen glokom tedavisinde, en önemli seçenek olan göz içi basıncının düşürülmesi temel amaçtır. Tüm medikal tedavilere rağmen düşürülemeyen göz içi basıncının cerrahi olarak düşürülmesindeki ilk seçenek ise trabekülektomidir. Teknik olarak kolay, hızlı, az komplikasyon ve yüksek başarı oranı ile glokom tedavisinde sık başvurulan bir yöntem olarak yerini almıştır (2,3). Ancak sağladığı bu cerrahi başarı konjonktival ve skleral yara iyileşmesinde rol oynayan çeşitli mekanizmalar ile sınırlanmaktadır (4). Blep fibrozisi, genç yaş, siyah ırk, sekonder glokom ve geçirilmiş oküler cerrahiler, cerrahi başarısızlığa en sık neden olan faktörlerdir. O nedenle yara modülasyonu ve fibrozisi önlemek amacıyla anti-metabolitler kullanılmaya başlanmıştır. Bunun sonucu olarak ta cerrahi başarı oranı artmıştır (5,6).

Bu çalışmada Mitomisin C (mmc) kullanılarak yapılan trabekülektomi ameliyatlarının erken dönem sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Olası komplikasyonlar ve hedeflenen göz içi basınç düşmesi irdelenmiştir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Kliniğimizde 2008-2010 tarihlerinde ameliyatı yapılan 26 hastanın 26 gözü retrospektif olarak araştırılarak çalışmaya dahil edildi. Daha önceden glokom tanısı alan ve maksimal tedaviye rağmen göz içi basınçları 21 mm Hg altına inmeyen, optik sinir hasarı ve görme alanı kaybı devam eden, tıbbi tedaviyi tolere edemeyen yada uyum sağlayamayan, düzenli kontrollere gelemeyen olgular opere edildi. 22 hasta retrobulber anestezi ile 4 hasta ise genel anestezi ile opere edildi. Ameliyat öncesinde topikal antiglokomatözler, oral karbonik anhidraz inhibitörleri ve gerekirse %20'lik mannitol ile hastaların göz içi basınçları düşürülerek yüksek basınca bağlı olası ameliyat komplikasyonlarından kaçınılmaya çalışıldı. Ameliyat sonrası topikal steroid, topikal antibiotik ve sikloplejik ajan başlandı. Antibiotik ve sikloplejik ajan genel olarak 10 gün sonra kesildi. Steroidli damlalar ise azaltılarak üç hafta kullanıldı.

Trabekülektomiye başlamadan önce üst rektusa 6/0 ipek sütürlü dizgin sütür ve üst limbal korneaya 10/0 naylon sütür konarak göz olabildiğince aşağıya doğru deviyedi edildi. Daha sonra konjonktiva forniks tabanlı olarak açıldı. Daha sonra künt uçlu bistüri ile sklera üzerindeki tenon temizlenerek bipolar koter ile yüzeyel damarlar dikkatlice koterize edildi. Sonrasında 4x5mm'lik dikdörtgen skleral flep kesisi yapıldı. Kresent bıçak ile

%50 kalınlıkta olacak şekilde skleral flep oluşturuldu. Planlanan skleral flep alanı ile birlikte nazal, temporal ve üst kadranları kapsayacak şekilde konjonktiva altına küçük kesilmiş üçgen süngerlere emdirilmiş 0.2mg/ml konsantrasyonunda mmc 2 dakika süre ile uygulandı. Süngerler tek tek çıkarılarak alan bol serum fizyolojik ile yıkandı. Önce parasentez yapılarak, sivri uçlu bıçak kullanılarak 3x1 mm ebadında gri hattın gerisini de içine alacak şekilde skleral blok çıkarıldı. İridektomi yapılarak skleral flep her iki ucundan 10/0 naylon monoflaman sütür kullanılarak skleraya sütüre edildi. Terleme tarzında filtrasyon görüldükten sonra da konjonktiva 10/0 naylon monoflaman sütürle sıkıca kapatıldı. Ameliyatlar sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Hastaların ameliyat öncesi görme keskinliği, applasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümü, gonyoskopi, biomikroskopik muayene ve fundus muayenesini içeren rutin göz muayenesi yapıldı. Ameliyat sonrası birinci gün, birinci hafta, birinci ay, 3. ay ve takip eden aylarda 3 ayda bir rutin göz muayenesi yapılarak tüm bulgular not edildi.

## BULGULAR

Hastaların 12'si (%46.1) kadın 14'ü (%53.8) erkek, ortalama yaş 58.3+/-19.76 (en küçük 29, en büyük 72) idi. En az takip edilen olgu 3 aylık idi ve ortalama ilk 3 aylık takip sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Ameliyat öncesi ortalama göz içi basıncı iki yada üç ilaçla (3 yada 4 etken madde) 32.42+/- 6.34 mm Hg idi. Ameliyat öncesi görme keskinlikler P(-) ile 0.7 (Snellen eşeli ile) arasında C/D oranları ise 0.5 ile total glokomatöz optik atrofi arasında idi.

Hastaların 11'i primer açık açılı glokom, 7'si psödo-eksfoliyatif glokom, 4'ü primer açı kapanması glokomu, 3'ü neovasküler glokom, biri ise fakolitik glokom idi. Olgulardan hiçbiri daha önce glokom cerrahisi geçirmişti.

**Tablo 1-** Erken postoperatif dönem komplikasyonlar

Komplikasyon cinsi	Olgu sayısı
Hifema	3
Hipertoni	2
Hipotoni	2
Ön kamarada sıgılık	3
Seidel +	1
Korneal ödem	2
Görme azalması	1
Koroid dekolmanı	1

**Tablo 2-** Ameliyat sonrası göz içi basınç değişimi

Dönem	GİB
1. gün	13.42+/-4.86 mmHg
1. hafta	14.28+/-2.60 mmHg
1. ay	16.30+/-2.20 mmHg
3.ay	17.80+/-2.30 mmHg

GİB: Göz içi basıncı

Ameliyat sonrası erken dönemde yeterli filtrasyon sağlanamayan gözlere, cerrahi bölgenin hemen yanına digital masaj uygulanarak yeterli filtrasyon yapılması sağlandı. Seidel + olan ve ön kamarası sığ olan gözlere sıkı bandaj uygulanarak sorun daha ileri bir komplikasyona yol açmadan çözümlendi. Bir hastada ise Snellen eşeli ile bir sıra görme kaybı saptandı. Takip edilen ilk üç ay içinde hiçbir hastada ilave antiglokomatöz ilaç kullanılmadı. Endoftalmi yada daha hafif enfeksiyon ve hipotoni makulopatisi gelişmedi. Postoperatif erken dönemde görülen komplikasyonlar ve ameliyat sonrası göz içi basınçlarının değişimi sırasıyla Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Trabekülektomi halen dünyada çok yaygın olarak kullanılan bir cerrahi prosedürdür. İlk kez 1968 yılında Cairns tarafından tarif edilmiş olup, erken ve geç dönemde göz içi basıncının kontrolünde etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (2,7,8). Bu başarılı cerrahi sonucun yanında subkonjoktival fibroblastların proliferasyonu ve kollajen ile diğer ekstrasellüller materyelin birikimi ile gelişen filtrasyon blebinin skatrizasyonu cerrahi başarıyı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu etkiyi ortadan kaldırmak amacıyla fibroblastik etkiyi azaltıp blep bölgesindeki yara iyileşmesini düzenleyerek subkonjoktival skarlaşmayı inhibe eden antiproliferatif ajanlar uzun zamandır trabekülektomi cerrahisine destek olacak tarzda kullanılmaktadır (4,9).

Hücre siklusunun tüm evrelerinde alkileyici bir ajan olan mitomisin C, DNA sentezini önleyerek fibroblast çoğalmasını engellemektedir (10). Bu yolla filtrasyon bölgesinde skarlaşmayı azaltıp yara iyileşmesini düzenleyen mmC, trabekülektomide en sık kullanılan antiproliferatif ajanlardan biridir (11,12). Bu pozitif etkilerinin yanı sıra bleb sızdırması, koroid dekolmanı, hipotoni, hipotoni makulopatisi, blebit ve endoftalmi gibi toksik etki ve komplikasyonlara yol açabilmektedir (13,14). Önceleri yüksek riskli glokom olgularının cerrahisinde kullanılan bu ilaç son zamanlarda primer glokomlu olgularda da göz içi basıncını kontrol etmek ve cerrahi başarıyı arttırmak için sıklıkla kullanılmaktadır (15,16).

Mitomisin C uygulamasına bağlı olarak gelişebilecek olası komplikasyonları en aza indirebilmek için ilacın uygulama dozu ve süresi çok önemlidir. Bu amaçla dozun 0.1-0.5 mg/ml arasında kullanıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda daha kısa sürelerde ve daha düşük konsantrasyonlarda mmC ile yeterli fibroblast proliferasyon inhibisyonu sağlanabileceği gösterildiğinden, günümüzde 0.2-0.4mg/ml dozunda ve 1-3 dakika süreyle uygulanması önerilmektedir. Tenon boşluğunun daha uzun süre ile mmC ile teması cerrahi başarıyı arttırmadığı gibi daha fazla antifibrotik etki ile yüksek komplikasyon riski doğurabileceği de vurgulanmıştır (17,18).

Kiuchi ve ark. Neovasküler glokomu olan 35 olguda mmC kullanarak trabekülektomi uygulamışlar ve başarı oranlarını (GİB 21 mm Hg ve altında olmak üzere) bir yılın sonunda %67, iki yılın sonunda ise %61.8 olarak gözlemlemişlerdir. Periferik anterior sineşi ve geçirilmiş vitrektomiye bağlı olarak cerrahi başarının beklenenden düşük olduğunu belirtmişlerdir (16). Ünlü ve ark. ise primer kongenital glokomlu 14 olgunun 24 gözüne 0.2 mg/ml mmC uygulayarak yaptıkları trabekülektomi sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında 25 aylık takip sırasında 23 gözde (%96) 21 mmHg'nin altında bir basınç elde ettiklerini ve ciddi bir komplikasyonla karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir (19). Afakik ve psöföfakik açık açılı glokomu olan 23 olguya 3 dakika süreyle 0.2mg/ml mmC kullanılarak yapılan trabekülektomi sonuçlarının yayımlandığı bir başka çalışmada, ortalama 29 aylık izlem sonrasında ortalama göz içi basınçlarının 17.4 mm Hg olduğu, 2 olguda kendiliğinden düzelen hipotoni geliştiği, 2 olguya tekrar trabekülektomi, 2 olguya endolazer siklofotokoagülasyon, 2 olguya siklokrioterapi uygulandığı bildirilmiştir (20). Shigeeda ve ark. yaptığı çalışmada ise 0.4mg/ml mmC'yi 3 dakika süre ile uygulamışlar ve 6.8 yıllık takip sonuçlarını yayınlamışlardır. Göz içi basıncının 21 mmHg ve altında olduğu hastaların oranının %74 olduğunu, %7.9 bleb sızdırması, %8.3 uzun süreli hipotoni, %5.9 blebe bağlı enfeksiyon gibi bazı komplikasyonlar izlendiğini bildirmişlerdir (17). Yılmaz ve ark çalışmasında ise 19 aylık izlem sonunda %96 oranında 21mmHg ve altında bir basınç elde ettikleri, bu izlem sonunda antiglokomatöz ilaç kullanım oranının ise %35 civarında olduğu belirtilmiştir (9).

Dozu ve süresi yanında yüzey uygulama alanı da cerrahi başarıyı etkileyebilecek bir ilaç olan mitomisin C'nin bu etkinliği Önel ve ark yaptığı çalışmada irdelenmiştir. Primer açık açılı glokomu olan 66 hastada dar alan ve geniş alan mmC uygulamasının sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada bir gruba sadece skleral flep alanında, bir gruba ise skleral flep yanında konjonktiva altına da 0.2mg/ml mmC uygulamışlardır. İkinci yıl sonunda birinci grupta 14.4mmHg, ikinci grupta ise 10.1

mmHg ortalama basınç elde etmişlerdir. Yine birinci grupta kistik blepler, ikinci grupta ise difüz blepler ön planda idi. Çalışmamızda bizde geniş alan mmC uygulamasını tercih ettik ve kayda değer bir hipotoni yada nekroz ile karşılaşmadık.

Tüm bu çalışmaların ışığı altında bizim çalışmamıza bakacak olursak, hedeflenen 21mm Hg ve altındaki göz içi basıncına tüm hastalarda (%100) ulaşıldığı görülmektedir. Diğer çalışmalarda da %90'ın üzerinde bir başarı söz konusudur. Bizim çalışmamızın bu kadar yüksek bir başarı ile sunulmasının nedeni takip süresinin yukarıdaki çalışmalara göre daha kısa olması ile açıklanabilir. Komplikasyonlara bakacak olursak hemen hemen aynı komplikasyonlara rastlanmıştır. Koroid dekolmanı gibi ciddi sonuçlar doğurabilecek bir komplikasyon çalışmamızda da izlenmiş, ancak bu sorun sadece topikal sikloplejik ve steroid tedavisi ile aşılabilmektedir. Hipotoni bir diğer sorun olarak karşımıza sıklıkla çıkabilen bir durumdur. Çalışmamızda sadece sıkı bandajla bu sorunda kısa sürede aşılabilmektedir. Endoftalmi ya da ftizis bulbi gibi daha ağır seyredabilen komplikasyonlarla ise karşılaşmadık.

Sonuç olarak, mmC'yi gerek cerrahi başarısızlık riski yüksek olgularda gerekse primer trabekülektomi olgularında 0.2mg/ml dozunda 2 dakika süre ile geniş alan uygulaması ile rahatlıkla adjuvan bir ajan olarak kullanabiliriz. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda ağır komplikasyon oranları oldukça düşük olarak tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Watson PG, Jakeman C, Ozturk M. The complications of trabeculectomy a year follow-up. *Eye* 1990;4:425-38.
2. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968;66:673-9.
3. Watson PG, Barnett F. Effectiveness of trabeculectomy in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1975;79:831-45.
4. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003;48:314-46.
5. Addicks E, Quigley H, Gren W. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1983;101:795-8.
6. WuDunn D, Cantor LB, Palanca-Capistrano AM. A prospective randomised trial comparing intraoperative 5-Fluorouracil versus mitomycin C in primary trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2002;134:521-8.
7. Mills KB. Trabeculectomy: a retrospective long-term follow-up of 444 cases. *Br J Ophthalmol* 1981;165:790-5.
8. Watson PG, Grierson I. The place of trabeculectomy in treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 1981;88:175-96.
9. Yılmaz A, Dursun Ö. Mitomisin C kullanılarak yapılan trabekülektomi sonuçlarımız. *Glokom-Katarakt* 2009;4:100-3
10. Jampel HD. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human tenon's capsule fibroblast. *Ophthalmology* 1992;99:1471-6.
11. Jacobi PC, Dietlein TS, Krieglstein GK. Adjunctive mitomycin C in primary trabeculectomy in young patients: a long-term study of case-matched young adults. *Graefe's arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:652-7.
12. Nujits RM, Vernimmen RC, Webers CA. Mitomycin C primary trabeculectomy in primary glaucoma of white patients. *J Glaucoma* 1997;6:293-7.
13. Zacharia P, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 1993;116:314-26.
14. Greenfield D, Suner IJ, Miller MP. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1996;114:943-9.
15. Chen CW. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by local application of mitomycin C. *Trans Asia Pac Acad Ophthalmol* 1983;9:172-7.
16. Kiuchi Y, Sugimoto R, Nakae K. Trabeculectomy with mitomycin C for treatment of neovascular glaucoma in diabetic patients. *Ophthalmologica* 2006;220:383-8.
17. Shieeda T, Tomidokoro A, Chen Y. Long-term follow-up of initial trabeculectomy with mitomycin C for primary open angle glaucoma in Japanese patients. *J Glaucoma* 2006;15:195-9.
18. Moquet JA Dios E, Aragon J. Protocol for mitomycin C use in glaucoma surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:196-200.
19. Ünlü K, Çaça İ, Çakmak SS. Kongenital glokomlu olgularda mitomisin C ile trabekülektomi. *MN Oftalmol* 2005;12:211-4.
20. Sarıcaoğlu MS, Fidan B, Karakurt A. Afakik ve psödo-fakik açık açılı glokomu olan hastalarda mitomisin c ile trabekülektomi. *T Oft Gaz* 2008;38:22-7.
21. Onol M, Aktas Z, Hasanreisoglu B. Enhancement of the success rate in trabeculectomy: large area mitomycin c application. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:316-22.



# PREMATÜRE OVER YETMEZLİĞİ İLE OTOİMMÜN TİROİDİT İLİŞKİSİ: KESİTSEL ÇALIŞMA

## AN ASSOCIATION BETWEEN AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND PREMATURE OVARIAN FAILURE: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Serap SOYTAÇ İNANÇLI<sup>1</sup>, Mutlucan KURT<sup>2</sup>, Husniye BAŞER<sup>1</sup>, Fatma SAĞLAM<sup>1</sup>, Reyhan ERSOY<sup>1</sup>, Bekir ÇAKIR<sup>1</sup>

### ARAŞTIRMA

#### ÖZET

**Amaç:** Prematüre over yetmezliği, over fonksiyonlarının beklenenden önceki bir yaşta, genellikle 40 yaş olarak kabul edilmekte, kesilmesidir. Prematüre over yetmezliğinin bir nedeni olarak otoimmün hastalıklar sıkça görülen hastalık grubudur. Bu çalışmada prematüre over yetmezliği olan hastalarda otoimmün tiroidit sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

**Hastalar ve yöntem:** Endokrin polikliniğimize başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar menopoz yaşına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 menopoz yaşı 40 yaş öncesi olanlar ve Grup 2 menopoz yaşı 40 yaş sonrası olanlar. Hastalar tiroid fonksiyon testlerine (sT3, sT4, TSH), tiroid otoantikörlerine (Anti TPO antikoru, Anti Tg antikoru) ve tiroid ultrasonografilerine göre değerlendirildiler. Hastalara otoimmün tiroidit tanısı tiroid antikörleri, ultrasonografiyle de kronik tiroiditi desteklediği zaman kondu.

**Bulgular:** Seksen hastanın 46'sı Grup 1'e, 34'ü Grup 2'ye dahil edildi. Grup 1'deki ortalama yaş 42,4±7,6 yıl ve ortalama menopoz yaşı 34,5±5,1 yıldır. Grup 2'deki ortalama yaş 48,5 ± 5,4 yıl ve ortalama menopoz yaşı 46,3±5,5 yıldır. Yaş ve menopoz yaşları arasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,001). Grup 1'deki hastaların 72,2%'inde ve Grup 2'deki hastaların 35,3%'ünde otoimmün tiroidit mevcuttu. Çalışmamız göstermiştir ki otoimmün tiroidit 40 yaşından önce menopoz giren hastalarda, 40 yaşından sonra menopoz giren hastalarda istatistiksel olarak da daha sık görülmektedir (p=0,002).

**Sonuç:** Otoimmünite prematüre over yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir. Kırk yaşından önce menopoz giren hastaların otoimmün tiroidit yönünden araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Over yetmezliği, otoimmünite, tiroidit, prematüreite

Geliş Tarihi/Received: 18/02/2011 Kabul Tarihi/Accepted: 29/03/2011

#### İletişim

#### Serap SOYTAÇ İNANÇLI

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Eskişehir yolu 8km, 06800, ANKARA

Email: inanclis@yahoo.com

<sup>1</sup> Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara Atatürk Education and Research Hospital, Bilkent, Ankara, Turkey.

<sup>2</sup> Department of Family Medicine, Ankara Atatürk Education and Research Hospital, Bilkent, Ankara, Turkey.

### RESEARCH

#### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to evaluate the frequency of autoimmune thyroiditis in patients with premature ovarian failure.

**Patients and Methods:** Patients who admitted to our thyroid out patient clinic were included to our study. The patients were divided in to two groups according to their menopause age. Group 1 were patients whose menopause age was before 40, and Group 2 were patients whose menopause age was after 40. The patients were evaluated according to their thyroid function tests (FT3, FT4, TSH), thyroid autoantibodies (AntiTPO Ab, AntiTg Ab) and thyroid ultrasonography. The patients were diagnosed as autoimmune thyroiditis when thyroid markers supported chronic thyroiditis on ultrasonography.

**Results:** Forty-six of 80 patients were included in to Group 1, and 34 were included into Group 2. In Group 1 mean age was 42.4±7.6 years, mean menopause age was 34.5±5.1 years. In Group 2 mean age was 48.5±5.4 years, mean menopause age was 46.3±5.5 years. There was a statistically significant difference in age and menopause age between two groups (P<0.001). 72.7% of the patients in Group 1 and 35.3% of the patients in Group 2 had autoimmune thyroiditis. Our study has shown that autoimmune thyroiditis is statistically more common in patients who enter menopause before the age of 40 then patients who enter menopause after the age of 40 (P=0.002). The limitation of our study is that the patients were selected from our thyroid out patient clinic.

**Conclusion:** Autoimmunity is one of the most common causes of premature ovarian failure. We suggest that patients who enter menopause before the age of 40 should be investigated for autoimmune thyroiditis.

**Key words:** Ovarian failure, autoimmunity, thyroiditis, prematurity

## GİRİŞ

Otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık görülmektedir. Otoimmün tiroititler, tiroid otoantijenlerine yönelik otoimmün yanıt sonucu oluşan, ortak özellikleri yanında patolojik ve klinik olarak değişik özelliklere sahip, endokrin sistemin sık görülen hastalıklarındandır. Klinik olarak kronik otoimmün tiroitidin en önemli ve en sık görülen formu Hashimoto tiroititi (HT)'dir. Hashimoto tiroititi organ spesifik otoimmün bir hastalıktır. Hashimoto hastalığının tanısı temelde otoantikörlerin ve lenfositik infiltrasyonun mevcudiyetine dayanmaktadır. Hipotiroidinin en sık nedenini oluşturur. AntiTPO antikor vakaların %95'inde, AntiTg antikor %60-80'inde pozitifdir. Antikor pozitifliği genel popülasyonda kadınlarda %10, erkeklerde %5 civarındadır. AntiTPO antikoru (+) hemaglutinasyon ile %95, RIA ile %100; AntiTg Ab (+) hemaglutinasyon ile %56, RIA ile %100'dür. Hemaglutinasyon ile negatif bulunan vakaların %75'i RIA ile (+) bulunur. Antikor (+) hastaların %50-75'i ötiroid, %25-50'si subklinik hipotiroidi, %5-10 hipotiroididir. US da eko yapısı heterojendir (1). Hashimoto tiroititi diğer otoimmün hastalıklarla ve bazı sendromlarla sıklıkla birlikte görülür. Prematüre over yetmezliği (POY)'ini en iyi tanımlayacak ifade "hipergonadotropik amenore" dir (2). Genç kadınlarda bir yıl içinde 3 ya da daha fazla birbirini takip eden menstruasyon kanamamasının olmaması POY' i düşündürmelidir (3). FSH yüksek saptandığında östradiol düzeyi ile birlikte bir kez daha tekrarlanması önerilir. FSH değerinin 30 mIU/mL üzerinde olması tanıyı destekler. E2 düzeylerinin 50 pg/mL nin altında oluşu tipik olarak kadında fonksiyonel follikül kalmadığının bir göstergesidir. FSH' nin folliküller fazda 10 mIU/mL' nin üzerine çıktığı kişilerde over yetmezliği mutlaka akla gelmelidir (2).

Puberte gelişiminin total ya da parsiyel yetersizliği olarak, ya da yetişkin prematüre over yetersizliği olarak sunulan dişi hipogonadizmi, hastaların %60 kadarında bildirilmiştir. Ancak genel kadın popülasyonunda bu otoimmün hastalıkların birlikteliklerinin sıklığı ve otoimmün prematüre over yetmezliğinin izole bulunsa bile sıklığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (2, 4, 5). Yapılan çalışmalarda POY hastalarının over homojenatında ovarian otoantikörler bulunmuştur. Bu otoantikörlerin steroid bağımlı hücre ve enzimler, gonadotropin reseptörleri ve zona pellucida gibi çeşitli over komponentlerine karşı geliştiği varsayılmaktadır.

Otoimmün nedenler POY nedenleri içinde oldukça sık görülen bir gruptur. Otoimmün bir hastalığı olan kadınların %20' den fazlasında bulunur. En sık birlikteliği olan otoimmün hastalık ise kronik otoimmün tiroitit olarak bildirilmiştir. Otoimmün tiroitit tipleri tablo 1'de ve POY nedenleri tablo 2'de belirtildi.

**Tablo 1-** Otoimmün tiroitit tipleri

Hastalık	Gidiş	Özellikler
<b>Hashimoto Tiroititi (HT)</b>	<b>Kronik</b>	<b>Guatr, lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, tiroid hücre hiperplazisi</b>
<b>Atrofik Tiroitit (AT)</b>	<b>Kronik</b>	<b>Atrofi, fibrozis</b>
<b>Juvenil Tiroitit</b>	<b>Kronik</b>	<b>Genellikle lenfosit infiltrasyonu</b>
<b>Postpartum Tiroitit</b>	<b>Geçici (Kronik tiroidite ilerleyebilir)</b>	<b>Küçük guatr, az sayıda lenfosit infiltrasyonu</b>
<b>Sessiz Tiroitit</b>	<b>Geçici</b>	<b>Küçük guatr, az sayıda lenfosit infiltrasyonu</b>
<b>Fokal Tiroitit</b>	<b>Bazı hastalarda ilerleyici</b>	<b>Otopside tiroid bezlerinin %20'nde saptanır</b>

**Tablo 2-** Prematüre Over Yetersizliğinin Nedenleri

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. X kromozomuna bağlı nedenler               <ol style="list-style-type: none"> <li>A. X kromozomunda mutasyon veya X kromozomunun olmaması</li> <li>B. Tizomi X (Mosaizim var veya yok)</li> </ol> </li> <li>2. 46,XY karyotiple ilişkili mutasyonlar               <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Swyer Sendromu</li> <li>B. Diğer mutasyonlar</li> </ol> </li> <li>3. Otozomal nedenler               <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Üreme için önemli enzimleri kodlayan genlerde mutasyon</li> <li>B. Üreme için önemli enzimlerin reseptörlerinde mutasyon veya uyarı iletiminde defekt</li> <li>C. Diğer mutasyonlar</li> </ol> </li> <li>4. Çevresel faktörler               <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Kemoterapi</li> <li>B. Radyasyon</li> <li>C. Viral Enfeksiyonlar</li> <li>D. Cerrahi hasar veya ekstirpasyon</li> </ol> </li> <li>5. İmmünolojik nedenler               <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Otoimmün Poliglandüler Sendromun bir komponenti olarak</li> <li>B. İzole Otoimmün ooforit</li> <li>C. Konjenital timik aplazi ile birlikte</li> </ol> </li> <li>6. İdiyopatik</li> </ol>
---

**Tablo 3-** Bazı otoimmün endokrinopatiler, antijenler ve otoantikörler

Hastalıklar	Salgı Bezi	Otoantijen	Otoantikör
Otoimmün (lenfositik) hipofizit Granüloamatöz hipofizit	Hipofiz	Pituiter sitozolik protein	Antipituiter
Graves Hastalığı	Tiroid	TBHR,TPO	TSI,TBII,anti-TPO
Hashimoto Tiroiditi	Tiroid	TPO,Tg	Anti-TPO,anti-Tg
Otoimmün (idiyopatik) hipoparatiidizm	Paratiroid	Ca-SR	Antiparathyroid
Tip1 Diabetes Mellitus	Pankreas (beta hücreleri)	GAD65,IA-2,İnsülin	Anti-GAD,Anti-IA-2(ICA),Anti-insülin
Akantozis nigrikanslı Tip B İnsülin rezistansı(nadir)	Adipozit,kas hücreleri	İnsülin reseptör	İnsülin reseptör blokan
Otoimmün Addison Hastalığı(Otoimmün Adrenal Yetersizlik)	Adrenal	21-Hydroxylase 17-alfa-Hydroxylase P450scc	Anti-21 Hydroxylase(ACA) Anti-17-alfa-Hydroxylase Anti-P450scc(SCA)
Otoimmün Ooforit (Premature Ovarian Yetmezlik)	Overler	Açık olarak henüz tam aydınlatılmadı, 17-alfa-Hydroxylase P450scc	Adrenal yetersizlik ile ilişkili SCA
Otoimmün Orşit Erkek İnfertilitesi (bazı formlar)	Testisler	Sperm	Anti-sperm

Addison hastalığına eşlik etmeyen idiyopatik premature over yetersizlikte de otoimmünitenin bazı kanıtları vardır (hüresel immün anomaliler, bazı hastalarda çeşitli ovarian antikörlerin varlığı ve Tip 1 DM ile Myastenia gravis birlikteliği); bununla birlikte histolojik doğrulamanın yokluğu (histopatolojik olarak ooforitin gösterilememesi), otoimmün patojenezi daha az güvenilir kılmaktadır (2, 6, 7). Otoimmün POY de de ovarian antikörlerin varlığı bazı olgularda saptanabilse de güvenilirliği yüksek bir test olarak değerlendirilmemektedir bu nedenle anti ovarian antikör testi rutin olarak günümüzde kullanılmamaktadır (2, 3). Bazı otoimmün endokrinopatiler ve bu hastalıklarda görülen otoantijen ve otoantikörler tablo 3’de belirtilmiştir. Tedavide amaç; primer ve sekonder seksüel fonksiyonları düzenlemek, kardiyovasküler risk faktörlerini minimize etmek, normal vücut gelişimini ve kompozisyonunu sağlamak, normal kemik kitlesini sağlamak ve devam ettirmek, fertilitiyi sağlamak ve yaşam kalitesini artırmaktır.

POY ile başvuran hastalarda Hashimoto hastalığını tespit edip sıklığını belirlemek amacıyla çalışmamızı planladık.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine herhangi bir nedenle ilk kez başvuran ve menopozda olan 80 hasta alındı.

Bu hastalar menopoz varlığı açısından sorgulandı. Menopoz tanısı temel olarak bir yıldan uzun süre menstrüel siklusun olmaması ve serumda FSH düzeyinin >40 mIU/ml varlığı ile konuldu. Hastaların menopoz yaşı sorgulandı. Menopoz yaşı 40 yaş altında olan hastalar “prematüre over yetmezliği” olarak değerlendirildi (6, 9). Hastaların muayenelerini takiben tiroid fonksiyon testleri [serumda serbest Triiyodotironin (sT3), serbest Tiroksin (sT4) ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) değerleri], tiroid otoantikörleri (Serum Tg, Anti-TPO antikoru ve Anti-Tg antikoru düzeyleri), Follikül Stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH) ve Östradiol (E2) düzeyleri ölçüldü. Tiroid ultrasonografisi deneyimli bir uzman tarafından aynı cihaz ile (Esaote Technos- MPX, Geneva, Italy) yapıldı. Tiroid glandı üç boyutta incelendi. Her lobun kalınlık, genişlik (transvers düzlemde) ve uzunluğu (longitudinal düzlemde) ölçüldü.

Tiroid parankimi homojen veya değişik derecelerde heterojen (hafif, orta, ileri derecede) olarak değerlendirildi (10). Ultrasonografide saptanan nodüllerin sayı ve boyutları kaydedildi. Tiroid fonksiyon testleri, FSH, LH ve E2 düzeyleri için Saat 08.00–09.00 arasında 3 cc alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrafuj edildi. İmmunolite 2000 cihazında cemitluminesans immünassay yöntemi ile çalışıldı. Serum Tg, Anti-TPO antikoru ve Anti-Tg antikoru düzeyleri ticari kitler kullanılarak radioimmünassay yöntemi ile çalışıldı.

Kronik otoimmün tiroidit tanısı temel olarak serumda tiroid otoantikörlerinin varlığı ile konuldu. Tiroid ultrasonografisine göre değerlendirmede nodül varlığı ve



tiroid parankiminin görünümü ön planda tutuldu. Buna göre tiroid parankimi homojen, ultrasonografik olarak nodül saptanmayan, Anti-TPO antikoru ve Anti-Tg antikoru düzeyleri normal sınırlarda olan olgular 'normal' ; tiroid parankimi değişik derecelerde heterojen olan ve tiroid antikoru pozitif saptanan olgular 'tiroidit' olarak değerlendirildi. Nodül tespit edilen olgular ultrasonografide görülen toplam nodül sayısına göre 'nodüler' veya 'multinodüler' olarak gruplandırıldı. Kronik otoimmün tiroidit tanısında sonografik olarak dokudaki düzensiz görünüm, fibröz doku artışı ile tiroid bezinde küçülme veya yaygın hipoekojenik görünüm ile birlikte bez boyutlarında büyüme ve otoantikör pozitifliği göz önünde tutuldu (9, 11, 12, 13).

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler nümerik değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortalama  $\pm$  standart sapma (minimum - maksimum), nominal değişkenler için ise gözlem sayısı (%) olarak gösterildi. Bağımsız gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı Student-T testi, Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) veya Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun anlamlı görüldüğü yerlerde Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi yapılarak farka neden olan grup belirlendi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların (N=80) yaş ortalaması  $45.01 \pm 7.42$  yıl (21-65 yıl) idi. Hastaların 74'ü evli (%92.5), 6'sı (%7.5) bekar olup 67 hasta çocuk sahibi idi. On hastanın gebelik ya da çocuk öyküsü yokken, 3 hastanın gebeliği abortus ile sonuçlanmıştı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 37 hastada (%46.3) abortus öyküsü mevcuttu. Hastaların 46' sını (%57.5) 40 yaşından önce, 34'ü (%42.5) 40 yaş sonrasında menopoza girmişti.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde ultrasonografi sonuçlarına göre: 14 hasta normal (%17.5), 8 hastada minimal heterojen tiroid glandı (%10), 20 hastada kronik tiroidit, 10 hastada nodüler guatr (%12.5), 5 hastada multinodüler guatr (%6.3), 11 hastada kronik tiroidit zemininde nodüler guatr (%13.8) ve 12 hastada kronik tiroidit zemininde multinodüler guatr (%15.0) saptandı. Çalışma grubuna ait tanımlayıcı veriler Tablo 4'de izlenmektedir.

Hasta grubu menopoza giriş yaşı göz önünde tutularak iki gruba ayrıldı: 40 yaş altında menopoza girenler (I. Grup) ve 40 yaş üzerinde menopoza girenler (II. Grup).

**Tablo 4-** Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri

		N=80	%
Yaş (Yıl)		$45.01 \pm 7.42$ (21-65)	-
Medeni Durum	Evli	74	92.5
	Bekar	6	7.5
Gebelik	Var	70	87.5
	Yok	10	12.5
Abortus	Var	37	46.2
	Yok	43	53.8
USG	Normal	14	17.5
	Min. Heterojen	8	10.0
	Nodüler Guatr	10	12.5
	Multinodüler Guatr	5	6.3
	Kronik Tiroidit	20	25.0
	K.Tiroidit + Nodüler G	11	13.8
K.Tiroidit + Multinodüler G		12	15.0

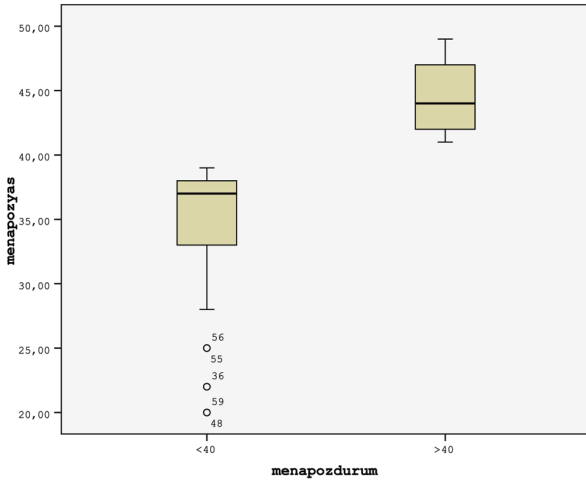
Başvuru sırasında I. Grup'taki hastaların yaş ortalaması  $42.4 \pm 7.6$  yıl, II. Grup'taki hastaların yaş ortalaması  $48.5 \pm 5.4$  yıl idi. Gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

I. Grup'taki hastaların menopoz yaş ortalaması  $34.5 \pm 5.1$  yıl, II. Grup'taki hastaların yaş ortalaması  $46.3 \pm 5.5$  yıl idi. Gruplar arasındaki menopoz yaşı farkı da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

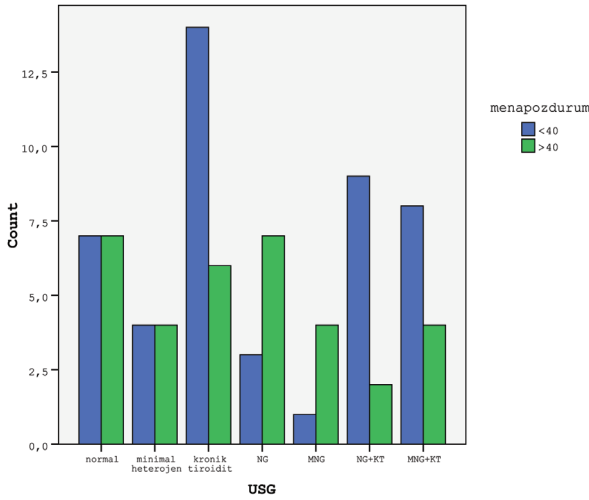
Grupların sT3, sT4, TSH, AntiTPO antikoru ve AntiTg antikoru ortalamaları karşılaştırıldı. Gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Grupların yaş, menopoz yaşı ve tiroid fonksiyon testleri ile karşılaştırmalı verileri Tablo 5'te ve Resim 1'de izlenmektedir.

**Tablo 5-** Grupların yaş, menopoz yaşı ve tiroid fonksiyon testleri ile karşılaştırmalı verileri

	I. Grup	II. Grup	p
N (%)	46	34	0.786
Yaş (Yıl)	$42.4 \pm 7.6$	$48.5 \pm 5.4$	0.000
Menopoz Yaşı (Yıl)	$34.5 \pm 5.1$	$46.3 \pm 5.5$	0.000
ST3 (pg/mL)	$3.4 \pm 0.7$	$3.4 \pm 0.6$	0.789
ST4 (ng/dL)	$1.3 \pm 0.2$	$1.3 \pm 0.3$	0.855
TSH ( $\mu$ Iu/ml)	$2.1 \pm 1.7$	$3.2 \pm 4.0$	0.082
Anti-TPO Ab	$189.3 \pm 341.2$	$147.0 \pm 297.6$	0.564
Anti- Tg Ab	$72.3 \pm 171.9$	$207.4 \pm 709.6$	0.217
FSH	$81.3 \pm 35.2$	$74.5 \pm 22.3$	0.341
LH	$32.4 \pm 14.8$	$26.3 \pm 12.4$	0.062
Estradiol	$31.4 \pm 12.4$	$30.8 \pm 11.1$	0.848



**Resim 1-** Grupların menopoz yaşına göre karşılaştırılması ( $p<0.001$ )



**Resim 2-** Ultrason bulgularının gruplara göre dağılımı

Ultrasonografik bulguların gruplara göre dağılımı karşılaştırıldı. Ultrasonografik dağılıma göre gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=0.094$ ). Dağılımlar Tablo 6 ve Resim 2’de gösterilmiştir.

Bununla birlikte kronik tiroidit varlığı göz önünde tutularak gruplar değerlendirmeye alındığında I. Grup’ ta 32 hastada (%72.7), II. Grupta 12 hastada (%35.3) kronik tiroidit saptandı. Kronik tiroidit varlığına göre gruplar arasında bu kez istatistiksel olarak da anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0.002$ ). Kronik tiroidit varlığına göre dağılım Tablo 7’de ve Resim 3’te gösterilmiştir.

Kronik tiroidit varlığına göre hastaların TSH, Anti TPO antikor ve Anti Tg antikor düzeyleri karşılaştırıldı. Buna göre antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken ( $p<0.001$ ) TSH düzeyleri kronik tiroidit olan ve olmayan hastalarda benzer

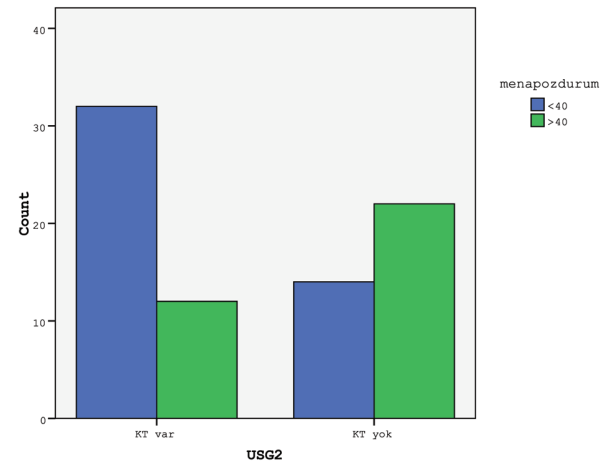
bulundu ( $p>0.05$ ). TSH, Anti TPO antikor ve Anti Tg antikor düzeyleri ile gruplar arasındaki farklılık Tablo 8’de ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması Resim 4’de izlenmektedir.

**Tablo 6-** Ultrasonografik bulguların gruplara göre dağılımı

	I. GRUP	II. GRUP	TOPLAM
Normal	7	7	14
Minimal Heterojen	4	4	8
Nodüler Guatr	3	7	10
Multinodüler Guatr	1	4	5
Kronik Tiroidit	14	6	20
K.Tiroidit + Nodüler Guatr	9	2	11
K.Tiroidit+Multinodüler Guatr	8	4	12
TOPLAM	46	34	80

**Tablo 7-** Gruplarda Kronik Tiroidit varlığına göre dağılım

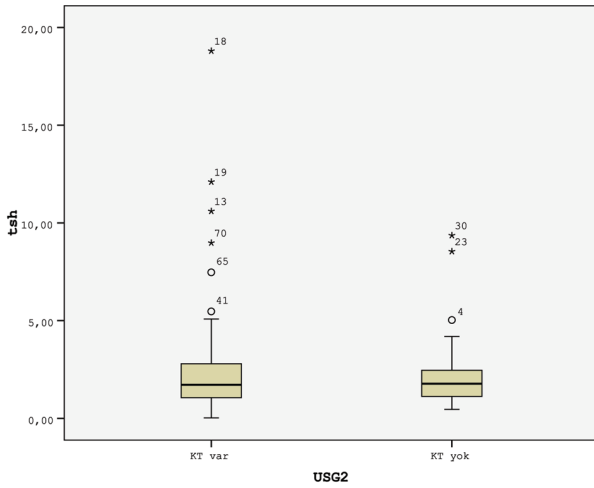
	I. GRUP	II. GRUP	TOPLAM
Kronik Tiroidit (+)	32 (%72.7)	12 (%35.3)	44
Kronik Tiroidit (-)	14 (%27.3)	22 (%64.7)	36
TOPLAM	46	34	80



**Resim 3-** Kronik tiroidit varlığına göre dağılım

**Tablo 8-** Kronik Tiroidit varlığına göre hastaların TSH, Anti TPO ve Anti Tg düzeyleri ile gruplar arasındaki farklılık

	Kronik Tiroidit (+)	Kronik Tiroidit (-)	P
TSH ( $\mu$ Iu/ml)	2.9 $\pm$ 3.6	2.2 $\pm$ 1.9	0.317
Anti-TPO Ab	268.9 $\pm$ 383.3	20.2 $\pm$ 13.8	0.000
Anti- Tg Ab	211.6 $\pm$ 640.3	19.7 $\pm$ 11.7	0.000



**Resim 4-** Kronik tiroidit varlığına göre TSH ortalamalarının karşılaştırılması ( $p>0.05$ )

## TARTIŞMA

POY terimi beklenen menopoza yaşından önce over fonksiyonlarının yetersizliğini tanımlar ve genel olarak kabul gören yaş sınırı 40' dır. Sıklığı konusunda bir fikir birliği yoktur. Literatürde %0.3-10 arasında farklı oranlar bildirilmiştir (2). Çalışmamız sonucunda kronik otoimmün tiroiditin 40 yaşın altında menopoza giren hastalarda, 40 yaşın üzerinde menopoza giren hastalara göre istatistiksel olarak da daha sık bulunduğu sonucuna vardık ( $p=0.002$ ). Bu sonuç aynı zamanda prematüre over yetmezliğinin, otoimmün poliglandüler yetmezlik Tip 2'nin nadir görülen bir komponenti olmadığını da düşündürmektedir.

Otoimmün nedenler POY nedenleri içinde oldukça sık görülen bir gruptur. Otoimmün bir hastalığı olan kadınların %20' den fazlasında bulunur. En sık birlikteliği olan otoimmün hastalık ise kronik otoimmün tiroidit olarak bildirilmiştir.

POY ve kronik otoimmün tiroidit birlikteliğinin araştırıldığı Betterle ve ark.'nın çalışmasında 50 POY tanısı olan hasta değerlendirilmiştir (14). Bu hastaların %18' de otoimmün tiroidit hastalığının klinik bulguları mevcutken %10 hastada tiroid otoantikörleri pozitif bulunmuştur.

Bir başka çalışmada Shah ve arkadaşları 37 Hintli hastada POY ve kronik otoimmün tiroidit birlikteliğini araştırmış ve %22 olguda tiroid disfonksiyonu saptamıştır (15).

Goswami ve ark.'nın çalışmasında 58 POY olan hasta alınmış, bu hastaların %24' de AntiTPO antikor pozitifliği saptanmıştır. Hastaların %20.6' da ise tiroid

disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir (16). Bu oranlar 100 kontrol olgusunun verileri ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda POY ve kronik otoimmün tiroidit birlikteliği %72.7 oranında kontrol grubunda ise %35.3 oranında saptanmıştır. POY ve kronik otoimmün tiroidit birlikteliği çalışmamızda literatüre oranla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza sadece idiopatik POY'lu hastalar dahil edilip diğer POY sebepleri dışlandı için, POY ve kronik otoimmün tiroidit birlikteliğinin oranı literatürde belirtildiğinden daha yüksek bulunduğunu düşündük.

POY ile klinik olarak önemli bir birliktelik de Addison hastalığıdır. Hipoparatiroidizm ve Tip 1 DM' da POY ile birlikte görülebilir (17). Otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık görülmektedir. Ancak genel kadın popülasyonunda bu otoimmün hastalıkların birlikteliklerinin sıklığı ve otoimmün prematüre over yetmezliğinin izole bulunsa bile sıklığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (2, 17).

Yapılan çalışmalarda POY hastalarının over homojenatında ovarian otoantikörler bulunmuştur. Bu otoantikörlerin steroid bağımlı hücre ve enzimler, gonadotropin reseptörleri ve zona pellucida gibi çeşitli over komponentlerine karşı geliştiği varsayılmaktadır. Son zamanlarda bazı büyüme faktörleri ve hücre yüzey molekülleri oosit büyümesinde kritik madde olarak tanımlanmaktadır. Bunlarda POY' a sebep olan otoantikörlerin hedef antijenleri olma adaylarındandır (7, 17, 18, 19).

Diğer otoimmün hastalıkların varlığında (tiroidit, Addison vs) POY' un da otoimmün olabileceği tahmin edilebilir. Bu hastalıklarda dolaşımdaki otoantikör düzeylerinin kontrolü tanıya yardımcıdır ve duyarlılıkları yüksektir. Otoimmün POY' da da ovarian antikörlerin varlığı bazı olgularda saptanabilse de güvenilirliği yüksek bir test olarak değerlendirilmemektedir. Kısacası POY tanısında anti ovarian antikor testi rutin olarak günümüzde kullanılmamaktadır (2, 3). Biz de çalışmamızda hastaların anti ovarian antikor düzeylerini değerlendirmeye almadık.

Yapılan bir çalışmada poliendokrinopati hasta sayısının az olmasına rağmen bu hastaların hepsinde ovarian antikörler pozitif saptanmıştır (20). Bu çalışmada infertilitenin patogenezinde ovarian antikörlerin pozitif bir role sahip oldukları gösterilememiştir ancak ovarian antikörli immünsüpre hastalarda bu antikörlerin over fonksiyonlarını etkileyerek hastaları infertil duruma getirebileceği bildirilmiştir. Ayrıca bazı deneysel çalışmalarda corpus luteuma karşı antikor içeren Addison hastalarının serumları, in vitro ortamda granüloza hücrelerine eklendiğinde sitotoksik etki yaparak progesteron üretiminde azalma olduğu da gözlenmiştir (21).

Sonuç olarak, POY sıklıkla otoimmün nedenlere bağlı olduğu için 40 yaş altında menopoza giren hastaların, başta kronik otoimmün tiroidit olmak üzere diğer otoimmün hastalıklar açısından da sorgulanması ve araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

- Özgen AG. Tiroiditler. Endokrinoloji El Kitabı. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Güven Kitapevi, İzmir, 3.Basım, sf. 217–28.
- Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2009 Jun;113(6):1355–63.
- Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804–10.
- LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988;16:115–22.
- Lucky AW, Rebar RW, Blizzard RM, Goren EM. Pubertal progression in the presence of elevated serum gonadotropins in girls with multiple endocrine deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:673–8.
- Koyama G, Hasegawa A. Premature ovarian failure syndrome may be induced by autoimmune reactions to zona pellucida proteins. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2006;3:94–7.
- Elder M, Maclaren N, Riley W. Gonadal autoantibodies in patients with hypogonadism and/or Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:1137–42.
- Rebar RW, Erickson GF, Yen SS. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982;37:35–41.
- Kokuludağ A. Otoimmün tiroid hastalıkları. *Klinik Tiroid.* Ed:Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. 1<sup>th</sup> ed. Kelebek, İstanbul, 2001 Bölüm 1: sf. 59-68.
- Vitti P, Rago T. Thyroid ultrasound as a predictor of thyroid disease. *J Endocrinol Invest* 2003;26:686–9.
- Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: Further development in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788–830.
- Utiger RD. Chronic autoimmune thyroiditis/ Hypothyroidism. In: *Endocrinology & Metabolism.* Ed: Felig P, Frohman LA. McGraw Hill co. 4th ed. 2001,315–27.
- Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. *Werner and Ingbar's The Thyroid* Ed: Braverman LE, Utiger RD, 8th ed. Lippincott- Raven Publishers Philadelphia New York, 2000, Section 53: p. 721–32.
- Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:35–43.
- Shah A, Mithal A, Bhatia E, Godbole MM. Extraovarian endocrine abnormalities in North Indian women with Premature ovarian failure. *Natl Med J India* 1995;8:9–12.
- Goswami R, Marwaha RK, Goswami D et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in sporadic idiopathic hypoparathyroidism in comparison to type 1 diabetes and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4256-9. Epub 2006 Aug 8.
- Dean J. Oocyte-specific genes regulate follicle formation, fertility and early mouse development. *J Reprod Immunol* 2002;53:171-80.
- Arif S, Vallian S, Farzaneh F et al. Identification of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase as a novel target of steroid cell autoantibodies: association of autoantibodies with endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4439–45.
- Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS et al. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol* 2005;66:53–67.
- Damewood MD, Zacur HA, Hoffman GJ, Rock JA. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;68:850–4.
- Alper MM, Garner PR. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1987;70:144.

# GİRESUN BÖLGESİNDE YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE TAKİP EDİLEN ZEHİRLENME OLGULARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF INTOXICATION CASES WHO WERE FOLLOWED UP IN THE INTENSIVE CARE UNIT IN GİRESUN AREA

Hasan Hüseyin YÜCE

### ARAŞTIRMA

#### ÖZET

**Amaç:** Doğu Karadeniz bölgesinde yoğun bakımda takip edilen zehirlenme olgu profilinin belirlenip yöresel etkenlerin tespit edilmesi

**Hastalar ve Yöntem:** 2009-2010 yılları arasında Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği tarafından yoğun bakım ünitelerinde zehirlenme nedeniyle takip ve tedavisi yapılan 71 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni hali, zehirlenme nedeni, eğitim seviyesi, yattığı gün sayısı, olguların aylara göre dağılımı ve prognozları değerlendirildi.

**Bulgular:** 71 olgunun 51'i kadın (%71,8), 20'si erkek (%28,2) ti. Hastaların ortalama yaşı  $24,2 \pm 4,1$  yıl idi, %47,8'si 21-30 yaş aralığındaydı. 57 (%80) kişinin tıbbi ilaçlarla, 6 (%9) kişinin tarım ilaçlarıyla, 4 (%5,5) kişinin temizlik maddeleri ile 4 (%5,5) kişinin ise karbonmonoksit ile zehirlendiği tespit edildi. Vakalar en çok yaz ve sonbahar dönemlerinde görüldü.

**Sonuç:** Doğu Karadeniz bölgesinde zehirlenmelerde gençlerin ve kadınların yüksek risk taşıyan grupları oluşturdukları ve tarım ilaçlarına, temizlik maddelerine ve karbonmonoksit'e bağlı zehirlenmelerinde ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Zehirlenme, Yoğun Bakım, Giresun.

### RESEARCH

#### ABSTRACT

**Aim:** Identifying the regional factors effecting the profile of intoxication cases who were followed up in the intensive care unit in Giresun area.

**Methods:** 71 patient who were followed up in the intensive care unit due to intoxication were enrolled to the study. Patients age, gender, agent, education level, hospitalization day, number of cases per month, and prognosis were examined retrospectively.

**Results:** 51 (71.8%) were woman and 20 (28.2%) were man in 71 cases. Mean age of patients were  $24,2 \pm 4,1$  year and 47.8% of patient were between 21-30 age. 57 (80%) patient were poisoned with medical drugs, 6 (9%) case were poisoned with agricultural drug, and 4 (5.5%) patient were poisoned with home cleaning agent and 4 (5.5%) patients were poisoned due to carbonmonoxide. Cases were seen particularly in summer and autumn.

**Conclusion:** In East black sea region young population and women were identified as high risk group of intoxication and agricultural agent our geographic area and scorpion, snake bites and agricultural, home cleaning agents and also carbon monoxide intoxication should be kept in mind in differential diagnosis.

**Key words:** Intoxication, Intensive Care Unit, Giresun.

Geliş Tarihi/Received: 04/12/2010 Kabul Tarihi/Accepted: 13/01/2011

#### İletişim:

Dr. Hasan Hüseyin YÜCE

Ev Adresi: Güre Mah. Bağcılar Sok. Nuray Apt. 23/12, GİRESUN

İş Adresi: Prof. Dr. A. İlhan ÖZDEMİR Devlet Hastanesi, GİRESUN

E-mail: hasanyuce60@hotmail.com

T.C. Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye



## GİRİŞ

Zehirlenmeler coğrafi bölge, sosyokültürel ve ekonomik duruma göre değişiklik gösteren, giderek artan oranlarda yoğun bakımlarda yer teşkil eden tıbbi ve toplumsal bir problemdir. Akut zehirlenmeler, kullanılan ilaç, alınma şekli, maruziyet süresi ve hastaya ait pek çok faktör ile (yaş, cinsiyet, ek hastalık vb.) farklı klinik tablolar oluşturabilmektedir. Otuz beş yaş altındaki travmatik olmayan koma nedenleri arasında zehirlenme en yaygın neden olup akut tıbbi başvuruların yaklaşık % 7-10'unu kapsar (1,2). Multidisipliner Yoğun Bakım Üniteleri'nin yaklaşık % 5-30 kapasitesi zehirlenme olguları için kullanılmaktadır (3). Bölgesel sosyokültürel ve ekonomik durumun akut zehirlenmeler açısından farklı sonuçlar doğuracağı düşünülmektedir. Bu çalışmada 2009-2010 yılları arasında Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği tarafından yoğun bakım ünitelerinde zehirlenme tanısı ile kabul edilen olguların geriye dönük olarak incelenmesi; zehirlenme türü, prognoz ve demografik özellikleri açısından analiz edilerek bölgesel farklılıkların ortaya çıkarılması amaçlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEM

01.01.2009-01.12.2010 tarihleri arasında Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği tarafından yoğun bakım ünitelerinde zehirlenme tanısı ile kabul edilen 71 hastanın (20 erkek, 51 kadın) kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, zehirlenme türü, yoğun bakım gün sayısı, prognoz ve demografik verileri değerlendirildi.

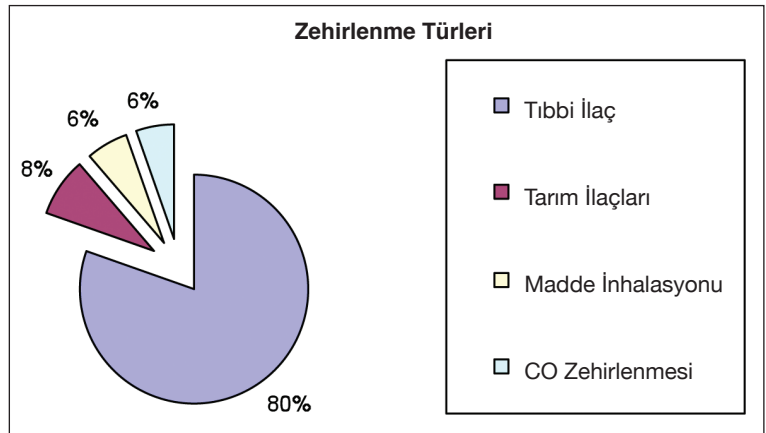
## BULGULAR

Zehirlenme nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan 71 olgunun 51'i kadındı (%72). Olguların yaş ortalaması  $24,2 \pm 4,1$  yıl olarak saptandı. Kadınların 33'i (%64, 7) evli, 4'ü (%8) gebeydi. Erkeklerin 11'i (%55) bekar, 9'u (%45) evliydi.

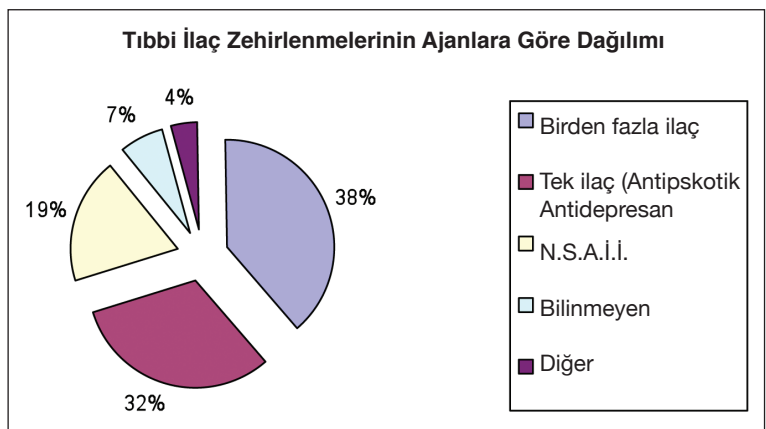
57 (%80) kişinin tıbbi ilaçlarla, 6 (%9) kişinin tarım ilaçlarıyla, 4 (% 5,5) kişinin temizlik maddeleri inhalasyonu ile 4 (% 5,5) kişinin ise karbonmonoksit ile zehirlendiği tespit edildi (Şekil 1). Tıbbi ilaç zehirlenmelerinin % 89'u intihar amaçlı

idi. Tıbbi ilaçlardan en fazla zehirlenme, birden çok ilaç alımlarında (%38,5) görüldü. Tek ilaç alımlarında ise 1.sırada antipsikotik-antidepresan ilaçlar (%31,5), 2. sırada non steroid anti inflamatuvar (N.S.A.İ) ilaçların (%19,2) olduğu tespit edildi. 4 hastanın (% 7) aldığı ajan belirlenemedi (Şekil 2). Tarım ilaçları ile olan zehirlenmelerin 3'ü (%50) kaza ile 3'ü (%50) intihar amacıyla meydana gelmişti. Hastaların ortalama yatış süresi 1,8 (1-20) gündü. 56 hastanın (%78,8) yatış süresi 1-2 gün, 5'inin (%7) 5 gün ve üzerindedir. Zehirlenmeler en çok Haziran-Ağustos (%45,1) ve Eylül-Kasım (%36,6) dönemlerinde görüldü. 4 hastada (%5,5) mekanik ventilasyon ihtiyacı doğuracak ciddi solunum sıkıntısı gelişti. Ortalama mekanik ventilasyon süresi 6,2 (1-9) gündü. Olguların %47,8'si 21-30 yaş aralığındaydı. Olguların 13'ü (%18,3) üniversite, 27'si (%38,2) lise, 19'u (%26,7) ortaöğretim, 12 (%16,9) olgu ise okur yazar değildi.

Olguların %49'unda bulantı, kusma ve karın ağrısı, %21'inde çarpıntı, %18'inde bilinç bulanıklığı, %25'inde hipotansiyon şikâyetleri tespit edildi. 13



Şekil 1- Olguların zehirlenme türlerine göre yüzdesel dağılımı



Şekil 2- Tıbbi ilaç zehirlenmelerinin ajanlara göre dağılımı

(%18,3) hastaya psikiyatri servisine yatış önerilirdi. 61 hasta şifa ile taburcu olurken, 9 hasta kendilerinin ve/veya yakınlarının isteği üzerine servisten ayrıldı. Tarım ilacı içen bir hasta ise yoğun bakımdaki 2. gününde exitus oldu.

## TARTIŞMA

Klinik olarak akut zehirlenmeden şüphelenildiğinden erken tanı ve tedavi oldukça önem kazanır. Bunun için etiyoloji ve demografik özelliklerin bilinmesi gerekmektedir (4). Yapılan çalışmalarda kadın olgu sayısı çoğu çalışmada yüksek bulunmuştur (5-11). Kadın/Erkek oranı çalışmalarda; 3/1-3,4/1-1,2/1 (7,9,10) arasında değişirken bizim çalışmamızda 2,55/1 olarak bulundu. Evlilik oranları çalışmamızda özellikle kadınlarda yüksek bulundu.

Zehirlenme nedeniyle takip ettiğimiz olguların büyük bölümünü 21-30 yaş aralığında idi. Genç hasta grubundaki bu yüksek oran diğer çalışmalarda da göze çarpmaktadır (5-11). İntihar amaçlı ilaç alımı genellikle bu genç yaş grubunda görülmektedir, çalışmamızda bu yaş grubundaki oran %94 olarak tespit edildi.

Çalışmamızda olguların başvuruları en çok en çok Haziran-Ağustos (%45,1) ve Eylül-Kasım (%36,6) dönemlerinde görüldü. Yaz ve sonbahar aylarında vakaların artması diğer bölgelerde yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir (5-11).

Çalışmamızda tıbbi ilaçlarla zehirlenme oranı %80 olup, %89'u intihar amaçlıdır. Tıbbi ilaçlardan en fazla zehirlenme, birden çok ilaç alımlarında (%38,5) görüldü. Fuller ve ark. yapmış olduğu çalışmada intihar amaçlı ilaç alımlarının en çok birden fazla ilaç alımı ile olduğu bildirilmiştir (1). Benzer şekilde Henderson ve ark. (12) yaptıkları çalışmada ilaç zehirlenmesi olan 732 hastanın %46,8 inin birden çok ilaç aldığı tespit edilmiştir. Tek ajan zehirlenmelerinde ise en fazla zehirlenmenin antidepresan-antipsikotik grubunda olduğu tespit edildi (%31,5). Depresif hastalarda intihar girişimi yüksektir ve genellikle depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla intihar girişiminde bulunmaktadır. Bu konuda yapılan araştırmalar intihar girişimlerinin %50'i oluşturan olguların daha önceden psikiyatrik sorunları olan hastalar olduğunu göstermiştir (13). Bu tür ilaçlarla tedavi gören hastaların ilaçları kolayca temin edebilmeleri ve bu tip tedavilerde reçeteye genellikle birden fazla ilacın yazılması zehirlenme olgularında artışa neden olmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılan diğer araştırmalarda da trisiklik antidepresan ilaçların antidepresif ajanlar içinde intihar nedeniyle en sık kullanılanlar olduğu görülmektedir (14). Yoğun bakım ünitemizde antidepresan

ilaçlarla zehirlenme nedeniyle takip edilen hastaların %57,3'ünü trisiklik antidepresan ilaç alan hastalar oluşturuyordu. N.S.A.İ ilaç gurubu %19,2 ile çalışmamızda ikinci grubu oluştururken, Kırıkkale bölgesinde yapılan çalışmada bu oran %33,4 ile (15), Karadeniz Bölgesi'nde ki başka bir çalışmada %20,9 ile ilk sırada olduğu bildirilmiştir (10).

Akut zehirlenme olgularının mortalitesi genelde düşük seyredir. ABD'de tüm zehirlenme olgularında %0,03 oranında mortalite görülürken, intihar amaçlı zehirlenme olgularında bu oran %1-2'yi bulabilmektedir (16). Akköse ve ark. Çalışmasında bu oran %10 iken, Katı ve ark. bu oranı %16,4 olarak bildirmişlerdir (8,9). Bizim çalışmamızda intihar amaçlı tarım ilacı alan 1 kişi eksitus olmuştur. Mortalite oranımızın literatürden düşük olması, daha ciddi vakaların erken dönemde büyük merkezlere nakledilmesi ile ilişkilendirilebilir. Ülkemizde son yıllarda Sağlık Bakanlığı bünyesinde hasta nakil imkanlarının artması oldukça dikkat çekmektedir.

Bölgenin sosyo-ekonomik durumu ve demografik özellikleri değerlendirildiğinde zehirlenme olgularında tıbbi ilaç zehirlenmelerinin yanında tarım ilaçları ile olan zehirlenmeler ve özellikle kış mevsiminde karbonmonoksit zehirlenmeleri ve temizlik maddesi inhalasyonu göz önüne alınmalıdır. Özellikle karbonmonoksit veya temizlik maddelerinin karıştırılması ile oluşan dumanın inhalasyonu ciddi solunum yetmezliğine neden olmakta kısa süreli non invazif veya invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşturabilmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Doğu Karadeniz Bölgesi'nde zehirlenmelerde gençlerin, kadınların, yüksek risk taşıyan grupları oluşturdukları, ilaç ile zehirlenmenin de en yaygın zehirlenme türü olduğu, başvuru açısından yaz ve sonbahar aylarının daha yoğun olduğu, sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Fuller N, Rea AJ, Payne JF, Lant AF. Parasuicide in central London 1984-1988. J R Soc Med 1989;82:653-6.
2. Demirel İ. Yoğun Bakımında İzlenen Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Analizi. Fırat Tıp Derg 2010;15:184-7.
3. Leykin Y, Halpern P, Silbiger A, Sorkin P, Niv D, Rudick V et al. Acute poisoning treated in the intensive care unit: A case series. Isr J Med Sci 1989;25:98-102.
4. Soori H. Developmental risk factors for unintentional childhood poisoning. Saudi Med J 2001;22:227-30.



5. Seydaoglu G, Satar S, Alparslan N. Frequency and mortality risk factors of acute adult poisoning in Adana, Turkey, 1997–2002. *Mt Sinai J Med* 2005;72:393–401.
6. Pinar A, Fowler J, Bond GR. Acute poisoning in Izmir, Turkey a pilot epidemiologic study. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:593–601.
7. Ozkose Z, Ayoglu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:614–8.
8. Akköse Ş, Fedakâr R, Bulut M, Çebiçi H. Zehirlenme Olgularının Beş Yıllık Analizi. *Acil Tıp Dergisi* 2003;1:5–7.
9. Katı İ, Silay E, Tekin M, Tomak Y, Dilek İ. Reanimasyon Ünitemizdeki Erişkin Zehirlenme Olgularının İncelenmesi. *Van Tıp Derg* 2004;11:81–4.
10. Gündüz A, Kesen J, Topbaş M, Narcı H, Yandı M. İntihar amaçlı zehirlenme nedeniyle acil servise başvuran hastaların analizi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2004;3:234–42.
11. Yılmaz A, Kukul Güven FM, Korkmaz İ, Karabulut S. Acil Serviste Akut Zehirlenmelerin Retrospektif Analizi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak Derg* 2006;28:21–6
12. Henderson A, Wright M, Pond SM. Experience with 732 acute overdose patients admitted to an intensive care unit over six years. *Med J Aust* 1993;158:28-30.
13. Beskow J. Depression and suicide. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:3-8.
14. Bosch TM, van der Werf TS, Uges DR, Ligtenberg JJ, Fijen JW, Tulleken JE, et al. Antidepressant self-poisoning and ICU admissions in a university hospital in The Netherlands. *Pharm World Sci* 2000;22:92-5.
15. Deniz T, Kandış H, Saygun M, Büyükköçak Ü, Ülger H, Karakuş A. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Analizi. *Düzce Tıp Fak Derg* 2009;11:15–20
16. Linden CH, Burns MJ. Innesses due to poisons, drug overdose, and envenomation. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill Company 2001:2595–616.

# ALERJİK FUNGAL RİNOSİNÜZİTLER

## ALLERGIC FUNGAL RHINOSINUSITIS

Orhan GÖRGÜLÜ<sup>1</sup>, Süleyman ÖZDEMİR<sup>2</sup>, Osman Kürşat ARIKAN<sup>3</sup>

### ARAŞTIRMA

#### ÖZET

Alerjik fungal rinosinüzit(AFS), cerrahi tedavi gerektiren tüm rinosinüzitlerin %6-9'unu içeren benign noninvaziv sinüzit hastalığıdır. Son zamanlarda bu hastalık üzerine birçok çalışma yapılmıştır. AFS, fungal sinüzitlerin bir çeşidi olarak kabul edilir. Bu hastalık (AFS) immünolojik bir yönünün olması nedeniyle diğer fungal sinüzitlerden daha karmaşık yapıya sahiptir. Bu nedenle bu hastalığın tanısı ve tedavisi güç olmuştur. Kemik erozyonu ve proptozise neden olan orbital yayılım hastalığın karakteristiklerindedir. Fungal antijenlere karşı tip 1 hipersensitivite AFS'i diğer eozinofilik müsin kronik sinüzitlerinden ayırt etmeye yardımcı olur. Tip 1 hipersensitivite ve karakteristik bilgisayarlı tomografi bulguları hastalığın tanı koydurucu bulgularıdır. Medikal tedavisindeki gelişmeler için prospektif ve kontrollü çalışmalar gerekmektedir. Bu derlemede, literatüre eklenen son yayınlara göre hastalığın tanısı ve tedavisi tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Alerji, fungal sinüzit, patogeneze, tanı ve tedavi.

#### GİRİŞ

Alerjik fungal rinosinüzit(AFS), fungal sinüzitlerin en son tanımlanmış ancak en yaygın formudur. Hastalığın immünkompetan konakta genellikle dematiaceous

### RESEARCH

#### ABSTRACT

Allergic fungal sinusitis is a benign noninvasive sinus disease with an incidence of between 6 and 9 % of all rhinosinusitis requiring surgery. Recently, many studies have been carried out on this disease. Allergic fungal sinusitis is considered as a variety of fungal sinusitis. Because allergic fungal sinusitis has an immunologic aspect, it has a more complicated character than other fungal sinusitis. The proper diagnosis and treatment of allergic fungal rhinosinusitis remain controversial. We discuss recent additions to the literature regarding diagnosis and treatment of this condition. Type 1 hypersensitivity and characteristic computed tomographic findings may have predictive value for a final diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis. Bony erosion and orbital expansion giving rise to proptosis are prominent features of allergic fungal rhinosinusitis. Type 1 hypersensitivity to fungal antigens helps to distinguish allergic fungal rhinosinusitis from other forms of eosinophilic mucin chronic rhinosinusitis. Advances in medical treatment will require prospective and controlled trial.

**Key words:** Allergy, fungal sinusitis, pathogenesis, diagnosis and treatment

ailesi olmak üzere çevresel mantarların inhalasyonun neticesinde bunlara karşı alerjik reaksiyon olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır. Bu hastalık non-invaziv ve ekstramukozal olarak tarif edilebilir (1,2). Robson ve ark.'nın yaptığı çalışmada, önceden saprofit oldukları dü-

Geliş Tarihi/Received: 06/12/2010 Kabul Tarihi/Accepted: 13/01/2011

#### İletişim

Dr. Orhan GÖRGÜLÜ

Huzurevleri mah. Akgül 5 sitesi A blok Kat:8, No:15 Çukurova/ADANA

Telefon: +90 322 239 08 85 Fax: +90 322 225 29 86 E-mail: drorhangorgulu@yahoo.com

<sup>1</sup> Adana Numune Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği KBB Uzmanı

<sup>2</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniği KBB Uzmanı

<sup>3</sup> Adana Numune Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği Şefi, Doç. Dr.

şünülen Dematiaceous grubu mantarları, aspergillustan daha sık izole etmeleri üzerine hastalığın ismi, “alerjik fungal sinüzit” olarak değiştirilmiştir (3). 1994’te Bent ve Kuhn tarafından en yaygın kullanılan tanı kriterleri belirlenmiş olup bunlar; funguslara karşı tip1 hipersensivite, nazal polipozis, karakteristik radyolojik bulgular, sinüs dokusuna invazyon olmadan alerjik müsin varlığı, cerrahi ile uzaklaştırılan materyalde pozitif fungal boyamanın olması şeklinde sıralanabilir (4,5).

## PATOGENEZ

Hastalığın alerjik mi yoksa enfeksiyöz mü olup olmadığı konusu tartışmalı olup Manning ve Holman’ın bu konuyu aydınlatmak için yaptığı çalışmada kültürlerinde Bipolaris üremesi olan hastalar, AFS olmayan kontrol hastalarıyla karşılaştırılmış, hem in vivo hem de invitro, AFS’in etiolojisinde fungal antijenlere karşı alerjinin rol oynadığı vurgulanmıştır (6). Feger ve ark. nın AFS’li hastalarda serum ve müsinde eozinofilik katyonik protein (ECP) seviyelerini kontrol grubuna göre daha yüksek saptayan çalışması ile eozinofilik aktivasyon ilişkisi bir kez daha vurgulanmıştır (7). Manning ve ark.na göre ilk olarak inhale edilen havadan alınan fungus, atopik konak nazal mukusuna yapışıp doku ödemeine yol açan Coombs tip 1 (IgE aracılı) ve tip 3 (İmmunkompleks aracılı) alerjik reaksiyona yol açar. Bu doku ödemi septum deviasyonu, konka hipertrofisi gibi anatomik faktörlerle sinüs ostiumlarını tıkayarak sinüslerde staza neden olur. Bunun sonucu olarak mantarın daha iyi üreyebileceği ortam oluşur ve antijenik yük artarak sinüsleri dolduran alerjik müsin üretilerek süreç tamamlanır (6). Bu gibi çalışmalarla ortaya çıkan histolojik ve immunolojik verilerin değerlendirmesine göre, AFS enfeksiyöz fungal hastalıktan ziyade immunolojik aracılı bir hastalık olarak kendini göstermektedir.

## ETİYOLOJİ

AFS’li hastaların %37’sinde kültür negatiftir. Bunun sebebi uygun spesimenin alınamaması, eozinofil degranülasyonun toksik etkisi, kültür almada zorluklar, kontaminasyonun olmasıdır. En sık rastlanan ajanlar Dematiaceous ailesindedir ve bu aileden sıklık sırasına göre Bipolaris, Curvularia, Alternaria, Dreschlera, Exserohilum etiolojide yer alır Diğer sık rastlanan ajanlar Aspergillus, Fusarium, Rhizopus, Chrysosporiumdur. Bu mantarlar bitkilerde, toprakta, diğer artıklarda bulunurlar. Konak dokusunda ve kültürde hücre duvarı etrafında melanin pigmenti oluştururlar (8,9).

## TANI

AFS’li hastalar preoperatif olarak özellikleri değerlendirildiğinde homojen bir populasyon teşkil ederler (10). Hastalıktan şüphelenildiğinde, patolojik muköz membranları, sekresyonları, sinüslerdeki debrisi alerjik müsin ve hif açısından incelemelidir. Hastalığın tanısını koymada en önemli bulgu alerjik müsinin varlığıdır. Bu yapışkan, koyu kıvamlı, yeşil-kahverengili, ıslak kil kıvamında bir materyaldir. Hematoksilin-Eozin (HE) ile boyandığında, tabakalar oluşturan eozinofil ve bazofiller, Charcot-Leiden kristalleri görülür. Müsin içinde dağılmış, yoğun olmayan fungal elemanlar izlenir. HE ile boyanmış preparatlarda görülebilirken daha rahat ayırt edebilmek için Gomori-Methenamin Silver boyası kullanılabilir (11). Ayrıca bir melanin boyası olan Fontana-Masson boyası Dematiaceous funguslarının görülmesinde kullanılır. Kesinlikle mukoza veya daha derin dokulara invazyon yoktur. Granülatöz inflamasyon izlenmez (8).

AFS prevalansı %3.7-7 arasında değişmektedir (1,12). Şayet pozitif fungal kültür ve hif kullanılmadan sadece alerjik müsin kriter olarak alınırsa prevalans %17.1’e yükselir (12). Retrospektif çalışmalarda kronik sinüzit olarak takip edilen hastaların %5-10’unun AFS olduğu düşünülmektedir (1). AFS tanı kriterleri genişletilmiş şekliyle aşağıdaki Tablo 1’de sunulmuştur:

**Tablo 1- AFS Tanı Kriterleri**

- 1- Periferik eozinofili
- 2- Fungal antijenlere karşı erken deri reaksiyonu, aspergillus deri testine pozitif cevap
- 3- Fungal antijenlere karşı serum IgG antikorları varlığı
- 4- Total IgE miktarında artma
- 5- Nazal polipler ve mukozanın aşırı ödemi nedeniyle burun tıkanıklığı
- 6- CT’de kitle içinde Ca, Mg, Mn birikmesi nedeniyle radyodens alanların görülmesi
- 7- MRI’da T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal yönünden zayıf bölge ve çevresindeki mukozal hipertrofi
- 8- Kültürde mantar üretilmesi (mantarın üreyebilmesi için ilk 60 dakika içinde ekim yapılmalıdır)
- 9- Patolojik incelemede mantar hifleri ile beraber alerjik müsinin görülmesi.\*

\* Görülmemesi AFS olmadığını göstermez. Ancak mantar hifleri invaziv olmayan fungal sinüzite göre çok daha azdır. Tanı koymak için kültürde mantarı üretmek veya yukarıda sayılan kriterlerin hepsini saptamak şart değildir.

### Klinik Özellikler

Klinik olarak hastaların büyük bir kısmı adolesan veya genç erişkinlerdir (13). E:K oranı yaklaşık 1:1'dir. Kronik sinüzit nedeniyle birçok kez farklı ve uzun süreli antibiyotik kullanma, multipl cerrahi girişimlere maruz kalma öyküsü vardır ve immunokompetandırlar. Sıklıkla sinonazal polipozis (%97), astım (%50), atopi (%40), fungusla karşı pozitif deri testi (%50), total IgE yüksekliği (%45), fungusla spesifik IgE yüksekliği (%30) ve fungal antijene karşı serum antikor (%40) birlikteliği rapor edilmiştir (14,15). Hastaların yakınmaları postnazal akıntı, nazal obstrüksiyon, yüzde dolgunluk hissi ve ağrı, görme şikayetleri(diplopi, bulanık görme, nadiren körlük), kahverengi-koyu kıvamlı mukus salgısı olabileceği gibi proptozis, kranial sinir parezi-paralizileri, hiperlakrimasyon, yüzde şişlik asimetri olabilir (1).

### Fizik Muayene

Hastaların hepsine endoskopik endonazal muayene yapılmalıdır. Muayenede hastaların %97'sinin nazal polipli olduğu görülür. Genellikle çocuk hastalarda görme semptomları olmadan periorbital, perinazal kitle şeklinde malignensi ile karışabilecek yaygınlıkla bir tablo olabilir (13). Endoskopi esnasında mukozanın durumu önceki müdahalelere göre değişir. Kalın, griden kahverengine değişen renklerde nazal krutlar görülebilir. Konkalar kırmızı, ödematöz ve lateral nazal duvar medialize olmuş olabilir (1).

AFS'li hastayı değerlendirirken kronik bakteriyel rinosinüzit, invaziv ve noninvaziv diğer fungal rinosinüzitler, mukosilyer transport anormallikleri, anatomik varyasyonlar, Wegener granülatozu gibi inflamatuvar hastalıklar, nazal polipozis ve malignensilerden ayrıntı tanıyı yapmak gerekir.

### Laboratuvar değerlendirmesi

AFS şikayet ve semptomları olan hastalar total immunoglobulin E seviyesi sıklıkla 1000 U/ml (N: 50 U/ml)'den yüksektir (%77). Hastaların %60'ında eozinofili görünür. Ayrıca sinüs içeriğinden kültürü yapılmış organizmanın spesifik IgE ve serum presipitanları test sonucu %100'e yakın pozitifdir (10,16).

### Radyolojik değerlendirme

Tanıda önemli olan başka bir yöntem ise görüntülenme teknikleridir. Stammberger, fungal sinüzitli hastaların %46'sında direkt grafilerinde adeta yabancı cisim gibi metal dansitesinde lekelenmelerden söz etmiş ve bunları fungal kitlenin ortasındaki kalsiyum fosfat, kalsiyum sitrat tuzlarına bağlamıştır (17).

AFS'li hastada paranazal sinüs CT'de unilateral pre-dominans gösteren multisinüs tutulumu, ilgili sinüste

yumuşak doku dansitesi; santralde yüksek sinyal (cerrahi olarak bu bölgede müsin saptanır) vardır. Ayrıca serpiginöz heterojen dansiteler, sinüste genişleme, yer yer skleroz, orbital veya intrakranial yayılım, sıklıkla kemik erozyonu ve remodelling izlenir. Bazı hastalarda yıldızlı gök paterni varken bazılarında daha homojen, bu kadar sinyal vermeyen buzlu cam görüntüsü mevcuttur. Bir çalışmada AFS'li hastaların %20-25'inde kemik erozyonu saptanmıştır (18).

MRI'da T1 kesitlerde ilgili sinüs santralde intermediate-hipointensite izlenirken periferde inflame mukozaya bağlı olarak sinyal şiddeti artar. T1'de izlenen periferik hiperintens bölgeler T2'de daha belirgindir (19). CT'de hiperdens, MRI'da sinyal kaybı olan bölgeler alerjik müsinine işaret ederler. Bu müsindeki protein içeriğindeki artış, su miktarındaki azalma ve magnezyum, manganez, demir gibi paramagnetik materyallerdeki artışa bağlanmıştır. Alerjik müsinin bu yapısal özelliği MRI ile tam tersi bulgu veren bakteriyel sinüzitten ayrılmasını kolaylaştırmaktadır. Bakteriyel sinüzitte mukozada yaygın ödeme ve sulu sekresyona bağlı T2'de yüksek sinyal intensitesi izlenir (20,21).

## TEDAVİ

### Medikal tedavi:

Hastalığın oluşumuna katkıda bulunan faktörlerin kontrol altına alınması, antijenden kaçınma uzun dönem tedavide önem taşır. Medikal tedavi olarak antijen yükünü azaltan tedavilerden nazal SF irrigasyonu, nazal antifungal yıkama kullanılır. Ayrıca antifungal ajanların, kortikosteroidlerin, antihistaminiklerin ve immunoterapinin kombine kullanımınıyla uzun dönem rekürrens önenebilir.

AFS'in uzun dönem tedavisinde kortikosteroidlerin potent antiinflamatuvar ve immunmodulator etkileri rekürrens kontrolünde önem taşımaktadır. Bir grup araştırmacı sistemik steroidi hemen başlarken, diğerleri bu tedaviyi ancak rekürren vakalarda önermektedir. Bent ve ark. sistemik kortikosteroid kullanılmayan hastalarında yaygın rekürrens gördüklerini vurgulamışlardır (5). Schubert ve Goetz sistemik steroidlerin postoperatif hastalardaki rolünü çalışmışlar ve neticede revizyon sinüs cerrahisi için gerekli süreyi önemli derecede uzattığını saptamışlardır (16). Ama steroidin optimal doz rejimi, tedavinin süresi hala açık değildir. Bazı araştırmacılara göre 2 hafta süresince günlük steroid kullanımı sonrası güneşli kullanıma geçilir. Ardından doz azaltılarak şikayetlerin olmadığı minimum dozda bir süre idame verildikten sonra topikal nazal steroide geçilir. Allphin'in önerisi ise, rekürren vakalarda sistemik ve topikal steroidin birlikte kullanılmasıdır (12). Preoperatif steroid

kullanımı ile ilgili bir makalede hastalara 2 hafta süreyle 60 mg Prednol-L verilmiş; polipleri küçülünce daha kolay bir cerrahi uygulanmıştır (22). Topikal kortikosteroid kullanımı ise AFS'li hastalarda postoperatif olarak standart tedavi olarak kabul edilir. Fakat cerrahi öncesi kullanımın yararı nazal pasajın kapalı olmasından dolayı çok sınırlıdır (22). Ayrıca postobstruktif bakteriyel sinüzitin sıklığından dolayı preoperatif antibiyotik kullanımı önerilmektedir.

### İmmunoterapi

Cerrahi ile fungal antijen yükünün azaltılmasını takiben kullanılan immunoterapinin yarar sağladığı saptanmıştır (23,24). AFS tedavisinde fungal immunoterapinin güvenilirliğini artırmak için, sensitif hastalarda, yeterli cerrahi sonrası fungal ve fungal olmayan antijenlerle hastaların cevapları incelenmiş. İlk yıl klinik tablo kötüleşmemiş ve hastalar sistemik steroid ihtiyacı göstermemiş ve hatta hastaların bir kısmı topikal steroidi de bırakabilmişler. Rejime uyan hastalar arasında rekürrensi azalmış ve takibin ikinci ve üçüncü yıllarında da benzer sonuçlar görülmüştür (23,25). Yine başka bir retrospektif bir araştırmada aynı cerrahi ve medikal tedaviyi alıp bir grubun immunoterapi alıp diğerlerin almadığı iki grup hasta karşılaştırılmıştır. İmmunoterapi alan grubun hem hayat kalitesi hem de endoskopik muayenedeki mukosa ödemi açısından diğer gruba göre daha iyi durumda olduğu görülmüştür (26). İmmunoterapide tedavi 3-5 yıl kadar devam eder. Fungal antijenlerden *helminthosporium*, *alterneria*, *stempyllum*, *curvularia*, *aspergillus*, *epicoccus*, *fusarium*, *mucor*, *pullularia*, *cladosporium* ve *penicillium* antijenleri tanı ve tedavide kullanılır (27).

### Antifungal Ajanlar

Sistemik antifungal tedavinin AFS'te kullanımı tartışmalıdır. Çünkü mikroorganizmalar doku içerisinde değil, mukusta yer almaktadırlar ve mevcut sistemik antifungallerin mukusa salgılanma özelliği yoktur. Ferguson antifungal ilaçları pahalı, sınırlı kullanım tecrübesi ve ilaçların yan etkileri göz önüne alındığında noninvasiv fungal hastalıkta kullanışsız bulmuştur (22). Topikal antifungal solusyonlarla lavaj postoperatif rekürrens kontrolünde yararlı etki taşırken bu tedavi şekli üzerine halen çalışmalar devam etmektedir. Bent ve Kuhn'un yaptığı *in vitro* hassasiyet testleriyle minimal inhibitör konsantrasyona topikal kullanımla ulaşılabilirdiği gösterilmiştir (28). Ponikau da topikal antifungal tedaviyi desteklemektedir (29).

### Cerrahi Tedavi

AFS'in başlıca tedavisi cerrahi olarak fungal alerjik müninin temizlenmesi ve etkilenen sinüslerin marsupializasyonudur. Operasyonun amacı normal nazal anatomi

ve dokuyu koruyarak patolojik sekresyonu, debrisleri, hastalıklı dokuları uzaklaştırmaktır. Sistemik antifungal-lerin kullanımı artık yerini immunoterapiye ve doku korumasını da esas alan cerrahiye bırakmıştır. Prosedürün tipi hastaya, hastalığa, cerrahın tercihinine göre değişebilir. Endoskopik sinüs cerrahisi, konvansiyonel endonazal operasyonlar, Caldwell-Luc yaklaşımı veya eksternal etmoidektomi operasyon seçeneği olarak düşünülebilir. Osteomeatal komplekse yönelik sınırlı operasyonlar AFS tedavisi için yeterli değildir. Antrostomi, sinüsün tamamının muayene edilebileceği ve tüm patolojik dokuları uzaklaştırılabileceği kadar yeterli büyüklükte olmalıdır. AFS'li hastalar sıklıkla önceden operasyon geçirmiş ve cerrahi landmarklerin olmadığı hastalardır. Orbitaya, optik sinire, karotid artere, kribriiform plate'e zarar vermemek için dikkatli çalışılmalıdır (30,31). Postoperatif bakımda nazal serum fizyolojik irrigasyonu yapılmalıdır. Takip ilk hafta günde bir, sonraki 3 hafta haftada 2 kez, 3 ila 6 ay boyunca da ayda bir yapılmalıdır. Preoperatif başlanan sistemik kortikosteroid tedavisine postoperatif devam edilir. Marple ve ark.nın önerisine göre preoperatif 10-14 gün yukarıda belirtilen dozda başlanan kortikosteroid postoperatif 3-4 hafta kullanılır ve sonraki 10-14 gün içinde azaltılarak kesilir. Eğer sinüzit ve burun tıkanıklığı başlarsa endoskopik muayene yapıp BT çektilmelidir (30).

### KAYNAKLAR

1. Cody DT, Neel HB, Ferreiro JA, Roberts GD. Allergic fungal sinusitis: the Mayo Clinic experience. *Laryngoscope* 1994;104:1074-9.
2. Bartynski JM et al. Allergic Fungal Sinusitis Secondary to Dematiaceous Clinvulana Lunata and Alternaria. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1990;103:32-9.
3. Robson JM, Hogan PG, Benn RA. Allergic fungal sinusitis presenting as a paranasal sinus tumour. *Aust N Z J Med* 1989;19:351-3.
4. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:580-8.
5. Bent JP, Kuhn FA. Allergic fungal sinusitis/polypoidosis. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:259-68.
6. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1998;108:1485-96.
7. Feger TA, Rupp NT, Kuhn FA. Local and systemic eosinophil activation in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:221-5.



8. Manning SC, Schaefer SD, Close LG. Culture positive allergic fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1991;117:174-8.
9. Shugar MA, Montgomery WW, Hyslop NE. *Alternaria* sinusitis, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:251-3.
10. Manning SC, Mabry RL, Schaefer SD. Evidence of IgE-mediated hypersensitivity in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1993;103:717-21.
11. Washburn RG, Kennedy DW, Begley MG. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. *Medicine* 1988;67:231-47.
12. Allphin AL, Strauss M, Abdul-Karim FW. Allergic fungal sinusitis: problems in diagnosis and treatment. *Laryngoscope* 1991;101:815-20.
13. Manning SC, Vuitch F, Weinberg AG. Allergic aspergillosis: a newly recognized form of sinusitis in the pediatric population. *Laryngoscope* 1989;99(7 Pt 1):681-5.
14. Marple BF, Newcomer M, Schwade N, Mabry R. Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: a 4- to 10- year follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:361-6.
15. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope* 2001;111:1006-19.
16. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. II. Treatment and follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:395-402.
17. Stammberger H, Jakse R, Beafort F. Aspergillosis of paranasal sinuses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:251-66.
18. Handley GH, et al. Bone erosion in allergic fungal sinusitis, *Am J Rhinol* 1990;4:149-57.
19. Som PM, Curtin HD. Chronic inflammatory sinonasal diseases including fungal infections. The role of imaging. *Radiol Clin North Am* 1993;31:33-44.
20. Zinreich SJ, Kennedy DW, Malat J. Fungal sinusitis: diagnosis with CT and MRI imaging, *Radiology* 1988;169:439-44.
21. Manning SC, Merkel M, Kriesel K. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:170-6.
22. Ferguson BJ. What role do systemic corticosteroids, immunotherapy, and antifungal drugs play in the therapy of allergic fungal rhinosinusitis? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:1174-8.
23. Mabry RL, Manning SC, Mabry CS. Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:31-55.
24. Marple BF, Mabry RL. Allergic fungal sinusitis: learning from our failures. *Am J Rhinol* 2000;14:223-6.
25. Mabry RL, Mabry CS. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: the second year. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:367-71.
26. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL. Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. *Laryngoscope* 1998; 108(11 Pt 1):1623-7.
27. Mabry RL, Marple BF, Folker RJ. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:648-51.
28. Bent JP, Kuhn FA. Antifungal activity against allergic fungal sinusitis organisms. *Laryngoscope* 1996;106:1331-4.
29. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-84.
30. Marple BF. Allergic Fungal Sinusitis: Surgical Therapy. *Otolaryngic Clinics of North America* 2000;58:34-41.
31. Mirante JP, Krouse JH, Munier MA. The role of powered instrumentation in the surgical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ear Nose Throat J* 1998;77:678-80.