

KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / *Published by*

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University
Owner and Responsible Manager**

Prof.Dr. Adem ASLAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekan V.
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof.Dr. Ümit DÜNDAR

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Doç.Dr. Saliha Handan YILDIZ
Doç.Dr.Mustafa KÖROĞLU

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN
Doç. Dr. İbrahim KELEŞ
Doç. Dr. Mükrem UYSAL
Doç. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN
Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN
Dr. Öğr. Üyesi Selvihan BEYSEL
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ali TUNCER

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Dr. Öğr. Üyesi Hilal YEŞİL
Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN TERZİ
Dr. Öğr. Üyesi Murat KORKMAZ
Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇİLEKAR

Cilt/Volume :20

Sayı/Number :2

Nisan / April 2019

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof.Dr. Ümit DÜNDAR
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dörtyol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@aku.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.aku.edu.tr/>

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt/Volume 20 Sayı/ Number 2 Nisan /April 2019

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

- Sağlık Alanında Kamu Kurumlarının Sosyal Medya Kullanımına Bir Örnek: Sağlık Bakanlığı 2017 Yılı Tiwetter Hesabının İncelenmesi
Yiğit ŞENOL, Kadriye AVCI.....**52-57**

- Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Organ veya Doku Nakli ve Organ Bağışısı Hakkında Bilgi Tutum ve Davranışları
Ahmet DUMANLI, Ömer Faruk AK, Reyyan Sümevra GÜLENER, Furkan HORZUM,
Buse Nur ÇAKAR, Atakan ATAKLI, Ömer Abdülaziz BİLGEÇ, Gürhan ÖZ.....**58-62**

- The Association Between Fragmented Qrs On Electrocardiography And Blood Pressure Pattern In Patients With Hypertension
Fragmented Qrs And Blood Pressure Pattern
Hasan KADI, Eyüp AVCI.....**63-68**

- Spinal Anestezi Eşliğinde Transüretal Prostat Rezeksiyonu Uygulanan Hastaların İntraoperatif Hemodinamik Parametrelerinin ve EKG'deki QT Değişikliklerinin Preoperatif Değerler İle Karşılaştırılması
Onur AVCI, Cafer SARPDAĞ, Kenan KAYGUSUZ, Ahmet Cemil İŞBİR, İclal ÖZDEMİR KOL, Sinan GÜRSOY.....**69-76**

- Manisa Merkez ve Soma İlçesi 2017 yılı Hava Kalitesi Verilerinin Değerlendirilmesi
Muammer YILMAZ.....**77-82**

- Factors Affecting Mortality And Morbidity In Patients With Bronchiectasis
Berna AKINCI ÖZYÜREK, Şerife S.BOZBAŞ, Eylül B. YILMAZ, Gaye ULUBAY; Şule AKÇAY, Fusun E.EYÜBOĞLU.....**83-90**

- Tip 1 Diyabetes Mellitus Oluşturulan Sıçanların Beyninde Leptin Miktarı Azalmaktadır
Erhan ŞAHİN, Öykü ÖZCAN, Ezgi BEKTUR, Cengiz BAYÇU, Ümide ÖZKAY DEMİR, Özgür Devrim CAN, Varol ŞAHİNTÜRK**91-97**

- Güncel Bir Adipokin: Chemerin
Menşure Nur ÇELİK, Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT**98-104**

SAĞLIK ALANINDA KAMU KURUMLARININ SOSYAL MEDYA KULLANIMINA BİR ÖRNEK: SAĞLIK BAKANLIĞI 2017 YILI TWİTTER HESABININ İNCELENMESİ

AN EXAMPLE OF SOCIAL MEDIA USE OF PUBLIC INSTITUTIONS IN THE FIELD OF HEALTH:
MINISTRY OF HEALTH EXAMINATION OF TWITTER ACCOUNT IN 2017

Yiğit ŞENOL, Kadriye AVCI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Günümüzde sosyal medya sağlık iletişimi ve sağlığı geliştirme alanında fırsatlar sunmaktadır. Sosyal medya halkın sağlığını geliştirmek için sağlık kurumları tarafından da kullanılmaktadır. Sosyal medyayı kullanan kurumlardan biride Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'dır. Bu çalışma 2017 yılı içerisinde T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Twitter'dan göndermiş olduğu tweetlerin içeriklerini, incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tanımlayıcı tipteki bu araştırmada 01.01.2017-31.12.2017 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı resmi Twiter hesabı @SaglikBakanligi'nde paylaşılmış olan orijinal tweetler incelenmiştir. Tweetler içeriklerine göre gruplara ayrılmıştır. Retweet, beğeni ve yorum sayıları kaydedilmiştir. Yorum, retweet ve beğeni sayıları ortalama, ortanca, standart sapma, en büyük ve en küçük olarak belirtilmiştir. Tweet konuları yüzde ve frekans olarak sunulmuştur.

BULGULAR: 2017 yılı içerisinde 571 orijinal tweet gönderildiği görülmüştür. Sağlık konuları ile ilişkili toplamda 393 (%68.33) tweet gönderilmiş iken sağlık dışı konular ile ilgili 178 (%31.17) tweet gönderilmiştir. Sağlık konuları ile en sık tweet sağlıklı beslenme ve beslenme önerileri, fiziksel aktivitenin önemi ve faydaları konularında gönderilmiştir.

SONUÇ: T.C. Sağlık bakanlığı da çeşitli sosyal medya platformları (Twiter, Instagram Facebook, Youtube) üzerinden sağlık mesajları vermekte ve sosyal medyadan faydalanmaktadır. Doğru bilgi kaynağı olarak sağlık konularında bilgilendirme yaparak sağlık iletişim yönünden önemli bir hizmet sunmaktadır. Fakat bu sağlık bilgilerinin sağlığı geliştirme yönünde ne kadar etkili olduğuna dair ileri araştırmalar yapılması uygun olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Sağlığın geliştirilmesi, sosyal medya, sağlık iletişimi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Nowadays, social media offers opportunities in health communication and health promotion. Social media is also used by health institutions to improve the health of the people. One of the institutions that use social media is Republic of Turkey, Ministry of Health. This study was intended to examine the contents of the tweets that the Ministry of Health sent on Twitter in 2017.

MATERIAL AND METHODS: In this descriptive study, original tweets which shared from Republic of Turkey Ministry of Health official Twiter account @SaglikBakanligi between January 2017 and January 2018 were examined. Tweets were divided into groups according to their contents. Retweet, likes and comments were recorded. Number of comments, retweets, and likes were given as mean, median, standard deviation, maximum and minimum. Tweet topics were presented in percent and frequency.

RESULTS: Five hundred and seventy one original tweets were sent in 2017. A total of 393 (%68.33) tweets were sent in relation to health issues while 178 (%31.17) tweets about non-health issues were sent. The most common tweets with health topics were health nutrition and nutritional recommendations, the importance of physical activity and benefits.

CONCLUSIONS: The Ministry of Health gives health messages through various social media platforms (Twiter, Instagram Facebook, Yotube) and benefits from social media. It provides an important service for health communication by informing health issues as the right information source. However, it would be appropriate to carry out further research into how effective these health information are in improving health.

KEYWORDS: Health promotion, social media, health communication

GİRİŞ

Son yıllarda internet ve sosyal medya kullanımı giderek artmaktadır. Dünyada 3.77 milyar internet ve 2.78 milyar aktif sosyal medya kullanıcısı bulunmaktadır. Yani tüm dünyada 2 kişiden 1 internet kullanmakta ve 3 kişiden 1'i sosyal medya kullanmaktadır (1). Türkiye İstatistik Kurumu (2) Türkiye'de 2017 yılında hanelerin % 80.7'sinde internet olduğunu, nüfusun % 66.8'inin internet kullandığını; internet kullananların %83.7'sinin sosyal medyayı kullandığını belirtmektedir.

Türkiye 48 milyon (% 60) sosyal medya kullanıcısı ile dünyada 12. sıradadır (1). Sosyal medya, Web 2.0 uygulamasının gelişmesi sonrası tek yönlü iletişimden çok yönlü iletişime geçişi ifade etmektedir. Web 2.0 uygulamaları ile kişiler sadece bilgiyi alan konumundan çıkarak aynı zamanda paylaşılan konumuna geçmişlerdir. Böylece sosyal medya kullanıcıları kendi bilgilerini, fikirlerini, mesajlarını ve çeşitli içeriklerini büyük topluluklarla paylaşır duruma gelmiştir (3). Ayrıca başkalarının paylaşımlarını çevirim içi eleştirip, fikir alışverişinde bulunabilmektedirler (4). Sosyal medya 5 grupta sınıflandırılabilir: 1) Ortak projeler (örneğin; Wikipedia), 2) Bloglar veya mikrobloglar (örneğin; Blogger, Twitter), 3) İçerik toplulukları (örneğin; YouTube), 4) Sosyal ağ siteleri (örneğin; Facebook), 5) Sanal oyun ya da sosyal dünyalar (örneğin; HumanSim) (3).

Toplumun büyük kesimleri tarafından kullanılan internet ve sosyal medya sağlık iletişimi için önemli bir fırsat yaratmaktadır. Sağlık iletişimi "sağlıkla ilgili bilgileri bireyleri, toplulukları, politika oluşturucuları ve hatta sağlık uzmanlarını etkilemek, ilgilerini çekmek ve desteklemek amacıyla, sonuçta sağlığın geliştirilmesi için gerekli olan politika, davranış ve uygulamaları kazandırmayı amaçlayan sanattır" şeklinde tanımlanabilir (5, 6). Son 10 yılda internette ve sosyal medyada meydana gelen değişim sağlık iletişimi üzerinde de etkili olmaktadır. Sosyal medya sağlık iletişimi alanında yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sosyal medya hastalar için hastalık hakkında bilgi toplama, hastalık deneyimlerini paylaşma ve benzer hastalığı olanlar arasında sosyal destek ortamı oluşturma gibi görevleri üstlenmektedir (7). Sosyal medya kullanıcıları, sağlık profesyonellerinin bilgi ve birikimlerine çok kısa sürede ulaşabilmekte,

sorularını çevirim içi olarak sağlık profesyonellerine yöneltip doğru ve güvenilir bilgi edinebilmekte ve sağlık hakkında bakış açılarını değiştirebilmektedirler (8). Böylelikle sosyal medya kullanıcıları, sağlık iletişiminin temel amacı olan sağlıklarını geliştirme yönünde önemli adımlar atmış olmaktadır.

Sağlığı geliştirmenin "insanların sağlıklarını ve belirleyicilerini kontrol etmesini sağlayarak sağlıklarını iyileştirme süreci" olarak kısaca tanımlanabilir (9). Stratejik, zamanında ve etkili sağlık iletişimi, ortaya çıkan hastalıkların kontrolü ve önlenmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve sağlığı korumayı sağlayarak, sağlığı geliştirme adına büyük fırsatlar sağlar (5). Sağlık iletişimi, sağlık bakım kalitesini ve güvenliğini sağlanması, sağlık hizmetlerinin sunum verimliliğinin artırılması, halk sağlığı bilgi alt yapısının geliştirilmesi, klinik karara verme ve sağlık becerilerini geliştirilmesi gibi gelişimler sağlayarak kişilerin sağlıkları ve sağlık belirleyicilerini kontrol altına almalarını ve sağlıklarını geliştirebilmelerini sağlar (30).

Sosyal medya halk sağlığı ile ilgilenen kamu kurumları tarafından sağlığı geliştirmek için kullanılmaktadır. Kısıtlı kaynaklar ile sağlık hizmeti vermekte olan sağlık organizasyonları maliyet-etkin ve güçlü iletişim aracı olan sosyal medya imkânlarından faydalanmaktadır (10). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TC Sağlık Bakanlığı) da mesajlarını ulaştırmada sosyal medyadan faydalanmaktadır. Bu çalışmada, T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2017 yılı içerisinde Twitter'dan atılan tweetlerin içeriklerini, yorum, retweet ve beğenilme sayılarını incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki bu çalışmada 01.01.2017-31.12.2017 tarihleri arasında TC Sağlık Bakanlığı resmi Twitter hesabı @SaglikBakanligi'nde paylaşılmış olan orijinal tweetler incelenmiştir. Çalışmaya retweet ve cevap niteliği taşıyan tweetler dahil edilmemiştir. Tweetler list halinde kopyalanmış olup retweet sayısı, yorum sayısı ve beğenilme sayısı kaydedilmiştir. Tweetlere görsel, fotoğraf veya video eşlik edip etmediği kaydedilmiştir. Tweetler konularına acil sağlık hizmetleri, akılcı antibiyotik ve ilaç kullanımı,

sağlıklı beslenme ve beslenme önerileri, çocuk sağlığı, ağız ve diş sağlığı, fiziksel aktivitenin önemi ve faydaları, göz sağlığı, hastalıklar hakkında bilgilendirme, hijyen ve sanitasyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları, kanser ve erken teşhis, kazaların önlenmesi, organ ve kan bağıışı, sağlıklı yaşam önerileri, sigara bağıımlılığı ve zararları, uyuşturucu madde bağıımlılığı, yaşlı sağlığı, bakan ve bakanlık faaliyet ve haberleri, önemli gün, kutlama ve taziye mesajları olmak üzere 20 gruba ayrılmıştır. Yorum, retweet ve beğeni sayıları ortalama, standart sapma, en büyük ve en küçük; tweet konuları ve tweetlere eşlik eden görsel, fotoğraf ve video sayıları yüzde ve frekans olarak sunulmuştur.

BULGULAR

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın kullandığı resmi twitter hesabı Nisan 2012 tarihinde açılmış olup açıldığı günden Ocak 2018'e kadar 13.693 tweet paylaşmıştır. İlgili hesap toplamda 350.019 takipçi sayısına ulaşmıştır.

2017 yılı içerisinde 571 orijinal tweet paylaşıldığı görülmektedir (**Tablo 1**). Tweetler konularına göre incelendiğinde sağlık konuları ile ilgili tweetler içerisinde en çok 62 tweet (% 10.86) ile sağlıklı beslenme ve beslenme önerileri olduğu, 59 (% 10.33) tweet ile ikinci sırada ise fiziksel aktivitenin önemi ve faydaları yer aldığı görülmektedir. Birer (% 0.18) tweet atılan uyuşturucu madde bağıımlılığı ve çevre sağlığı en az tweet atılan konulardır.

Tablo 1: Sağlık Bakanlığı 2017 Yılı Tweetlerinin Konulara Göre Dağılım Tablosu

Tweet konuları	N	%
Sağlık konuları ile ilişkili tweetler		
Sağlıklı beslenme ve beslenme önerileri	62	10,86
Fiziksel aktivitenin önemi ve faydaları	59	10,33
Sağlıklı yaşam önerileri	51	8,93
Hastalıklar hakkında bilgi	35	6,13
Akılci antibiyotik ve ilaç kullanımı	31	5,43
Çocuk sağlığı	30	5,25
Ağız ve diş sağlığı	19	3,33
Hijyen ve sanitasyon	17	2,98
Kanser ve erken teşhis	17	2,98
Kazaların önlenmesi	15	2,63
Kardiyovasküler sistem hastalıkları	15	2,63
Acil sağlık hizmetleri	13	2,28
Göz sağlığı	10	1,75
Sigara bağıımlılığı ve zararları	9	1,58
Yaşlı sağlığı	4	0,70
Organ ve kan bağıışı	4	0,70
Uyuşturucu madde bağıımlılığı	1	0,18
Çevre sağlığı	1	0,18
Sağlık dışı konular ile ilgili tweetler		
Bakan ve bakanlık faaliyeti	108	18,91
Önemli gün, kutlama ve taziye mesajları	70	12,26
Toplam	571	100,00

Sağlık konuları ile ilgili toplamda 393 (% 68.33) tweet paylaşılmış iken sağlık dışı konular ile ilgili 178 (% 31.17) tweet gönderilmiştir. Tweetler ortalama 14.46 (± 25.28) yorum, 315.91 (± 200.83) retweet ve 314.65 (± 280.60) beğeni almıştır (**Tablo 2**).

Tablo 2: Sağlık Bakanlığı 2017 Yılı Tweetlerinin Yorum, Retweet ve Beğenilme Sayıları Tablosu

	N	Ortalama	Ortanca	Standart Sapma	En Küçük	En Büyük
Yorum	571,00	14,46	8,00	25,28	0,00	207,00
Retweet	571,00	315,91	257,00	200,83	15,00	2323,00
Beğenilme	571,00	314,65	276,00	280,60	65,00	5278,00

En çok yorum alan tweet "Fazla kilolarınızdan kurtulmak için bitkisel ilaçlar yerine aile hekiminize başvurun, sağlıklı şekilde kilo verin" olarak bulunmuştur (**Resim 1**).

Resim 1: Sağlık Bakanlığı 2017 Yılı Tweetleri İçinde En Çok Yorum Yapılan Tweet



En çok retweet ve beğeni alan tweet "Siz de yakınlarınızı sağlık için #HerGün10BinAdım atmaya davet edin" olduğu görülmüştür (**Resim 2**).

Tweetlerin 354'üne fotoğraf, 154'üne eğitici görsel, 58'ine video eşlik ettiği görülmüştür. 45 tweete ise herhangi bir görsel eklenmediği bulunmuştur.

Resim 2: : Sağlık Bakanlığı 2017 Yılı Tweetleri İçinde En Çok Beğeni Alan ve Retweet Edilen Tweet



TARTIŞMA

Sosyal medya, son yıllarda sağlıkla ilgili bilgilerin paylaşıldığı önemli bir platform haline gelmiştir. Sağlıkta sosyal medyayı hem bireyler, hem sağlık profesyonelleri, hem de sağlık alanındaki özel ve kamu kurumları kullanmaktadır. Bu platformlardaki en önemli sorun paylaşılan bilgilerin güvenilirliğidir. Thoma sosyal medyayı neştere benzetmiş kullanım şekline göre şifa aracı ya da zarar veren bir silah olabileceğini vurgulamıştır (11). Bunun yanı sıra çevrimiçi sağlık bilgisi arayanların, bilgi kaynağına güven durumlarının gelecekte yapacakları aramaları etkileyeceği gösterilmiştir (8). Bu nedenle, kamu kurumlarının sosyal medya hesapları güvenilir bilginin yayıldığı kaynaklar olarak, bu alanda önemli bir hizmet vermektedir.

Bireyler özellikle ciddi sağlık sorunlarında ve salgın gibi acil durumlara karşılaştıklarında çevrim içi arama kaynağı olarak öncelikle resmi kurumların sosyal medya hesaplarını tercih etmektedir (12). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı sosyal medyayı aktif kullanan resmi kurumlardan biridir ve 2017 yılında göndermiş olduğu 571 orijinal tweetle sağlık bilgisi yayılmasına aracılık etmiştir. Ülkemizde olduğu gibi İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya gibi gelişmiş ülkelerin sağlık bakanlıkları da sosyal medyayı kullanmaktadır (13,14,15). Bunun yanında Amerikan Kalp Derneği, Amerikan Diyabet Derneği, Amerikan Kanser Derneği gibi

sağlık organizasyonları tarafından da sosyal medya sıkça kullanılmaktadır (10).

T.C. Sağlık Bakanlığı 2017 yılının içerisinde gönderdiği tweetlerin %68.33'ü sağlık konuları ile ilişkilidir. Göndermiş olduğu sağlık mesajı içeren tweetler incelendiğinde ilk iki sırayı; sağlıklı beslenme ve beslenme önerileri ve fiziksel aktivitenin önemi ve faydaları almaktadır. Günümüzde sık görülen kronik hastalıklar sağlıksız yaşam davranışlarından kaynaklanmaktadır. Laranjo ve arkadaşların (16) yapmış oldukları meta-analizde sosyal medya üzerinden yapılan müdahalelerin sağlık davranış değişikliği sağladığını yönünde pozitif bulgulara ulaştıklarını belirtmişlerdir. Sosyal medyanın fiziksel aktivitenin artırılması (17, 18, 19), sağlıklı beslenmenin sağlanması (19, 20) gibi sağlıklı yaşam davranışı kazanılmasında etkili olduğu görülmüştür. Bireylerin sağlıklı yaşam davranışlarını kazanmaları pek çok hastalığın birincil korunmasında etkili olmaktadır. Örneğin dengeli beslenme ve fiziksel egzersiz alışkanlığının kazanılması obezite ve diyabet mellitusun önlenmesi ile kardiyovasküler sistem hastalıklarından birincil korunmasında çok etkilidir. Küçük yaşam tarzı değişiklikleri ile sağlık göstergelerinde iyileşme ve hastalıkların önlenmesi ile maliyet-etkin yaklaşım sağlamaktadır (21).

Sosyal medyanın ayrıca çocuk sağlığının geliştirilmesi (22), kronik hastaların desteklenmesi ve hasta bakımının iyileştirilmesi (23), organ bağışi hakkında farkındalığın artırılması (24, 25), sigara bırakılması (26, 27) gibi konularda etkili olduğu gösterilmiştir. Sağlık Bakanlığı da tweetlerinde bu konulara yer vermektedir.

Sosyal medyadaki sağlık bilgisinin başarıya ulaşması için sadece sağlık bilgisini aranması yeterli değildir. Ayna zamanda bulunan bilgini paylaşılması gerekmektedir (Li 2018). Twitter'da bulunan bilginin paylaşımı retweet ile sağlanmaktadır. Retweet ile tweet yeni takipçilerle ulaşma fırsatı bulmaktadır (28). Sağlık Bakanlığı tweetleri ortalama 315.91 retweet ile paylaşılmıştır. 350 bin takipçinin binde 1'i retweet özelliğini kullanmıştır. Tweetlerin yeterince retweet edilmediği ve daha çok kullanıcıya ulaşma fırsatından yeterince

yararlanılmadığı söylenebilir. Yorum, beğeni ve retweet sayılarının sosyal medya kullanıcıları ile etkileşimi gösteren bir veridir (29). Sağlık Bakanlığı tweetlerinin yorum, beğeni ve retweet sayılarının düşük olması etkileşim düşüklüğü gösterdiği iddia edilebilir.

SONUÇ:

Sosyal medya sağlığın geliştirilmesi için fırsatlar oluşturmaktadır. Sağlık Bakanlığı da çeşitli sosyal medya platformları (Twitter, Instagram Facebook, Youtube) üzerinden sağlık mesajları vermekte ve sosyal medyadan faydalanmaktadır. Doğru bilgi kaynağı olarak sağlık konularında bilgilendirme yaparak sağlık iletişim yönünden önemli bir hizmet sunmaktadır. Fakat bu sağlık bilgilerinin sağlığı geliştirme yönünde ne kadar etkili olduğuna dair ileri araştırmalar yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. We Are Social Digital in 2017: Global overview. <https://wearesocial.com/uk/special-reports/2017-digital-yearbook> Erişim 06.02.2018.
2. Türkiye İstatistik Kurumu. Hane halkı bilişim teknolojileri kullanım araştırması, 2017. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24862> Erişim 06.02.2018.
3. Avcı K. Kadınların yeni sağlık danışmanları: Medya, internet, sosyal medya ve mobil uygulamalar. Türkiye Klinikleri Journal of Public Health-Special Topic 2016;2(2):43-51.
4. Levinson P (Editör). New new media. 2nd Edition, Boston: Allyn & Bacon, 2013:1-13.
5. Avcı K, Avşar Z. Sağlık iletişimi ve yeni medya, İletişim Kuram ve Araştırma Dergisi 2014;39:181-190.
6. Renata S (Editör). Health communication: from theory to practice. 2nd edition. San Francisco: Jossey-bass, 2014:1-32.
7. Syed-Abdul S, Gabarron E, Lau A. (Editör). Participatory health through social media. In Syed-Abdul S, Gabarron E, Lau AYS, Househ M. An introduction to participatory health through social media. 1st edition, London: Elsevier, 2016:1-9.
8. Li Y, Wang X, Lin X, Hajli M. Seeking and sharing health information on social media: a net valence model and cross-cultural comparison. Technological Forecasting and Social Change 2018;126:28-40.
9. Fertman CI, Allensworth DD (Editör). Health promotion programs: from theory to practice. In Fertman, CI, Allensworth, DD, Auld, E. What are health promotion programs. 1st edition, San Francisco: Jossey-Bass, 2010:3-21.
10. Park H, Reber BH, Chon MG. Tweeting as health

communication: health organizations' use of twitter for health promotion and public engagement. Journal of Health Communication 2016;21(2):188-198.

11. Thoma B. Personal reflections on exploring social media in medicine. International Review of Psychiatry 2015;27(2):161-166.
12. Thompson TL, Parrott R, Nussbaum JF (Editör). The Routledge handbook of health communication. In Galarce M, Ramanadhan S, Viswanath K. Health information seeking. 1st edition, Newyork:Routledge, 2011:167-180.
13. Department of Health and Social Care @DHSCgovuk. <https://twitter.com/dhscgovuk> Erişim 23.02.2018.
14. Department of Health & Human Services @HHSgov. <https://twitter.com/hhsgov> Erişim 23.02.2018.
15. Bundesministeriums für Gesundheit @BMG_Bund. https://twitter.com/BMG_Bund Erişim 23.02.2018.
16. Laranj L, Arguel A, Neves AL, et al. The influence of social networking sites on health behavior change: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American Medical Informatics Association 2014;22(1):243-256.
17. Zhang J, Brackbill D, Yang S, Becker J, Herbert N, Centola D. Support or competition? how online social networks increase physical activity: a randomized controlled trial. Preventive Medicine Reports 2016;4:453-458.
18. Maher C, Ferguson M, Vandelanotte C, et al. A web-based, social networking physical activity intervention for insufficiently active adults delivered via facebook app: randomized controlled trial. Journal of Medical Internet Research 2015;17(7):e174.
19. Williams G, Hamm MP, Shulhan J, Vandermeer B, Hartling L. Social media interventions for diet and exercise behaviours: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2014;4(2):e003926.
20. Pollard CM, Pulker CE, Meng X, Kerr DA, Scott JA. Who uses the internet as a source of nutrition and dietary information? an Australian population perspective. Journal of Medical Internet Research 2015;17(8):e209.
21. Syed-Abdul S, Gabarron E, Lau A (Editör). Participatory health through social media. In Laranjo L social media and health behavior change. 1st edition, London: Elsevier, 2016:83-111.
22. Hamm MP, Shulhan J, Williams G, Milne A, Scott SD, Hartling, LA. Systematic review of the use and effectiveness of social media in child health. BMC Pediatrics 2014;14(1):e138.
23. Patel R, Chang T, Greysen SR, Chopra V. Social media use in chronic disease: a systematic review and novel taxonomy. The American Journal of Medicine 2015;128(12):1335-1350.
24. Shi J, Salmon CT. Identifying opinion leaders to promote organ donation on social media: network study. Journal of Medical Internet Research 2018;20(1):e7.

- 25.** D'Alessandro AM, Peltier JW, Dahl AJ. Use of social media and college student organizations to increase support for organ donation and advocacy: a case report. *Progress in Transplantation* 2012;22(4):436-441.
- 26.** Pechmann C, Pan L, Delucchi K, Lakon CM, Prochaska JJ. Development of a twitter-based intervention for smoking cessation that encourages high-quality social media interactions via automessages. *Journal of Medical Internet Research* 2015;17(2):e50.
- 27.** Hefler M, Freeman B, Chapman S. Tobacco control advocacy in the age of social media: using facebook, twitter and change. *Tobacco Control* 2013;22(3):210-214.
- 28.** Suh B, Hong L, Pirolli P, Chi EH. Want to be retweeted? large scale analytics on factors impacting retweet in twitter network. In *Social computing (socialcom), 2010 IEEE second international conference on social computing, 2010:177-184.*
- 29.** Alhabash S, McAlister AR. Redefining virality in less broad strokes: predicting viral behavioral intentions from motivations and uses of facebook and twitter. *New Media & Society* 2015;17(8):1317-1339.
- 30.** Healthy People 2020. Health Communication and Health Information Technology. <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/health-communication-and-health-information-technology> Erişim 26.02.2018.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN ORGAN VEYA DOKU NAKLİ VE ORGAN BAĞIŞI HAKKINDA BİLGİ TUTUM VE DAVRANIŞLARI

THE ATTITUDES AND BEHAVIORS ABOUT ORGAN DONATIONS AND TISSUE TRANSPLANTATION
OF MEDICAL SCHOOL STUDENTS AT AFYON KOCATEPE UNIVERSITY

Ahmet DUMANLI¹, Ömer Faruk AK², Reyyan Sümeyra GÜLENER², Furkan HORZUM²,
Buse Nur ÇAKAR², Atakan ATAKLI², Ömer Abdulaziz BİLGEÇ², Gürhan ÖZ¹

¹Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı , Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi

ÖZ

AMAÇ: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin organ transplantasyonu ve organ bağıışı hakkındaki tutumlarını ve bilgi seviyelerini araştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEM: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesinin ilk üç döneminde öğrenim gören her sınıftan 50'şer kişi olmak üzere toplamda 150 kişi rastgele olarak seçildi. Çalışma organ bağıışı konusunda 35 orijinal soruyu içeren toplam 150 anket ile yapıldı. Frekans dağılımları hesaplandı ve elde edilen veriler yüzde olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesinin ilk üç döneminde öğrenim gören toplamda 150 öğrenci anket çalışmasına katıldı. Ankete katılan öğrencilerin demografik karakterleri incelendi. Katılımcıların %70'i organ bağıışı konusundaki bilgilerini tıp fakültesinde edindiklerini söylerken %30'u aile hekimleri, internet, yakın akraba-arkadaşları ve medyadan öğrendiklerini söylediler. Öğrencilerin %76'ı organ bağıışı yapmak istediklerini, %24'ü organ bağıışı yapmak istemediklerini bildirdiler. Baba eğitim düzeyi ile organ bağıışı isteği arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak anne eğitim düzeyi ile organ bağıışı isteği arasında belirgin fark vardı. Dönem ilerledikçe öğrencilerin kadavradan alınan organların bekleme süresi ile ilgili bilgi düzeylerinin arttığı ve dönemler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı

SONUÇ: Organ transplantasyon ihtiyacını karşılamak için sağlık personeli ve doktorlar dahil tüm halkımız organ bağıışı konusunda bilgilendirilmelidir. İlk ve orta eğitimden itibaren verilecek eğitim ile dini kaygıların ortadan kaldırılması planlanmalıdır.

ANAHTAR KELİMELE: Tıp fakültesi öğrencileri, organ, bağıış

ABSTRACT

OBJECTIVE: To investigate level of information and attitudes of the Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine students about organ transplantation and donation.

MATERIAL AND METHODS: A total of 150 students (50 individuals in each class) randomly selected from the first three classes of Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine. Questionnaire prepared with 35 questions including original questions and 150 questionnaires were taken into consideration. Frequency distributions were calculated and the obtained data were evaluated as percentage.

RESULTS: A hundred and fifty individuals participated in the questionnaire for Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine period 1, 2,3 students. The demographic characteristics of the students participating in the survey were examined. While 70% of the respondents said they learned their knowledge about organ donation in the medical faculties, 30% were informed by family physicians, the internet, close relatives-friends and the media. Seventy-six percent of those surveyed said they wanted to donate organs, and 24% did not want to donate. There was no significant difference between the father education level and the desire to have organ donation. There was a significant difference between the father's level of education of the mothers and the desire to have an organ donation. There was a significant difference in the consciousness level between the related classes with the waiting period of the organs taken from cadaver and it was seen that the level of consciousness increased as the class stage increased.

CONCLUSIONS: To meet the needs of the organ transplantation; it should be emphasized that all health personnel, including physicians, and our people should be informed about organ transplantation. It should be planned to eliminate the existing religious concerns with the education that will be provided from the primary and secondary education.

KEYWORDS: Medical school students, organ, donation

Geliş Tarihi / Received: 06.04.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 26.07.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Ahmet DUMANLI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı

ahmet_dumanli@hotmail.com

GİRİŞ

Organ nakli; görevini yapamayacak olan bir organ ya da doku yerine, canlı veya kadavra vericiden alınan işlev gören ve uyum gösteren organların nakledilmesidir(1,2). Organ bağıışı ise, bir kişinin hayattayken serbest iradesiyle tıbben yaşamı sona erdikten sonra doku ve organlarının başka hastaların tedavisi için kullanılmasına izin vermesidir (2). Canlı kişilerden organ alınması, organ veren kişinin yaşamını riske sokmayacak şekilde çift organlardan birini almakla mümkündür (1). Organ bağıışını kişinin konuya ilişkin bilgi ve düşünceleri, eğitim düzeyi, sosyo-kültürel faktörler ve dini inanç gibi birçok faktörün etkilediği görülmektedir (3). Kadavralardan organ nakledilebilmesi için tıbbi ölüm (beyin ölümü) olarak adlandırılan ölüm halinin gerçekleşmesi gerekir. Avrupa'da organ vericilerinin %80'i kadavra %20'si canlı kaynak iken Türkiye'de tam tersine %75'i canlı, %25'i kadavra kaynaklıdır (4,5). Bu fark ülkemizdeki aile bağlarının kuvvetli olmasına bağlanabilir (3).

Bu çalışma ile tıp fakültesi öğrencilerinin organ nakli ve bağıışı hakkındaki bilgi düzeylerini ölçtük. Bu konudaki eksik ve yanlış bilgilerini düzeltip bilinç düzeylerini artırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi dönem 1, 2 ve 3. sınıfta okuyan, her sınıftan 50'şer öğrenci olmak üzere öğrenci işlerinden alınan listeden kapalı zarf metodu ile rastgele seçilen toplam 150 öğrenci katıldı. Özgün sorular içeren 35 soruluk anket hazırlandı ve 150 anket değerlendirilmeye alındı. Veriler SPSS'e yüklendi. Ki-Kare ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Sıklık dağılımları hesaplandı ve elde edilen veriler yüzdelik olarak değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 15 Ocak 2018/23 sayılı etik kurulu onayı alınarak yapıldı.

BULGULAR

Ankete Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi dönem 1, 2 ve 3. sınıfta okuyan 150 öğrenci katıldı.

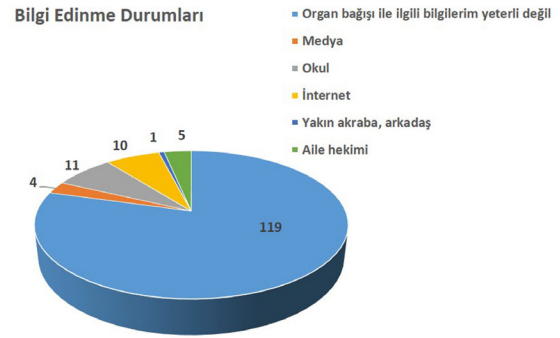
Ankete katılan öğrencilerin demografik özellikleri belirlendi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Demografik özellikler ve öğrencilerin organ bağıışlama konusundaki tutumları

Özellikler		N	%
Cinsiyet	Erkek	70	46.6
	Kadın	80	53.4
Anne Eğitim Düzeyi	İlkokul Mezunu	25	21.9
	Ortaokul Mezunu	14	12.2
	Lise Mezunu	27	23.6
	Üniversite Mezunu	48	42.1
Baba Eğitim Düzeyi	İlkokul Mezunu	12	10.5
	Ortaokul Mezunu	17	14.9
	Lise Mezunu	25	21.9
	Üniversite Mezunu	60	52.6
Organ bağıışında bulunmak ister misiniz?	Evet	114	76
	Hayır	36	24

Ankete katılan öğrencilerin %70'i organ bağıışı ile ilgili bilgilerini tıp fakültesinde öğrendiklerini söylerken, %30'u aile hekimi, internet, yakın akraba, arkadaş ve medyadan öğrendiklerini bildirdi (**Şekil 1**).

Şekil 1: Katılımcıların bilgi edinme durumları



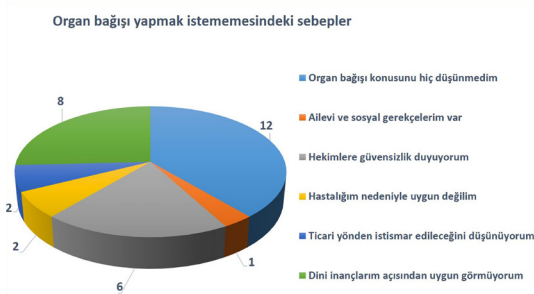
Ankete katılanların %76'sı organ bağıışında bulunmak istediklerini, %24 ü bağıışta bulunmak istemediklerini bildirdi. Katılımcılardan organ bağıışı yapmak isteyenlerin %45'i başka insanların hayatını kurtarmak, %43'ü ölünce organların boşa gitmemesi için organ bağıışı yapmak istediklerini belirtti (**Şekil 2**).

Şekil 2: Katılımcıların bağıış yapma sebepleri



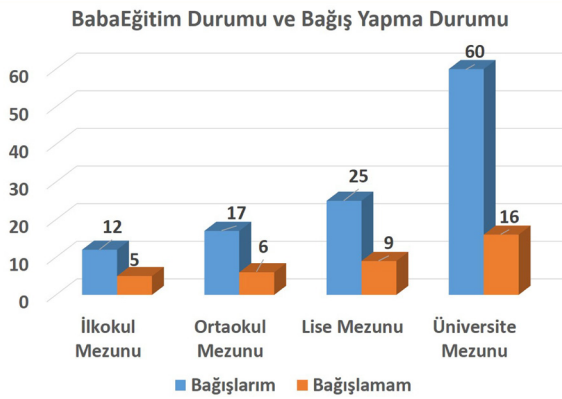
Organ bağışi yapmak istemeyenlerin %22.2'si konuyu düşünmediklerini, %14.7'si dini inançlarından dolayı organ bağışi yapmak istemediklerini belirtti (**Şekil 3**).

Şekil 3: Katılımcıların organ bağışi yapmak istememesindeki sebepleri



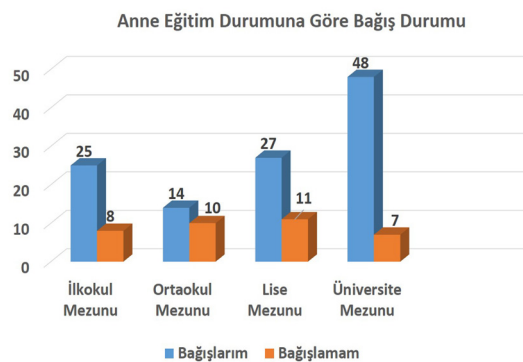
Baba eğitim düzeyi ile organ bağışi bulunma isteği arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.849$), (**Şekil 4**).

Şekil 4: Baba eğitim düzeyi ve organ bağışi ilişkisi



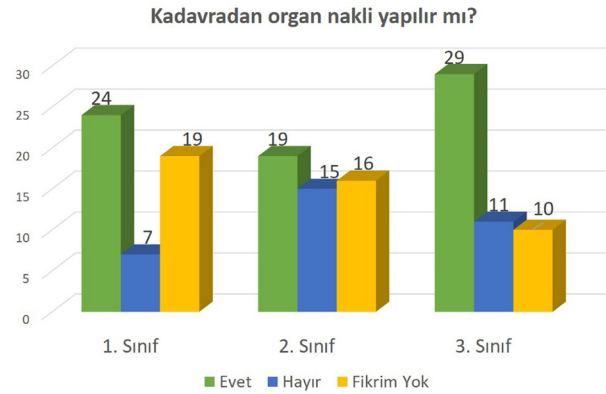
Anne eğitim düzeyi ile organ bağışi bulunma isteği arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.038$), (**Şekil 5**).

Şekil 5: Anne eğitim düzeyi ve organ bağışi ilişkisi



Katılımcılara kadavradan organ nakli yapılabilir mi sorusuna verilen cevaplara bakıldığında sınıflar arası anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.099$), (**Şekil 6**).

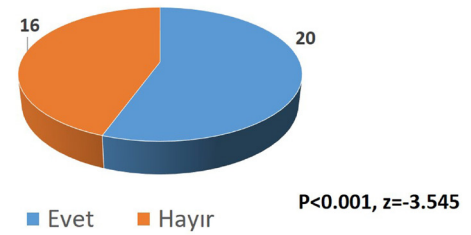
Şekil 6: Kadavradan organ nakli yapılır mı?



Organ bağışında bulunmak ister misiniz sorusuna hayır diyenlerin %56'sı aileden bir bireye organ nakli gerekirse bağışında bulunmak istediklerini belirtmiştir ve anlamlı fark vardır ($p<0.001$), (**Şekil 7**)

Şekil 7: Aileden bir bireyin organ nakli

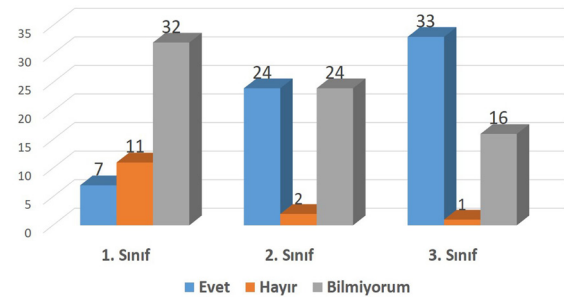
Organ Bağışi yapmayan kişilerin kendi ailesinden birine bağış yapıp yapmayacağı



Kadavradan alınan organların bekleme süreciyle alakalı sınıflar arası bilinç düzeyinde anlamlı fark olduğu saptandı ve sınıf düzeyi arttıkça bilinç düzeyi arttığı görüldü ($p<0.001$), (**Şekil 8**).

Şekil 8: Kadavradan organ nakli hakkında bilinç düzeyi

Kadavradan alınan her organın bekleme süreleri farklıdır



TARTIŞMA

Organ bağışi, bir insan yaşarken kendi iradesiyle organlarını bir başka insanın tedavisi için kullanılmasına izin vermesidir (1,2). Çalışmamızda ankete katılan öğrencilerin %76'sı organ bağışında bulunmak istediklerini belirtmişlerdir.

Savaşer S. ve ark'nın yaptığı çalışmada katılımcıların %72'si organ bağışına olumlu baktıklarını bildirmişlerdir (6). Kılıç S. ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada katılımcıların %56.6'sı organ bağışına olumlu baktıklarını bildirmişlerdir (2). Doğan M.D. ve ark'nın yaptığı çalışmada %38.7'si organ bağışında bulunmak istediklerini bildirmişlerdir(3). Yaptığımız çalışmada katılımcıların %14.7'si dini inançlarından dolayı organ bağış yapmak istemediklerini belirtti. Savaşer S. ve ark'nın yaptığı çalışmada katılımcıların %26.4'ü dini inançlarından dolayı bağış yapmak istemediklerini bildirmişlerdir (6). Doğan M.D. ve ark'nın yaptığı çalışmada %36'sı dini nedenlerle bağış yapmak istemediklerini bildirmişler (3). Kılıç S. ve ark'ı yapmış oldukları çalışmada katılımcıların %3'ü dini açıdan uygun bulmadıklarını bildirmişlerdir (2). Özer N. ve ark'nın yaptıkları çalışmada bağış yapmak istemeyenlerin %29.5'i dini neden olarak göstermiştir (7).

Organ bağış yapmak isteme ile anne eğitim düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.038$). Baba eğitim düzeyi ile ise anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.849$). Sınıf düzeyi arttıkça kadavradan organ nakli konusunda bilinç düzeyi artmazken ($p=0.099$), kadavradan organ nakli yapıldığı takdirde alınan organların bekleme süresi hakkındaki bilgi ile sınıf düzeyi arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Buda bize öğrencilerin organ bağış hakkında detaylı bilgisi olmadığını düşündürmüştür. Aynı zamanda katılımcıların % 70'i organ bağış hakkında bilgilerini okuldan edindiklerini belirtmiştir. Üstüner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise katılımcıların %66.7'si bilgilerini televizyondan edindiklerini belirtmiştir (8). Özer N. ve ark yaptıkları çalışmada katılımcıların %43,4'ünün bilgileri televizyon ve gazeteden aldıklarını bildirmişlerdir (8).

Doğan M.D. ve ark'nın yaptığı çalışmada katılımcıların %19.4'ü okuldan, %17.7'si medyadan öğrendiklerini bildirmişlerdir (3). Organ nakli denilince katılımcıların akıllarına ilk gelen organlar böbrek (%37) ve karaciğer (%20) olmuştur. Koçak ve ark'nın yaptığı çalışmada da en sık böbrek nakli yapıldığı sonucu alınmıştır (5). Kara S. ve ark'nın yaptığı çalışmada organ nakli denilince ilk akla böbrek, kalp ve karaciğer geldiği gözlenmiş (5). Çalışmamıza göre,

katılımcıların %48'i kadavradan organ nakli yapılabilir derken, %55'i kadavradan organ nakledilebilmesi için beyin ölünün gerçekleşmesi gerektiğini bilmiyor idi. Koçak ve ark'nın yaptığı araştırmada da katılımcıların %43 oranda beyin ölümünün gerçekleşmesi gerektiğini bilmiyor idi (5). Çalışmamıza katılan öğrencilerin %70'i nasıl organ bağışlayacağını bilmiyor idi. Naçar ve ark'larının yaptıkları çalışmada da tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin %86'sının nasıl organ bağışlayacağını bilmediği saptanmıştı (9). Diyanet işleri yüksek kurulu, 396 sayılı kararı ile organ bağışının caiz olduğunu belirtmiştir (2,3,5-8). Katılımcılardan organ bağışında bulunmak istemeyenlerin %14,7'si dini inançlarından dolayı istemediklerini belirtmiştir. Koçak ve ark'nın yaptığı çalışmada katılımcıların %4.1'i organ bağışının dini açıdan sakıncalı bulduklarını belirtmişlerdir (5). Kıraklı ve arkadaşları yaptığı çalışmada, bağıшта bulunmak istemeyenlerin %87'si dini inançlarını gerekçe göstermişlerdir (10). Çalışmamızdaki katılımcıların %81'i organ bağış çalışmalarını yeterli bulmamış, %93'ü organ bağış hakkında eğitim almamış ve organ bağış hakkında bilgilerini yetersiz bulmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak, organ nakli birçok hastanın tedavileri için halen tek umut olup nakil bekleyen hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Ancak ülkemizdeki sağlık personeli dâhil her kesimde organ nakli konusundaki bilgi seviyesi oldukça yetersiz durumdadır. Organ nakline olan ihtiyacın karşılanması için öncelikle hekimler olmak üzere tüm sağlık personelinin ve halkımızın organ nakli konusundaki eğitimlerine önem verilmelidir. Organ nakline karşı, mevcut olan dini kaygıların ilk ve orta eğitimden itibaren verilecek eğitimle giderilmesi planlanmalıdır. Organ nakli bekleyen hastaların çekmiş oldukları ıstırapların anlaşılabilmesi için de toplumsal iletişim araçları daha etkin kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kavurmacı M, Karabulut N, Koç A. Koç Üniversitesi öğrencilerinin organ bağış hakkındaki bilgi ve görüşleri. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2014;11 (2): 15-21.
2. Kılıç S, Koçak N, Türker T, Gürpınar H, Gülerik D. Kız üniversite öğrencilerinin organ bağış konu-

sundaki tutumları ve bu tutumlarına etki eden faktörler *Gülhane Tıp Dergisi* 2010; 52: 36-40.

3. Demir Doğan M, Uzun İ, Kaya N, Ekinci H, Altınkaynak M. Üniversite öğrencilerinin organ bağışına bakış açısı ve bilgi düzeyleri. *HSP* 2016; 3(2):99-105.

4. Gürkan A. Organ transplantasyonu ve hemşirelik bakımı. *Hemşirelik Forumu* 1(14): 178-182, 1999.

5. Koçak A, Aktaş EÖ, Şenol E, Kaya A, Bilgin UE. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin organ nakli ve bağışı hakkındaki bilgi düzeyi *Ege Tıp Dergisi* 2010; 49(3): 153-160.

6. Savaşer S, Mutlu B, Çağlar S, Doğan Z, Cabulat N. Hemşirelik son sınıf öğrencilerinin organ bağışına bakışları. *İ.Ü.F.N. Hem Derg* 2012;20 (1): 1-9.

7. Özer N, Sarıtaş S, Özlü Z.K. Hemşirelik öğrencilerinin organ nakli ve bağışı konusundaki bilgi ve düşüncelerinin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2010; 13: 2.

8. Kara S, Salman Z, Öngel K. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi sağlık personelinin organ bağışına bakışı. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2012 ;11(1):33-39.

9. Naçar M, Çetinkaya F, Kanyılmaz D, Tokgöz B, Utaş C. Hekim Adaylarının Organ Nakline Bakış Açıları. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2001;10(2):123-128.

10. Kıraklı C, Uçar ZZ, Anıl AB, Özbek İ. Yoğun Bakım'da Beyin Ölümü Kesin Tanı Süresinin Kısaltılmasının Organ Bağışı Oranlarına Etkisi *Yoğun Bakım Derg* 2011; 1: 8-11.

THE ASSOCIATION BETWEEN FRAGMENTED QRS ON ELECTROCARDIOGRAPHY AND BLOOD PRESSURE PATTERN IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

HİPERTANSİYONU OLAN HASTALARDA KAN BASINCI PATERNİ VE
EKG'DE FRAGMANTE QRS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hasan KADI, Eyüp AVCI

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Fragmante QRS (fQRS) kompleksleri bölgesel mi-yokardiyal fibrozisi gösterir ve artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Hipertansiflerde fQRS ve kan basıncı paterni arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı hipertansiflerde kan basıncı paterni ve fQRS arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇVEYÖNTEM: Kliniğimizde ambulatuvar kan basıncı izlemi yapılmış olan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Gündüz değerlerine göre gece sistolik kan basıncının %10-20 düşmesi "dipping patern", bu düşüşün olmaması ise "non-dipping patern" olarak gruplandırıldı. fQRS major koroner arter sulama bölgesi ile uyumlu ardışık iki derivasyonda, ilave bir R dalgasının varlığı, R/S dalgasının çentiklenmesi veya fragmantasyonu olarak tanımlandı.

BULGULAR: Dipping grubunda 98 hasta, non-dipping grubunda ise 89 hasta vardı. Her iki grup yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, lipid profili ve antihipertansif ilaç kullanımı yönünden benzerdi. EKG'de fQRS varlığı dipper grubunda 14 hastada (%14), non-dipper grubunda ise 27 hastada (%30) mevcuttu ($p=0.008$). EGG'de fQRS varlığı non-dipper kan basıncı paterninin bir öngördürücüsüyüdü ($p=0.046$, odds oranı=2.27, %95 güven aralığı= 1.04-6.37).

SONUÇ: EKG'de fQRS varlığı non-dipper kan basıncı paternine sahip hastalarda daha fazla bulundu. Ayrıca, bu değişken non-dipper paterninin öngördürücüsüyüdü.

ANAHTAR KELİMELE: Kan basıncı izlemi, elektrokardi-yografi, hipertansiyon, fragmante QRS

ABSTRACT

OBJECTIVE: Fragmented QRS (fQRS) complexes on electrocardiography (ECG) signify areal scar and fibrosis in the myocardium. Our aim was to investigate association between fragmented QRS and blood pressure pattern in hypertensive patients.

MATERIAL AND METHODS: Patients underwent ambulatory blood pressure were studied retrospectively. Patients whose systolic blood pressure was 10-20% lower during the night when compared to the day were grouped as "dipping group", while those who had a decrease less than 10% during the night were grouped as "non-dipping group". The fQRS was defined as the presence of a second R wave, notching of R or S wave or fragmentation in two contiguous leads on ECG corresponding to epicardial major coronary artery region.

RESULTS: The dipping group had 98 patients, while the non-dipping group had 89 patients. The groups were similar in terms of age, sex, body mass index, lipid profile and antihypertensive drugs. The fQRS was observed in 14 patients in the dipper group and 27 patients in the non-dipping group ($p=0.008$). The fQRS on ECG was found to be an independent predictor of non-dipping blood pressure pattern ($p=0.046$, odds ratio=2.27).

CONCLUSIONS: The presence of fQRS was more than in hypertensives with non-dipping pattern compared with dipping pattern and this variable was a predictor of non-dipping pattern.

KEYWORDS: Blood Pressure Monitoring, electrocardiography, hypertension, fragmented QRS

INTRODUCTION

In healthy individuals, blood pressure decreases starting late in the evening and reaches the lowest level around midnight. It starts rising immediately after waking up in the morning. These typical changes in blood pressure are known as circadian rhythm. However, this normal circadian rhythm is impaired in some cardiac and extra-cardiac patients. Based on the observance of ambulatory blood pressure measurements, 10-20% decrease of average systolic blood pressure during the night when compared to that during the day in hypertensive patients is called a dipping pattern (dippers), while a lack of such a decrease in systolic blood pressure is called a non-dipping pattern (nondippers) (1). Non-dipping pattern is unfavorable situation in patients with hypertension and normotensive subjects. Growing evidence indicates that hypertensives with non-dipping pattern have worse cardiovascular outcomes than hypertensives with dipping pattern. Non-dipping pattern is associated with elevated risk of all-cause mortality (2) and higher frequency of target organ damage in patients with hypertension (3-5).

Fragmented QRS (fQRS) complexes are described as notching or fragmentation of R or S wave on standard 12 lead surface ECG. Gardner et al. (6) have been shown that the fragmentation of QRS complexes is caused by slow speed and non-uniform activation of myofibrils by virtue of cardiac fibrosis. It has been demonstrated that patients with fQRS have a high incidence of unwanted cardiovascular events and sudden death (7, 8).

We designed this study to investigate the possible relationship between fQRS and blood pressure pattern in hypertensive patients. We hypothesized that fQRS may higher in non-dipper hypertensive patients compared with dipper ones.

MATERIALS AND METHODS

Patients: Patients whose ambulatory blood pressure was monitored in Balikesir University Faculty of Medicine Cardiology clinic in the period between March 2013 and February 2016 were studied retrospectively. Chronic hypertensive patients over the age of eighteen were

included. Patients with the following conditions were excluded: overt coronary artery disease, previous myocardial infarction or coronary intervention, cardiomyopathy, moderate and serious valve disease, moderate and serious heart failure, history of cerebrovascular disease, transient ischemic attack, peripheral artery disease, diabetes, alcohol or narcotic use, creatinine >1.5 mg/dl, systemic diseases including inflammatory diseases, more than 20% fall of average systolic blood pressure during night, secondary hypertension, masked hypertension, sleep apnea syndrome, extreme obesity (body mass index ≥ 40 kg/m²), chronic obstructive lung disease, atrial fibrillation, cardiac devices, serious arrhythmia, night workers, typical left or right bundle branch block (QRS duration more than 120 ms), and incomplete right bundle block (QRS duration <120 ms and RSR' patterns in V1-2 precordial leads). Clinical data of the patients were obtained from electronic medical recordings and files.

Definition of hyperlipidemia: Hyperlipidemia was defined as the fasting blood total cholesterol level of more than 200 mg / dl or the hypolipidemic drug use.

Definition of Smokers: Smokers were defined as current smokers.

Ambulatory blood pressure monitoring: Twenty four-hour ambulatory blood pressure monitoring was carried out using a digital recorder (Mobil-O-Graph, PWA, 0044, Germany). Daytime was defined as the time interval between the hours of 07.00 and 23.00, and night-time was defined as the time interval between the hours of 23.00 and 07.00. The recorder was adjusted to take measurements in 15 minute intervals during the day and in 30 minute intervals during the night. The patients were instructed to perform their usual daily activities, but also to remain inactive during the measurements. When 80% of the raw data were valid, recordings were accepted.

Definition of dipping and non-dipping blood pressure pattern: Dipping pattern was defined as a night time reduction in mean systolic blood pressure lower 10% to 20% compared with day-time values. Non-dipping pattern was

defined as less than 10% fall in average systolic blood pressure at night compared with day-time values.

Electrocardiographic left ventricular hypertrophy: Left ventricular hypertrophy was investigated using Sokolow–Lyon voltage index (9). ECG criteria for fQRS: All ECGs were recorded at a filter range from 0.15 to 100 Hz. As defined by Das et al. (10), V1 to V5 leads were assigned as left anterior descending coronary artery region. DI, V5, V6 and aVL leads were assigned as left circumflex coronary artery territory. DII, DIII, aVF leads was assigned as right coronary artery region. The fQRS was defined as the presence of a secondary R wave (R'), notching of R or S wave, and the presence of fragmentation at least in two contiguous leads corresponding to a major coronary artery region. All electrocardiograms were reviewed by two skilled cardiologists. Two cardiologists were consistent for ECG signs of fQRS except one case (this case was excluded). The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki declaration.

STATISTICAL ANALYSES

Continuous data that fit normal distribution are shown as mean \pm standard deviation, while those that do not fit the normal distribution are given as median and interquartile range. Categorical variables were expressed as frequency and percentage. Comparisons between categorical variables were made by chi-square test (when necessary, Fisher's exact test). The intergroup comparisons of continuous variables fitting normal distribution were made by t test, while those of non-normally variables were made by Mann-Whitney U test. Binary logistic regression analyses were made to determine for independently associated variables with non-dipping blood pressure pattern. In multivariate logistic regression analysis on age, gender, body mass index, smoking, use of antihypertensive medications, LVH, and the presence of fQRS on ECG were included as independent variables. A p value of less than 0.05 was considered significant.

Ethical Approval: The study protocol was approved by the Balikesir University ethics committee.

RESULTS

Seven hundred fifty four patient files and medical records were reviewed. One hundred ninety six patients with newly diagnosed hypertension, 51 patients with extreme dipper pattern, 126 patients with white coat hypertension, 21 patients with elevated night blood pressure, 34 patients with technically insufficient data, 27 patients with blood creatinine level > 1.5 mg / dL, 88 patients with known coronary artery disease or coronary intervention, and 24 patients due to other causes were excluded from the study. One hundred eighty-seven patients who met the criteria of our study were included in the study. Ninety-eight of the patients included in the study displayed the dipping pattern, while eighty-nine the non-dipping pattern. Both groups were similar in terms of age, gender, smoking frequencies, frequency of hyperlipidemia, creatinine levels, antihypertensive medications, and body mass index. The baseline clinical characteristics of the patients in both groups are shown in (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of patients in dipping and nondipping groups

Variables\Group	Dipping Group (n=98)	Nondipping Group (n=89)	P
Age, years (mean \pm SD)	53.52 \pm 8.3	54.2 \pm 5.9	0.525
Female, n (%)	56 (57)	42 (47)	0.175
Smoking, n (%)	31 (32)	39 (44)	0.086
Body mass index, kg/ m ²	27.4 \pm 2.5	28.1 \pm 2.9	0.113
Clinic SBP, mmHg (mean \pm SD)	127 \pm 9	130 \pm 11	0.102
Clinic DBP, mmHg (mean \pm SD)	77 \pm 7.8	78 \pm 8.6	0.497
Hypertension, n (%)	31 (32)	32 (36)	0.533
Creatinine, mg/dl (mean \pm SD)	0.79 (0.14)	0.82 (0.13)	0.248
ACEI-ARB plus diuretic, n (%)	45 (66)	59 (66)	0.996
Beta blocker, n (%)	22 (22)	29 (33)	0.121
Calcium channel blocker, n (%)	26 (27)	24 (27)	0.947
fQRS on ECG, n (%)	14 (14)	27 (30)	0.008
Electrocardiographic criteria of LVH, n (%)	19 (19)	33 (37)	0.007

ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: Angiotensin receptor blocker, DBP: Diastolic blood pressure, fQRS: Fragmented QRS, SD: Standard deviation, SBP: Systolic blood pressure, LVH: Left ventricular hypertrophy

Number of patients with fQRS were 14 (14%) in the dipping group and in 27 patients (30%) in the non-dipping group (p=0.008). All patients with fQRS on ECG had notched at R or S wave. Mean day-time systolic blood pressure was 127 \pm 5 mmHg in non-dipping group and 125 \pm 7 mmHg in the dipping group (p=0.127). The mean of the night-time systolic blood pressure measurements was 117 \pm 7 mmHg in the non-dipping group and 111 \pm 8 mmHg in the dipping group. Thus, mean night-time systolic blood pressure was higher in the non-dipping group compared with the dipping group (p<0.001).

Mean night-time systolic blood pressure decline in the non-dipping group was less when compared with the dipping group (8 \pm 4 versus 16 \pm 5, p<0.001). Findings of 24-hour blood pressure monitoring are shown in (Table 2).

Table 2: 24-h Ambulatory blood pressure monitoring results of patients in dipping and nondipping groups

Variable\Group	Dipping Group (n=98)	Nondipping Group (n=89)	P
Day-time SBP, mmHg (mean ± SD)	125 ± 7	127 ± 5	0.127
Day-time DBP, mmHg (mean ± SD)	79 ± 2	80 ± 6	0.142
Nighttime SBP, mmHg (mean ± SD)	111 ± 8	117 ± 7	<0.001
Nighttime DBP, mmHg (mean ± SD)	69 ± 4	70 ± 5	0.126
Nighttime SBP decrease, % (mean ± SD)	16 ± 5	8 ± 4	<0.001
Nighttime SBP decrease, mmHg (mean ± SD)	17 ± 4	7 ± 3	<0.001

DBP: Diastolic blood pressure, SBP: Systolic blood pressure, SD: Standard deviation

Age, gender, smoking, body mass index, use of antihypertensive medications, LVH, and the presence of fQRS on ECG were defined as independent variables in the logistic regression analysis. Based on logistic regression analysis, we found out that the presence of fQRS on ECG was a predictor of non-dipping blood pressure pattern ($p=0.046$). Results of logistic regression analysis are shown in (Table 3). In addition, we found that, in detection of non-dipping pattern, sensitivity of the fQRS on ECG was 30% and specificity 86%.

Table 3: Results of multivariate logistic regression analysis for non-dipping blood pressure pattern results of patients in dipping and nondipping groups

Variables	P	OR	95% CI
Age	0.345	1.02	0.97-1.06
Gender	0.146	1.61	0.84-3.07
Smoking	0.136	1.67	0.84-3.32
Body mass index, kg/ m ²	0.083	1.11	0.98-1.26
ACEI-ARB plus diuretic	0.413	1.44	0.60-3.48
Beta blocker	0.170	1.82	0.77-4.32
Calcium channel blocker	0.503	1.3	0.58-3.02
fQRS	0.046	2.27	1.04-6.37
LVH	0.031	2.53	1.07-5.84

ACEI-ARB: Angiotensin converting enzyme inhibitor; Angiotensin receptor blocker, CI: Confidence interval, fQRS: Fragmented QRS, LVH: Left ventricular hypertrophy, OR: Odds ratio

DISCUSSION

The main finding of our study is that fQRS is higher in hypertensive patients with non-dipper blood pressure pattern compared with dipper ones. Further, presence of fQRS on ECG was a risk factor for non-dipping pattern in the logistic regression analyses. The precise mechanism of non-dipping status is not fully understood. Evidence from many studies signifies the important role of imbalance between sympathetic and parasympathetic nervous system. Researchers have shown that non-dippers had an increase in sympathetic nervous system activity and decrease in parasympathetic nervous system activity throughout the night (11,13). Consequently, hypertensives with non-dipping pattern are exposed to chronically increased catecholamine effect. It is a well-known fact that, chronically exposure to catecholamines is result in cardiac hypertrophy (14, 16). Therefore, it is a reasonable inference that increased sympathetic activity is cause of more extensive

myocardial fibrosis in non-dippers compared to dippers. Thus, more extensive myocardial fibrosis may be responsible for the formation of fQRS on ECG in patients with non-dipping blood pressure pattern. Because, it has been revealed by nuclear cardiological methods (17, 18) and magnetic resonance imaging studies (19) that the fQRS on ECG indicates cardiac fibrosis. In a recent study, presence of fQRS on ECG has been associated with myocardial fibrosis in patients with hypertension (20). Furthermore, it has been shown that there is positively association between number of lead with fQRS and more extensive cardiac fibrosis (21). In present study, frequency of fQRS on ECG was higher in the non-dippers compared to the dippers. In addition, in detection of non-dipping pattern, the fQRS on ECG had low sensitivity but high specificity. Moreover, the presence of fQRS on ECG was a predictor for non-dipping blood pressure pattern. These findings may be evidences of extensive fibrosis in non-dipper hypertensives compared to dippers hypertensives.

It has been demonstrated with many studies that non-dippers have higher frequency of left ventricular hypertrophy compared to dippers in patients with treated (3) and untreated hypertension (22, 23). Although ECG has low sensitivity predicting of left ventricular hypertrophy, it is first-line diagnostic tool. But, the specificity of ECG is high for diagnosing left ventricular hypertrophy (24). In present study, we found that frequency of electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy (Sokolow-Lyon criteria) were higher in the non-dippers. This finding may be an evidence of higher left ventricular hypertrophy in non-dippers compared to dippers.

Non-dipping pattern was associated with advanced age and obesity conditions that increase cardiovascular risk (25). In our study, age and obesity were not significantly higher in the non-dipping group in univariate analyses and these variables were not predictors of non-dipping pattern in logistic regression analyses. It may be due to our relatively low number of cases. Above all, in our study, the number of obese and elderly patients was very low.

The main limitation of this study is the lack of quantitative measurements of myocardial fibrosis such as cardiac magnetic resonance imaging or radionuclide imaging. Another limitation is relatively small number of patients. The presence of fQRS on ECG was higher in hypertensive patients with non-dipping blood pressure pattern compared to the ones with dipping pattern. Moreover, the presence of fQRS on ECG was a predictor of non-dipping blood pressure pattern in patients with hypertension. These findings may be explained by more extensive myocardial fibrosis and higher frequency of myocardial hypertrophy in the non-dippers compared to the dippers. Considering it is an easily applicable method, fQRS might suggest non-dipping blood pressure pattern in patients with hypertension.

Acknowledgement: This study was not supported financially.

REFERENCES

1. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and Nondippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
2. Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. *Am J Hypertens* 2008; 21: 92-7.
3. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 8: 528-36.
4. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1539-45.
5. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 273-80.
6. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ Jr, Witt AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985; 72: 596-611.
7. Pietrasik G, Goldenberg I, Zdzienicka J, Moss AJ, Zareba W. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 100: 583-6.
8. Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1385-92.
9. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar and limb leads. *Am Heart J* 1949; 37: 161-86.
10. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthan J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113: 2495-501.
11. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: The role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2002; 5: 111-8.
12. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26: 808-14.
13. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, et al. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: A comparison between dippers and nondippers. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 665-71.
14. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G, 4th. Adrenergic Effects on the Biology of the Adult Mammalian Cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
15. Liu W, Wang X, Mei Z, et al. Chronic stress promotes the progression of pressure overload-induced cardiac dysfunction through inducing more apoptosis and fibrosis. *Physiol Res* 2015; 64: 325-34.
16. Gupta MK, Neelakantan TV, Sanghamitra M, et al. An assessment of the role of reactive oxygen species and redox signaling in norepinephrine-induced apoptosis and hypertrophy of H9c2 cardiac myoblasts. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 1081-93.

- 17.** Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T, et al. Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography* 2011; 28: 62-8.
- 18.** Mahenthiran J, Khan BR, Sawada SG, Das MK. Fragmented QRS complexes not typical of a bundle branch block: a marker of greater myocardial perfusion tomography abnormalities in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 347-53.
- 19.** Homsy M, Alsayed L, Safadi B, Mahenthiran J, Das MK. Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: A marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009; 14: 319-26.
- 20.** Kadi H, Kevser A, Ozturk A, Koc F, Ceyhan K. Fragmented QRS complexes are associated with increased left ventricular mass in patients with essential hypertension. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18: 547-54.
- 21.** Torigoe K, Tamura A, Kawano Y, Shinozaki K, Kotoku M, Kadota J. The number of leads with fragmented QRS is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction. *J Cardiol* 2012; 59: 36-41.
- 22.** Cuspidi C, Michev I, Meani S, et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 245-51.
- 23.** Grandi AM, Broggi R, Jessula A, et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1193-6.
- 24.** Casiglia E, Schiavon L, Tikhonoff V, et al. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy in general population. *Eur J Epidemiol* 2008; 23: 261-71.
- 25.** De la Sierra, Redon J, Banegas JR, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 53: 466-72.

SPİNAL ANESTEZİ EŞLİĞİNDE TRANSÜRETRAL PROSTAT REZEKSİYONU UYGULANAN HASTALARIN İNTRAOPERATİF HEMODİNAMİK PARAMETRELERİNİN VE EKG'DEKİ QT DEĞİŞİKLİKLERİNİN PREOPERATİF DEĞERLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF INTRAOPERATIVE AND PREOPERATIVE HEMODYNAMIC PARAMETERS AND QT CHANGES IN ECG IN PATIENTS UNDERGOING TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE UNDER SPINAL ANESTHESIA

Onur AVCI¹, Cafer SARPDAĞ², Kenan KAYGUSUZ¹, Ahmet Cemil İŞBİR¹, İclal ÖZDEMİR KOL¹, Sinan GÜRSOY¹

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Anabilim Dalı,

²Numune Hastanesi Anestezi Kliniği

ÖZ

AMAÇ: Çalışmamızda spinal anestezi altında transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) uygulanan hastalarda intraoperatif hemodinamik değişikliklerin ve QT mesafesi değişikliklerinin preoperatif değerler ile karşılaştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya transüretal prostat rezeksiyonu uygulanacak 40-65 yaş arası ASA I-II (American Society of Anesthesiologists) toplam 45 hasta rastgele olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. I. gruba (n=15) %0.9 NaCl, II. gruba Jelatin, III. gruba Hidroksietil nişasta 18 gauge intraket ile açılan intravenöz (IV) damar yolundan verildi. Hemodinamik parametreler olarak ortalama arteriyel basınç (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), kalp atım hızı (KAH) operasyon öncesi ve operasyon süresince 5 dakika aralıklarla ve operasyon sonrası kaydedildi. QT intervalı değerleri operasyon öncesi ve operasyon süresince 5., 15., 30., 60. dakikalarda ve operasyon sonrası kaydedildi.

BULGULAR: Gruplar arası ve her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde ortalama arteriyel basınç (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), kalp atım hızı (KAH) açısından anlamlı bir fark bulunmazken (p>0.05), QT mesafesi grup I'de preoperatif değerler ile 5.dk ve 10.dk ile postoperatif ölçümler arasındaki farklılık anlamlı olup ve bu değerlerde artış bulunmuştur (p<0.05). Grup II'de preoperatif ve postoperatif ölçülen QT değerleri arasındaki fark anlamlı olarak artmıştır (p<0.05). Grup III'de preoperatif değerler ile, 15. dk, 20. dk, ve postoperatif değerler arası fark anlamlı olup (p<0.05) bu değerlerde artış bulunmuştur. Grup III'de 5. dakika ile diğer ölçümler arası fark anlamlı olup (p<0.05) ve bu değerlerde artış bulunmuştur.

SONUÇ: Transüretal prostat rezeksiyonu operasyonu planlanan hastalarda intraoperatif ve postoperatif QT intervalinin uzadığı gözönüne alındığında; özellikle koroner kalp hastalığı bulunan ve preoperatif edinsel ya da konjenital uzamış QT intervali saptanan hastalarda daha dikkatli olunmalıdır.

ANAHTAR KELİMELELER: Spinal anestezi, QT mesafesi, hidroksietil nişasta, jelatin

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study we aimed to compare intraoperative hemodynamic changes and changes in QT interval with preoperative values in patients undergoing transurethral resection of the prostate (TUR-P) under spinal anesthesia.

MATERIAL AND METHODS: The study comprised of 45 patients, between the ages of 40 to 65 and ASA I-II who were planned to undergo transurethral resection of the prostate. The patients were randomly divided into 3 groups. %0.9 NaCl to group I, gelatin to group II, and to group III hydroxyethyl starch were intravenously injected via using 18 gauge intravenous catheter. Hemodynamic parameters were recorded as 5-minute intervals in preoperative period and also during the operation. QT values were recorded in 5, 15, 30, 60 minutes, before, during and after the operation.

RESULTS: There was no significant hemodynamic differences between the groups whereas in Group I, QT interval, between the preoperative and postoperative period were significantly different. Also we compared preoperative values and postoperative values of post-op 5min and 10min and found significant difference and increase. In Group II, preoperative and postoperative QT intervals were significantly different and the measurements are found to be increased. In Group III the difference between preoperative and postoperative 15min and 20min values were significant and the measurements are found to be increased. In Group III, there was significant difference between the values taken in 5 min and other times and the measurements are found to be increased.

CONCLUSIONS: In view of prolonging on intraoperative and postoperative QT interval on patients that have TUR-P operation; more care should be taken in patients who are planned TUR-P operation, who have coronary heart disease and have pre-operative acquired or congenital prolonged QT interval.

KEYWORDS: Spinal anesthesia, QT distance, hydroxyethyl starch, gelatine

Geliş Tarihi / Received: 25.06.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 07.08.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Onur AVCI
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Anabilim Dalı
dronuravci@gmail.com

GİRİŞ

Benign prostat hipertrofisi nedeniyle operasyona giren hastalar sıklıkla ileri yaş grubundadır ve beraberinde ek hastalıkları mevcuttur. Spinal anestezi birçok olumlu yönü nedeniyle bu hastalığın cerrahisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Spinal anestezinin avantajları yanında tansiyon düşmesi, sefalji, nörolojik komplikasyonlar, menenjit gibi bazı komplikasyonları mevcuttur. Spinal anesteziye bağlı hipotansiyon en sık rastlanılan komplikasyondur. Sempatik blokaja bağlı olarak sistemik vasküler direnç ve kardiyak output düşmekte, bu tabloya bradikardi ve kontraktilite artışı eklenince hipotansiyon gelişmektedir. Sistolik kan basıncı %20 azaldığında veya 90-100 mmHg'nın altına indiğinde, vital organlarda iskemiye neden olabilir (1, 2). Hipotansiyonun önlenmesinde ve hipotansiyon tedavisinde; kristalloidler, kolloidler, vazopressör ajanlar, venöz geri dönüşü arttıran fiziksel metotlar ve oksijenizasyon gibi yöntemler uygulanmaktadır.

Kristalloid solüsyonlar arasından en sık kullanılanları; %0,9 NaCl, %5 Dextroz ve Ringer laktattır (3). Kristalloid solüsyonlar, güvenilir, non-toksik ve ucuzdur (4). İntravasküler volümün sürdürülebilmesi için kolloidlerin 2-4 katı volümde verilmeleri gerekir. Bu nedenle büyük volümler verildiğinde ödem gelişebilir. Spinal anestezide hipotansiyonu önlemek için kristalloid replasmanı, 7-20 ml/kg-1 arasında uygulanmaktadır (5). Hidroksietil nişasta (HES) hipovolemi tedavisinde albuminin bir alternatifi ve plazma volüm genişletici olarak başarı ile kullanılmıştır. Volüm replasman çalışmalarının çoğunda HES tedavisi ile %100-172 oranında volüm genişlemesi gerçekleşmiştir. Volüm genişlemesinin süresi 12-48 saat arasında sürmektedir (6).

Yapılan çalışmalarda hipotansiyonun EKG'de QT değişikliği yaptığı gösterilmiştir. Benign prostat hipertrofisinin tedavi yöntemlerinden biri olan transüretal prostat rezeksiyonu, özellikle hemodinamik problemlere neden olabilir. Hipotansiyondan kaçınmak ve tedavi etmek amacıyla volüm replasmanı önerilmektedir.

EKG'de QT aralığı ventriküler depolarizasyon başlangıcından ventriküler repolarizasyonun bitimine kadar olan zaman dilimini yansıtmaktadır. QT mesafesi 440 milisaniyeden uzun olan

ölçümler uzun QT sendromu tanısı almaktadır. Uzun QT mesafesi ventriküler taşiaritmiler (ventriküler taşikardi vs) ve ani ölüm gibi ciddi kardiyak ritim problemlerine neden olabilir. Ventriküler taşiaritmi saptanan hastalarda taşiaritminin olası nedenleri araştırılmalı, özellikle hipoksi, hipovolemi, asidoz, elektrolit bozukluğu, hipotermi, tansiyon pnömotoraks, kardiyak tamponat, toksinler ve pulmoner veya koroner tromboz ekarte edilmelidir (7). Uzun QT mesafesi olan hastalarda başta hipomagnezemi olmak üzere elektrolit değerlerinde anormallik saptanabilmektedir. Hipomagnezemi QRS kompleksini genişleterek, Torsades de Pointes, atriyal fibrilasyon, atriyal veya ventriküler ektopik atım ve ventriküler aritmi riskini artırmaktadır (8). Birçok anestezi ajanı; örneğin opioidlerin, deksmedetomidinin, midazolamın, etomidatın, ketaminin, volatil anestezi ilaçlarının QT aralığının uzamasına neden olabileceğini fakat Torsades de Pointese neden olmadıklarını saptamışlardır (9, 10, 11). Spinal anestezi altında transüretal prostat rezeksiyonu uygulanan hastalarda %0,9 NaCl, Jelatin ve HES kullanılan hastaların hemodinamik, respiratuar ve kardiyak açıdan birlikte incelendiği, ölümcül ventriküler aritmiler için bir risk faktörü olan uzamış QT intervalini değerlendirmek amaçlı çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda spinal anestezi altında transüretal prostat rezeksiyonu girişimlerinin intraoperatif hemodinami ve elektrokardiyografi de QT aralığı üzerine etkilerinin preoperatif değerler ile mukayese edilmesini planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza etik kurul izni ve hasta onamı alındıktan sonra transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) yapılacak 40-65 yaş arası ASA-II olan, operasyon süresi 30 dakikadan kısa, 60 dakikadan uzun sürmeyen 45 hasta kabul edildi. Koagülasyon defekti olanlar, vertebral kolon anatomisi bozuk olanlar, kalp hastalığı bulunanlar, QT mesafesi 440 ms'den uzun olanlar, antiaritmik ve QT aralığını uzattığı bilinen ilaç kullananlar, preoperatif EKG'de ritm bozukluğu olanlar, operasyon öncesi elektrolit anormalliği bulunan ve operasyon sırasında genel anestezi uygulanan hastalar, spinal anestezi sonrası sensoriyel blok seviyesi T10 vertebra-nın altına düşen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma, hasta onayı alındıktan sonra transüretal prostat rezeksiyonu cerrahisi uygulanan ASAI-II 40-65 yaş arası 45 hasta üzerinde yapıldı. Operasyon öncesi gece 2400' den itibaren tüm hastaların oral alımları kesildi. Gece boyunca 2 ml/kg/saat hızında kristaloid (iso-M) infüzyonu uygulandı. Çalışmaya katılan hastalar operasyon odasına alındıktan sonra 12 derivasyonlu EKG kaydı, ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO2) ile monitörize edildi. Tespit edilen sonuçlar bazal değerler olarak kaydedildi. Hastalar 15 kişilik 3 gruba ayrıldı. I. gruba (n=15) %0.9 NaCl, II. gruba (n=15) Jelatin, III. gruba (n=15) HES verilerek cerrahi işlem başlamadan 30 dk önce hastalara gerekli sıvı replasmanı sağlandı.

Hastalara 0.05 mg/kg dozunda i.v midazolam ile premedikasyon uygulanmasını takiben bir yardımcı tarafından lateral dekübit pozisyonu verildi. Lumbal ponksiyon uygulanacak cilt bölgesine %10'luk povidon iyot solüsyonu uygulanarak sterilizasyon sağlandı ve steril delikli bir yeşil bezle örtüldü. 22 gauge spinal iğne kullanılarak, L3-4 veya L4-5 intervertebral aralıktan medyan yaklaşım ile subaraknoid aralığa girildi. Serebrospinal sıvı akışı gözlemlendikten sonra %0.5'lik levobupivakain serebrospinal sıvı içine 15 saniye içerisinde (12-15 mg) enjekte edildi. Hastalar supin pozisyona getirilerek baş tarafları 30 derece yukarı kaldırıldı. Uygulama öncesi tüm hastalar için genel anestezi şartları hazırlandı, atropin sülfat ve efedrin hidroklorür hazır bulunduruldu. Duyusal blok düzeyi Pin-Prick testi ile dermatom düzeyi olarak T10 ve üzeri olduğunda cerrahi işleme izin verildi. Bütün hastalarda operasyon boyunca ortalama arteriyel basınç (OAB) değeri ilk (bazal) değerlerin %20'sinden fazla düşen veya ortalama arteriyel basınç (OAB) değerleri ölçümlerde 65 mmHg'ın altında olan değerler hipotansiyon olarak kabul edilerek, 10 mg efedrin hidroklorür iv bolus ile müdahale edilmesi planlandı. Kalp atım hızı (KAH) 50/dk altına düşen hastalara bradikardi kabul edilerek, 0.5 mg atropin sülfat uygulanması planlandı. Spinal anestezi sonrası 5, 15, 30, 60. dakikalarda ve operasyonun bitiminden 10 dakika sonra 12 derivasyonlu EKG çekildi ve QT mesafesi ölçüldü. Ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen

saturasyonu (SpO2) değerleri operasyon süresince 5 dakika aralıklarla ve operasyon bitiminden 10 dakika sonra ölçülerek kaydedildi.

Etik Kurul

"Spinal anestezi eşliğinde transüretal prostat rezeksiyonu uygulanan hastaların intraoperatif hemodinamik parametrelerinin ve ekg'de qt değişikliklerinin preoperatif değerler ile karşılaştırılması" başlıklı çalışma (2013-06/02) numara ile Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak yürütülmüştür.

İSTATİSTİK

Çalışmamızın verileri SSPS (ver:14.0) programı kullanılarak çalışmamızda parametrik test varsayımları yerine getirildiğinden (Kolmogorov-Smirnov testi) Varyans analizi, tekrarlı ölçümlerde Varyans analizi, Bonferroni testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde tanımlanıp yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı. Çalışmamızda istatistiksel olarak alfa:0.05, beta:0.10, 1-beta:0.90 olarak alındığında çalışmaya 45 bireyin dahil edilmesi planlandı ve testin gücü $p=0.90530$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda I. gruptaki (%0.9 NaCl) bireylerin yaş ortalaması 55.93 ± 6.74 , II. gruptaki (Jelatin) bireylerin yaş ortalaması 55.46 ± 6.47 , III. gruptaki (HES) bireylerin yaş ortalaması 52.13 ± 3.96 olarak bulundu ve yaş yönünden gruplar arası farklılık anlamsız olarak bulunmuştur ($p=0.176$) ($p>0.05$). Cinsiyet yönünden de gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur ($p=0.569$) ($p>0.05$).

Operasyon süresi I. grupta 34.66 ± 4.80 dk, II. grupta 34.33 ± 4.57 dk, III. grupta 35.00 ± 4.62 dk olup operasyon süreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır sırası ile ($p= 0.927$ ve $p>0.05$) (**Tablo 1**).

Her üç gruptaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen ortalama arteriyel basınç (OAB) değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulunmamıştır. Her üç grup değişik zamanlarda ortalama arteriyel basınç (OAB) de-

ğerleri açısından kendi içinde karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (**Tablo 2**).

Tablo 1. Çalışmaya alınan her üç gruptaki bireylerin operasyon süresi ve yaş değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Operasyon süresi $\bar{X} \pm s$	Yaş $\bar{X} \pm s$
I.Grup (%0.9 NaCl)	34.66±4.80	55.93±6.74
II.Grup (Jelatin)	34.33±4.57	55.46±6.47
III.Grup (HES)	35.00±4.62	52.13±3.96
Sonuç	F=0.07 p=0.927 p>0.05	F=0.176 p>0.05

Tablo 2. Çalışmaya alınan her üç gruptaki bireylerin ortalamaya arteriyel basınç (OAB) değerlerinin karşılaştırılması.

OAB ölçümleri	%0.9NaCl $\bar{X} \pm s$ (n=15)	Jelatin $\bar{X} \pm s$ (n=15)	%6 HES $\bar{X} \pm s$ (n=15)	Sonuç
Preoperatif	110.00±16.62	111.66±9.55	113.40±15.77	F=0.21 p=0.811
5.dak	104.13±13.79	104.73±10.4	103.33±11.06	F=0.04 p=0.959
10.dak	103.73±14.19	103.20±8.51	99.33±18.32	F=0.42 p=0.656
15.dak	100.86±12.83	102.00±10.09	99.46±16.69	F=0.13 p=0.876
20.dak	105.06±14.20	102.33±11.11	99.20±15.06	F=0.7 p=0.501
25.dak	104.80±14.09	99.06±9.98	100.40±13.89	F=0.82 p=0.444
30.dak	103.46±16.25	102.46±11.23	99.73±12.91	F=0.30 p=0.741
35.dak	104.50±8.05	100.62±7.72	100.33±13.10	F=0.43 p=0.653
40.dak	99.16±8.37	101.00±6.16	106.33±9.77	F=1.17 p=0.337
Postoperatif	102.53±9.28	102.00±9.45	98.60±15.51	F=0.49 p=0.619

Her üç gruptaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen kalp atım hızı (KAH) değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulunmamıştır. Her üç grup değişik zamanlarda kalp atım hızı (KAH) değerleri açısından kendi içinde karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (**Tablo 3**).

Tablo 3. Çalışmaya alınan her üç gruptaki bireylerin kalp atım hızı (KAH) değerlerinin karşılaştırılması.

KAH ölçümleri	%0.9 NaCl $\bar{X} \pm s$ (n=15)	Jelatin $\bar{X} \pm s$ (n=15)	HES $\bar{X} \pm s$ (n=15)	Sonuç
Preoperatif	78.80±10.03	77.80±7.97	77.00±10.23	F=0.13 p=0.873
5.dak	74.73±10.98	74.93±10.30	75.53±9.91	F=0.02 p=0.976
10.dak	71.80±10.65	73.6±10.72	72.06±12.12	F=0.11 p=0.893
15.dak	69.73±11.22	71.73±10.33	72.40±10.37	F=0.25 p=0.776
20.dak	72.40±11.49	70.93±10.39	70.80±11.54	F=0.09 p=0.910
25.dak	75.66±14.06	71.80±10.24	70.26±11.32	F=0.80 p=0.455
30.dak	73.4±13.14	69.66±10.20	69.86±11.41	F=0.48 p=0.618
35.dak	74.5±12.69	69.75±7.49	74.00±13.47	F=0.40 p=0.669
40.dak	72.66±14.48	69.40±6.0	76.00±18.29	F=0.28 p=0.758
Postoperatif	71.13±12.86	72.20±11.03	72.40±11.17	F=0.05 p=0.951
Grup içi karşılaştırma	F= 0.64	F=1.78	F=1.52	

Her üç grupta değişik zamanlarda ölçülen periferik oksijen saturasyonu (SpO2) değerleri karşılaştırıldığında ölçülen değerler arası farklılık anlamlı bulunmamıştır. Her üç grup değişik zamanlarda periferik oksijen saturasyonu (SpO2) değerleri açısından kendi içinde karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (**Tablo 4**). Her üç grupta değişik zamanlarda ölçülen QT mesafesi gruplar arasında karşılaştırıldığında ölçülen değerler arasında farklılık anlamlı bulunmamıştır. Grup I (NaCl) grubunda değişik zamanlarda ölçülen QT değerleri karşılaştırıldığında ölçülen değerler arası farklılık anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4. Çalışmaya alınan her üç gruptaki bireylerin periferik oksijen saturasyonu (SpO2) değerlerinin karşılaştırılması.

SpO ₂ ölçümleri	%0.9NaCl $\bar{X} \pm s$ (n=15)	Jelatin $\bar{X} \pm s$ (n=15)	HES $\bar{X} \pm s$ (n=15)	Sonuç
Preoperatif	94.06±2.43	94.13±2.77	94.06±2.93	F=0.01 p=0.997
5.dak	94.13±2.55	94.93±2.57	94.93±2.05	F=0.55 p=0.580
10.dak	94.4±1.54	94.60±2.49	95.33±1.98	F=0.76 p=0.471
15.dak	94.73±2.08	95.46±2.16	95.33±1.98	F=0.52 p=0.594
20.dak	95.86±2.16	95.60±2.38	96.06±1.98	F=0.17 p=0.842
25.dak	95.20±2.24	95.4±1.91	96.73±1.53	F=2.82 p=0.71
30.dak	95.6±2.26	96.00±2.03	96.33±1.67	F=0.50 p=0.608
35.dak	96.5±1.51	95.00±1.85	95.88±1.05	F=2.05 p=0.153
40.dak	97.00±1.41	94.40±2.96	95.83	F=2.15 p=0.153
Postoperatif	96.13±2.23	95.93±2.4	96.2±2.3	F=0.05 p=0.948
Grup içi karşılaştırma	F=3.30 p=0.052	F=2.44 p=0.121	F=2.05 p=0.055	

Bu grupta (NaCl) preoperatif değerler ile 5.dk, 10.dk ile postoperatif ölçüm arasındaki farklılık anlamlı olup ve bu değerlerde artış bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer ölçümler arasında farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Grup II (Jelatin) grubunda preoperatif ve postoperatif ölçülen QT değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) ve ölçülen değerlerin artmış olduğu görülmüştür. Diğer ölçümler arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Grup III (HES) grubunda preoperatif değerler ile 15.dk, 20.dk, ve postoperatif değerler arası fark anlamlı olup bu değerlerde artış bulunmuştur ($p<0.05$). Grup III de, 5. dakika ile diğer ölçümler arası fark anlamlı olup ($p<0.05$) ve bu değerlerde artış bulunmuştur. Diğer ölçümler arası farklılık ise anlamlı olarak bulunmamıştır (**Tablo 5**).

Tablo 5. Çalışmaya alınan her üç gruptaki bireylerin QT değerlerinin karşılaştırılması

QT ölçümleri	%0.9 NaCl	Jelatin	HES	Sonuç
	$\bar{X} \pm s$ (n=15)	$\bar{X} \pm s$ (n=15)	$\bar{X} \pm s$ (n=15)	
Preoperatif	400.66±26.84	391.93±29.27	382.46±27.83	F=1.58 p=0.217
5.dak	399.33±25.96	400.86±35.12	390.53±28.69	F=0.51 p=0.600
15.dak	411.20±36.52	392.93±33.75	403.33±30.65	F=1.1 p=0.340
30.dak	414.60±36.12	409.26±38.88	403.40±33.93	F=0.35 p=0.703
Postoperatif	435.13±29.24	410.40±28.14	411.26±35.67	F=3.03 p=0.095
Grup içi karşılaştırma	F=8.08 p=0.001*	F=2.77 p=0.036*	F=12.45 p=0.001*	

*p<0.05 anlamlı

TARTIŞMA

Uzun süreden beri yaygın olarak uygulanan spinal anestezinin özellikle alt batin, perine ve alt ekstremiteleri içeren operasyonlarda genel anestezi uygulamaları ile karşılaştırıldığında avantajları mevcuttur. Fakat spinal anestezinin bazı komplikasyonları ile de karşılaşılabilir. Bunlar arasında en sık görülen ve en önemlisi hipotansiyondur (12). Spinal anestezide bu sık görülen hipotansiyonu önlemek için kristaloid ve kolloidler kullanılmaktadır (13). Kan basıncı düşüklüğünde, plazma kristalloidleri tercih edilmektedir. Kolloid kullanımı açısından değerlendirilecek olursa; albumin doğal kolloidler içinde, Jelatin ve HES ise sentetik kolloidler içinde en sık kullanılanlardır (14).

Kol ve ark. (15) levopubivakain ve bupivakainin QTc üzerine etkilerini araştırdığı 60 hasta üzerinde yaptığı araştırmada; levopubivakainin QTc üzerine etkilerinin bupivakainden belirgin olarak az olduğunu saptamışlardır.

Yapılan başka bir çalışmada Özdemir ve ark (16) epidural yolla uygulanan %0.5 bupivakain ile %0.5 levobupivakainin; hemodinamik ve QT dispersiyonu etkilerini değerlendirdiği çalışmalarında levobupivakainin EKG'de QT dispersiyonunu ve QTc min ve QTc maks daha az etkilediğini bulmuşlardır.

Pehlivan; spinal anestezide levobupivakain ve bupivakain uygulamasını karşılaştırıldığı tez çalışmada, QTc, QTd ve QTcd'de bupivakain grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı uzama tespit etmiştir (17). Biz de yukarıdaki çalışmalarda belirtildiği gibi QT intervalini bupivakaine

göre daha az etkilediği için çalışmamızda levobupivakaini tercih ettik. Owczuk ve ark (18) alt ekstremitte cerrahisi geçirecek kardiyovasküler sorunu bulunmayan olgularda spinal anestezinin QTc değerini uzattığını gözlemişler, olguların hiçbirinde aritmi ve benzeri komplikasyona rastlamamışlardır.

Sedatif ajanların QT intervaline etkisinin araştırıldığı bir yoğun bakım çalışmasında; deksmedetomidin ve midazolamın QT intervalini uzatarak kardiyak aritmiye sebep olabileceği, uzun QT intervali olan hastalarda ise propofolün QT mesafesini kısaltıcı etkisiyle midazolam ve deksmedetomidine iyi bir alternatif ajan olduğunu saptamışlardır (19).

Özkan ve ark. (20) %5 bupivakain ile yapmış oldukları çalışmada spinal anestezi ile epidural anestezinin QT üzerine etkilerini araştırmışlar ve her iki yöntemde de QT mesafesinin arttığını bulmuşlar ve her iki yöntemin birbirine üstün olmadığını saptamışlar.

Critchley ve ark. (21) spinal anestezi uyguladıkları yaşlı hastalarda %70 oranında hipotansiyon geliştiğini saptamışlardır. Biz yaptığımız çalışmada %0.9 NaCl, Jelatin, HES verilen her üç grupta da hipotansiyon saptamadık. Gruplara yeterli prehidrasyonun sağlanmasının hastalarda hipotansiyon gelişmesini önlediğini düşünmekteyiz.

Şahin ve ark. (22) spinal anestezi öncesi verilen kristaloid, kolloid sıvıları ve bunların farklı zamanlarda uygulanmasının hipotansiyona olan etkilerini karşılaştırdıkları araştırmada, spinal anestezi öncesi kullanılan sıvıların niteliği, miktarı ve uygulanma zamanının bir fark yaratmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Biz de çalışmamızda kristaloid ve kolloid kullanımı ile birlikte spinal anestezi uygulanan hastalarda; yeterli hidrasyonun sağlandığı düşünülerek hipotansiyon gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik.

Tomoko ve ark. (23) sezaryan cerrahisi sırasında, spinal anestezide sekonder gelişen hipotansiyonun önlenmesinde, HES ve Ringer laktat solüsyonlarını mukayese etmişlerdir. İki grupta da hipotansiyon insidansı, efedrin ihtiyacını değerlendirmişler ve her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edememişlerdir.

Kyokong ve ark. (24) 1220 hastada yaptıkları çalışmada hastaların %36.8'inde hipotansiyon tespit etmişler, spinal anestezi sonrası hipotansiyon risk faktörlerini ileri yaş, analjezi düzeyinin T4 dermatomunun üzerinde olması, vücut kitle indeksinin 30'dan fazla olması ve prehidrasyon sıvılarının 500 ml'den az olması olarak belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda hipotansiyon görülmemesini ASA I-II hasta grubuna, yeterli prehidrasyon sağlanmasına ve yüksek duysal blok gelişen hastaları çalışma dışı bırakmamıza bağlamaktayız.

Kyokong ve ark. (24) aynı çalışmada %4 oranında bradikardi tespit etmişler ve spinal anestezi sonrası bradikardi için ileri yaş ve analjezi düzeyinin T4 dermatomun üzerinde olmasını risk faktörü olarak belirlemişlerdir. Biz yaptığımız çalışmada operasyon öncesi bazal kalp atım hızı (KAH) değerleriyle operasyon süresince ve operasyon sonrası değerler arasında anlamlı bir farka rastlamadık. Bu sonucu da operasyon süresince duysal blok seviyesinin T4 dermatomunun üzerine çıkmamasına bağlamaktayız.

Karslı ve ark. (25) epidural anestezi altında transüretral prostat ve mesane rezeksiyonu yapılan 45 hastada %6 HES, Jelatin ve %0.9 NaCl'nin hemodinami, serum elektrolit ve osmolarite değişikliklerine etkisini karşılaştırdıkları çalışmada, epidural anestezi sonrası sistolik kan basıncı değerlerinde kontrol grubunda, HES ve Jelatin gruplarına göre anlamlı bir düşüş gözlemlenmişler, HES ve Jelatin gruplarında da, başlangıç değerlerine göre epidural anestezi sonrası sıvıların infüzyonu tamamlandıktan sonraki kan basıncı değişikliklerinde anlamlı bir düşme tespit etmişlerse de belirgin olarak hipotansiyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da kan basıncı düşüklüğü saptandı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Şahin ve ark. (22) spinal anesteziye bağlı oluşan hipotansiyonu önlemek için 500 ml %6 HES ve 1000 ml ringer laktat solüsyonlarını karşılaştırmışlar, %6 HES kullanılan hastalarda hipotansiyon insidansı ve efedrin ihtiyacı anlamlı olarak daha düşük gözlenmiştir. Bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada NaCl, Jelatin, HES verilen gruplarda yeterli hidrasyon sağlandığı düşünülerek hipotansiyonun gelişmediğini gördük, üç grup arasında hipotansiyonun gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Modifiye sıvı Jelatin ve HES infüzyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki grup arasında anlamlı bir hemodinamik fark bulunmadığı bildirilmiştir (26), bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada Jelatin, HES ve NaCl infüzyonunu gruplar arasında karşılaştırdık ve her üç grup arasında hemodinamik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Marhofer ve ark. (27) acil kalça operasyonu geçirecek olan hastalara spinal anestezi uygulanmadan önce 500 ml %6 HES ve 1500 ml Ringer laktat solüsyonu ile prehidrasyon uygulayarak yapmış olduğu çalışmasında %6 HES uygulanan grupta hemodinamik stabilitenin daha iyi sağlandığını saptamışlardır.

Veroli ve ark. (28) yaptıkları bir çalışmada, bir gruba spinal anestezi öncesi serum fizyolojik solüsyonu, diğer gruba %5 hipertonic salin solüsyonu vererek, üçüncü gruba da Ringer laktat vermişler ve kalp hızının sıvı tedavisinin ardından hemen arttığını belirlemişlerdir. Biz ise çalışmamızda kristoloid ve kolloid verilen grupta preoperatif kalp atım hızı (KAH) değerleri ile intraoperatif ve postoperatif kalp atım hızı (KAH) değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edemedik.

Yamakage ve ark. (29) en yüksek spinal anestezi düzeyi T4-6 arasında olan hastalarda yaptıkları çalışmalarda spinal anestezi süresince periferik oksijen saturasyonunda (SpO₂) artma olduğunu, arteriyel O₂ saturasyonunun ise değişmediğini göstermişlerdir. Solunum; primer olarak üst kostalar ve abdomen hareketiyle sağlanır. Spinal anestezi süresince eforlu solunum yapan hastalarda abdomen ve alt kostaların hareketi olmadan üst kostaların hareketiyle tidal volümün ve dolayısıyla periferik oksijen saturasyonunun (SpO₂) arttığı, ayrıca uyuyan hastalarda tidal volümün düştüğü gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerinde; operasyon öncesi bazal değerler ile operasyon süresi ve operasyon sonrası tespit edilen değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadık. Bu sonucu da çalışmamızda spinal anestezi seviyesinin T8-10 arasında olmasından kaynaklandığına ve bunu da düşük doz lokal anestetik ilaç kullanmamıza bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda TUR-P operasyonlarında gelişebilecek hemodinamik komplikasyonları önlemek

amacıyla prehidrasyon sıvısı olarak kristaloid ve kolloid kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak ise; ASA I-II grubu hastaları çalışmaya dahil etmemize, yeterli hidrasyonun sağlanmasına ve yüksek seviye spinal anestezinin görülmemesine bağlamaktayız. Aynı zamanda spinal anesteziye ve operasyon stresine bağlı anksiyetenin EKG'de QT mesafesi üzerine uzatıcı etkisi de göz önünde bulundurulur; hem kristaloid hem de kolloid sıvı kullanılan her üç grupta da değişik zaman aralığında yapılan ölçümlerde QT mesafesinde artış görülmüştür.

Hastalarımızda klinik olarak ciddi bir aritmi ve kardiyak komplikasyon görülmeyip, TUR-P operasyonu planlanan hastalarda intraoperatif ve postoperatif QT intervalinin uzadığı gözönüne alındığında; özellikle koroner kalp hastalığı bulunan ve preoperatif edinsel ya da konjenital uzamış QT intervali saptanan hastalarda daha dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Critchley LAH, Short TG, Gin T. Hypotension during subarachnoid anaesthesia: haemodynamic analysis of three treatments. *Br J Anaesth* 1994; 72: 151-155.
2. Venn PJH, Simpson DA, Rubin AP, Edstrom HH. Effect of fluid preloading on cardiovascular variables after spinal anaesthesia with glucose-free %0.75 bupivacaine. *Br J Anaesth.* 1989; 63: 682-687.
3. Lloyd ER, Garrdner WS. Intraoperative fluid management. *Surg Clin North Am.* 1993; 73: 229-241.
4. Lewis M, Thomas P, Wilkes RG. Hypotension during epidural analgesia for caesarean section. *Anaesthesia* 1983; 38: 250-253.
5. Rout CC, Akoojee SS, Rocke DA, Gouws E. Rapid administration of crystalloid preload does not decrease the incidence of hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Br J Anaesth.* 1992; 68: 394-397.
6. Hulse JD, Yacobi A. Hetastarch: An overview of the colloid and its metabolism. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 334-341.
7. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132: 444-464.
8. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2013; 127 (1): 33-8.
9. Zaballos M, Jimeno C, Almendral J, et al. Cardiac electrophysiological effects of remifentanyl: study in a closed-chest porcine model. *Br J Anaesth* 2009; 103 (2): 191-8.
10. Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, Ozturk E, Ersoy MO. Effects of propofol or etomidate on QT interval during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2009; 25 (3): 174-7.
11. De Kam PJ, Van Kuijk J, Smeets J, Thomsen T, Peeters P. Sugammadex is not associated with QT/QTc prolongation: methodology aspects of an intravenous moxifloxacin-controlled thorough QT study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50 (8): 595-604.
12. Edirne S (Editör). *Rejyonel Anestezi*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2005. S:159-184.
13. Al-Refai A, Gunka V, Douglas J. Spinal anaesthesia for Cesarean section in a parturient with long Qt syndrome. *Can J Anaesth* 2004; 51(10): 993-96.
14. Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comperative re-wiew. *European journal of anaesthesiology* 2006; 23(9): 721-38.
15. Özdemir Kol İ, Kaygusuz K, Gürsoy S, Düğçer C, Mimaroğlu C. Effects Of Spinal Anesthesia with Hyperbaric Bupivacaine and Hyperbaric Levobupivacaine on Corrected QT Interval: A Randomized Controlled Trial C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2008; 30 (2-3-4): 47 -52.

- 16.** Özdemir Y, Yalçın Sezen G, Demiraran Y, Yazıcı M, İskender A, Yücel İ. Epidural anesteziye %0.5 Bupivakain ve %0.5 Levopupivakain kullanımının QT Dispersiyonunu hemodinamik ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması Anestezi Dergisi 2010; 18 (3): 147-153.
- 17.** Pehlivan VF. Spinal anesteziye kullanılan bupivakain ve levobupivakainin QT dispersiyonuna olan etkilerinin karşılaştırılması (uzmanlık), Ankara 2006.
- 18.** Owczuk R, Sawicka W, Wujtewicz MA, Kawecka A, Lasek J, Wujtewicz M. Influence of spinal anesthesia on corrected QT interval. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 548-52.
- 19.** Avcı O, Gürsoy S, Kaygusuz K, et al. The effects of sedative agents used in intensive care unit on QT interval. *Cumhuriyet Medical Journal* 2017; 39(1): 417-429.
- 20.** Özkan F, Çakıra M, Önalınb O, Kayaa Z, Erkorkmaz Ü. Spinal ve epidural anestezinin QT dispersiyonuna etkisi. *J. Exp. Clin. Med* 2009; 26: 157-162.
- 21.** Critchley LAH, Stuart JC, Short TG, Gin T. Hemodynamic effects of subarachnoid block in elderly patients. *Br J Anaesth.* 1994; 73: 464-470.
- 22.** Şahin Ş, Sarı F, Apan A, Başar H. Spinal Anesteziye Hipotansiyonun Önlenmesinde, Farklı Zaman ve Kombinasyonlarda Uygulanan Ringer Laktat ve HES Solusyonlarının Etkileri. *Anestezi Dergisi* 2006; 14(2): 103-108.
- 23.** Yorozu T, Morisaki H, Kondoh M, Zenfuku M, Shigematsu T. Comparative effect of %6 hydroxyethyl starch (containing %1 dextrose) and lactated Ringer's solution for cesarean section under spinal anesthesia. *Journal of Anesthesia* 2002; 16(3): 203-206.
- 24.** Kyokong O, Charuluxananan S, Sriprajittichai P, Poomseetong T, Naksin P. The incidence and risk factors of hypotension and bradycardia associated with spinal anesthesia. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 58-64.
- 25.** Karslı B, Kayacan N, Bigat Z, Erman M. The effect of %6 HES, Jelatin and %0.9 NaCl on hemodynamic changes and plazma elektrolite during transurethral procedurest T *Klin J Med Sci* 2003; 23: 278-284.
- 26.** Beards SC, Watt T, Edwards JD, Nightingale P, Faragher EB. Comparison of the hemodynamic and oxygen transport responses to modified fluid gelatine and hetastarch in critically ill patients: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1994; 22(4): 600-5.
- 27.** Marhofer P, Faryniak B, Oismüller C, Koinig H, Kapral S, Mayer N. Cardiovascular effects of %6 hetastarch and lactated Ringer's solution during spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 399-404.
- 28.** Veroli P, Benhamou D. Comparison of hypertonic saline (%5), isotonic saline and Ringer's lactate solutions for fluid preloading before lumbar extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 461-4.
- 29.** Yamakage M, Namiki A, Tsuchida H, Iwasaki H. Changes in ventilatory pattern and arterial oxygen saturation during spinal anaesthesia in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 569-71.

MANİSA MERKEZ VE SOMA İLÇESİ 2017 YILI HAVA KALİTESİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF MANISA CENTRAL DISTRICT AND SOMA DISTRICT'S AIR QUALITY DATA IN 2017

Muammer YILMAZ
Düzce Toplum Sağlığı Merkezi

ÖZ

AMAÇ: Çalışmada, muhtemel hava kirlenici kaynaklarının farklı olduğu Manisa-Merkez ve Manisa-Soma hava kalitesinin kükürtdioksit (SO₂) ve partikül madde (PM₁₀) parametreleri yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma, 01.01.2017-31.12.2017 tarihleri arasındaki Manisa -Merkez ve Manisa-Soma hava kalitesi ölçüm değerleri T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığının web sitesinden elde edilerek incelendiği kesitsel çalışmadır. Çalışmada Manisa-Merkez ve Manisa-Soma SO₂ ve PM₁₀ değerleri yaz-kış sezonlarına, aylara göre karşılaştırılmıştır. Hava Kalitesi İndeksi (HKİ) sınıflandırması, sınır değerler ve tanımlar Hava Kalitesi Değerlendirme ve Yönetimi Yönetmeliği'ne göre yapılmıştır.

BULGULAR:

Soma'da 2017 yılında PM₁₀ ortalaması 78.02±40.72, Manisa'da 77.03±28.32; Soma'da SO₂ ortalaması 89.08±91.62, Manisa'da 9.65±4.91'tir. Soma'da PM₁₀ kış sezonu ortalaması 92.85±44.57, yaz sezonu 55.32±17.17 (z=-7.37, p<0.001) iken Manisa'da PM₁₀ kış sezonu 87.12±34.07, yaz sezonu 66.92±16.22'dir (z=-5.58, p<0.001). Soma'da ve Manisa'da PM₁₀ HKİ sınıflamasının iyi, orta ve hassas seviyeleri görülmüş, yaz ve kış sezonuna göre dağılımı anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla: $\chi^2=55.32$, p<0.001; $\chi^2=26.61$, p<0.001). Soma'da 50 µg/m³ PM₁₀ limit değeri yaz sezonunda 63 (%57.8) kış sezonunda 132 (%82.5) toplam 269 (%72.5) gün aşılmıştır ($\chi^2=19.83$, p<0.001). Manisa'da 50 µg/m³ PM₁₀ limit değeri yaz sezonunda 160 (%87.4) kış sezonunda 154 (%92.2) toplam 314 (%89.7) gün aşılmıştır ($\chi^2=2.16$, p=0.14). Soma'da SO₂ kış sezonu ortalaması 131±86.28, yaz sezonu 14.73±17.46 (z=-13.11, p<0.001) iken Manisa'da SO₂ kış sezonu 11.36±6.94, yaz sezonu 8.6±3.88'dir (z=-3.64, p<0.001). Soma'da 125 µg/m³ SO₂ limit değeri kış sezonunda 83 (%46.4) gün aşılmıştır. Manisa'da SO₂ limit değeri kış sezonunda aşılmamıştır. Soma ve Manisa'da SO₂ limit değeri yaz sezonunda aşılmamıştır.

SONUÇ: PM₁₀ ve SO₂ düzeyleri kış sezonunda artış göstermekle birlikte, PM₁₀ kirliliği Soma'da kış sezonunda, Manisa'da hem kış ve hem de yaz sezonunda etkili olmaktadır. Soma'da PM₁₀ kirliliğinin yanında SO₂ kirliliği de vardır. Özellikle kış sezonunda SO₂ limit değerleri halk sağlığını tehdit edecek düzeylere ulaşmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Hava kalitesi, hava kirliliği, partikül madde.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In the study, it is aimed to compare areas where possible sources of air pollution are different that Manisa-Center and Manisa-Soma air qualities in terms of sulfur dioxide (SO₂) and particulate matter (PM₁₀) parameters.

MATERIAL AND METHODS: This is cross-sectional study that Manisa-Center and Manisa-Soma air quality measurement values between 01.01.2017 and 31.12.2017 which is obtained from the website of the Ministry of Environment and Urbanization. In the study Manisa-Center and Manisa-Soma SO₂ and PM₁₀ values were compared in summer and winter seasons. Air Quality Index (AQI) classification, limit values and definitions were made according to the Air Quality Assessment and Management Regulation.

RESULTS: In Soma, the PM₁₀ averaged 78.02±40.72 in 2017 and 77.03±28.32 in Manisa; The mean SO₂ in Soma was 89.08±91.62 and in Manisa it was 9.65±4.91. In Soma, PM₁₀ winter season average is 92.85±44.57, summer season is 55.32±17.17 (z=-7.37, p<0.001) while in Manisa PM₁₀ winter season is 87.12±34.07 and summer season is 66.92±16.22 (z=-5.58, p<0.001). In Soma and Manisa, the PM₁₀ grade of AQI was found to have good, average and critical levels, with a significant difference in the distribution according to the summer and winter seasons (respectively: $\chi^2=55.32$, p<0.001; $\chi^2=26.61$, p<0.001). In Soma, 50 µg/m³ PM₁₀ limit value was exceeded in 63 (57.8%) summer season and 132 (82.5%) total 269 (72.5) days in winter season ($\chi^2=19.83$, p<0.001). In Manisa, the PM₁₀ limit value of 50 µg/m³ was exceeded in summer season 160 (87.4%) and in winter season 154 (92.2%) by 314 (89.7%) days in total ($\chi^2=2.16$, p=0.14). In Soma, SO₂ winter season average was 131±86.28, summer season was 14.73±17.46 (z=-13.11, p<0.001) while in Manisa the SO₂ winter season was 11.36±6.94 and summer season was 8.6±3.88 (z=-3.64, p<0.001). In Soma, the SO₂ limit value (125 µg/m³) was exceeded by 83 (46.4%) days during the winter season. In Manisa, the SO₂ limit value is not exceeded in the winter season. In Soma and Manisa, the SO₂ limit value is not exceeded in the summer season.

CONCLUSIONS:

PM₁₀ and SO₂ levels are increasing in winter, PM₁₀ pollution is effective in winter in Soma, in Manisa in both winter and summer seasons. Soma has SO₂ pollution as well as PM₁₀ pollution. Especially in the winter, SO₂ limit values reach levels that threaten public health.

KEYWORDS: Air quality, air pollution, particulate matter.

Geliş Tarihi / Received: 21.03.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 28.08.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Muammer AVCI

Düzce Toplum Sağlığı Merkezi

zerkesa@gmail.com

GİRİŞ

Günümüzde çevre sorunları çeşitlenerek artmakta doğa ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Hava kirliliği ise bu tehdidin başında gelmektedir (1, 2). Hava kirliliği; atmosferde yabancı maddelerin insan sağlığına ve faaliyetlerine, diğer canlıların sağlığına ve faaliyetlerine, eşyalar üzerine ve estetik ölçülere etki yapacak miktar ve sürelerde bulunması olarak tanımlanır (3, 4, 5). Hava kirliliği kitlesel sonuçlara neden olmaktadır. Tarihte yaşanan hava kirliliği nedeniyle, binlerce insan hayatını kaybetmiş, günümüzde de devam edecek şekilde hastalıklar artmıştır (1, 2, 5). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Dünya nüfusunun %92'si, hava kirletici değerlerinin Dünya Sağlık Örgütü sınır değerlerini aştığı yerlerde yaşamaktadır. Dünya genelinde tahminen 3 milyon erken ölüm, dış ortam hava kirliliğinden kaynaklanan kalp hastalığı, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer kanseri ve çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak gerçekleşmektedir (4).

Halk sağlığı açısından, partikül madde (PM), ozon (O₃), azot dioksit (NO₂) ve kükürt dioksit (SO₂) en güçlü kanıtlara sahip olan kirleticilerdir. Özellikle partikül madde ile ilişkili sağlık riskleri (PM₁₀ ve PM 2.5) iyi belirlenmiştir. Partikül madde, sülfat, nitratlar, amonyak, sodyum klorür, siyah karbon, mineral toz ve sudan oluşan solunabilir partiküllerdir. PM taşıtlarda, ev ve sanayide kullanılan petrol ürünleri, kömür, biyokütle gibi katı yakıtların yanması ve inşaat, madencilik, çimento üretimi diğer gibi endüstriyel faaliyetler sonucu oluşur. PM akciğer hava yollarında derinlerine nüfuz etme ve kan dolaşımına girme kabiliyetine sahiptir. Bu nedenle kardiyovasküler, serebrovasküler sistem ve solunum yolu üzerinde olumsuz etkilere sebep olur (4, 5, 6). PM, 2013 yılında, Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından akciğer kanseri nedeni olarak sınıflandırılmıştır (4).

Kükürt dioksit esas olarak kömür ve petrol gibi fosil yakıtların yanması sonucu oluşur. SO₂'ye maruz kalmak gözlerde tahrişe neden olur ve solunum sistemini etkiler. SO₂'ye maruz kalma, astım ve kronik bronşit gibi solunum yolu hastalıklarını kötüleştirebilir, ayrıca acil servislere yapılan başvuruları ve hastaneye yatışları arttırır (2, 4, 5, 6).

Dış ortam hava kirliliğine maruz kalma ile düşük

doğum ağırlığı, prematüre doğum gibi olumsuz doğum sonuçları ilişkilendirilmiştir. Yeni kanıtlar ayrıca, hava kirliliği çocuklarda diyabete sebep olabileceğini ve nörolojik gelişmeyi etkileyebileceğini de ortaya koymaktadır (4).

Türkiye'de hava kirliliği ise, 1950'lerden sonra görülmeye başlanmıştır. Bu dönemde, Türkiye'de hızlı nüfus artışı olmuş, kırsaldan kentsel bölgelere göç artmış ve endüstrileşme hız kazanmıştır. Tüm bunlar da enerji üretmek için petrol ve kömür gibi yakıtların tüketimini arttırmıştır. Oluşan hava kirliliğini önleme çalışmaları, hava kirliliğini azaltmada başarılı olmakla birlikte; son yıllarda, her geçen gün hava kalitesinin düştüğü görülmektedir. Artan nüfusla beraber artan kentleşme, sanayileşme ve ulaşım giderek artmaktadır. Kent nüfusunun artması ise ulaşım ve kentleşmeden kaynaklı emisyonları artırmıştır (2, 5).

Dünya Sağlık Örgütü hava kirliliğinin azaltılması ile milyonlarca erken ölümün önlenebileceğini öngörmektedir (7). Hava kirliliği sorununda çözüm için mevcut durumun ortaya konulması ilk adım olarak büyük önem arz etmektedir (2). Manisa ilinde iki bölgede hava kirleticilerine ilişkin ölçüm yapılmaktadır (3). Bu bölgelerden, Manisa ili Soma ilçesinde önemli bir SO₂ kaynağı olan linyit kömürü ile elektrik üretimi yapan termik santral bulunmaktadır. Manisa Merkez İlçesinde ise nüfus yoğunluğu, şehir içi ve şehirlerarası trafik yoğunluğu, sanayi ve inşaat sektörü faaliyetleri fazladır. Bu iki bölgenin muhtemel hava kirletici kaynaklarının farklı olması nedeniyle, bu bölgelerde yaşayan canlıların maruz kaldığı riskler ve sorunun çözümüne yönelik yaklaşım farklı olabilecektir. Bu çalışmada, Manisa-Merkez ve Manisa-Soma hava kalitesinin kükürtdioksit (SO₂) ve partikül madde (PM₁₀) parametreleri yönünden değerlendirilmesi ile bu iki bölgedeki hava kirliliğinin çözümüne katkıda bulunmak adına, sorunun ve varsa farklarının ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onayı

19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 Sayılı "Klinik araştırmalar hakkında yönetmelik" gereği çalışma için etik kurul onayı alınmamıştır (9).

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 20 paket programı kullanılmıştır. Sürekli ölçümler için

normallik kontrolleri Kolmogorov-Smirnov testi ile test edilmiştir ve normal dağılım göstermediği gözlenmiştir. Yaz ve kış sezonlarına göre PM₁₀ ve SO₂ değerlerine ait karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi; aylara göre karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır ve tanımlayıcı istatistikler olarak minimum, maksimum ortanca ve %25-%75 aralık değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır ve tanımlayıcı istatistikler olarak frekans ve yüzde değerleri verilmiştir. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Soma'da 2017 yılında 269 gün PM₁₀ , 298 gün SO₂ ölçümü yapılırken; Manisa'da 350 gün PM₁₀ , 349 gün SO₂ ölçümü yapılmıştır. Soma'da 2017 yılında PM₁₀ ortalaması 78.02±40.72 (min:23, max:219), Manisa'da 77.03±28.32 (min:40, max:186); Soma'da SO₂ ortalaması 89.08±91.62 (min:1, max:457), Manisa'da 9.65±4.91'tir (min:1, max:27). Soma'da PM₁₀ kış sezonu ortalaması 92.85±44.57, yaz sezonu ortalaması 55.32±17.17 (z=-7.37, p<0.001) iken Manisa'da PM₁₀ kış sezonu ortalaması 87.12±34.07, yaz sezonu ortalaması 66.92±16.22'dir (z=-5.58, p<0.001). Soma'da en yüksek PM₁₀ ortalaması Kasım (111.30±35.37), en düşük PM₁₀ ortalaması haziran ayında (51.76±14.75) gerçekleşmiştir (F=13.72, p<0.001). Manisa'da ise en yüksek PM₁₀ ortalaması Kasım (118.40±35.87), en düşük PM₁₀ ortalaması Temmuz ayında (60.67±8.47) gerçekleşmiştir (F=14.41, p<0.001). Soma'da ve Manisa'da PM₁₀ HKİ sınıflamasının iyi, orta ve hassas seviyeleri görülmüş, yaz ve kış sezonuna göre dağılımı anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla: $\chi^2=55.32$, p<0.001; $\chi^2=26.61$, p<0.001). Soma'da ve Manisa'da PM₁₀ HKİ sınıflamasının yaz ve kış sezonuna göre dağılımı gösterilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1. Soma'da ve Manisa'da PM₁₀ HKİ sınıflamasının yaz ve kış sezonuna göre dağılımı

Şehir	Sezon	İyi Sayı(Yüzde)*	Orta Sayı(Yüzde)*	Hassas Sayı(Yüzde)*	Toplam Sayı(Yüzde)**	İstatistik χ^2, p
Soma	Yaz sezonu	46 (42,2)	61 (56,0)	2 (1,8)	109 (40,5)	55,32
	Kış sezonu	28 (17,5)	68 (42,5)	64 (40,0)	160 (59,5)	<0,001
	Toplam	74 (27,5)	129 (48,0)	66 (24,5)	269 (100,0)	
Manisa	Yaz sezonu	23 (12,6)	149 (81,4)	11 (6,0)	183 (52,3)	26,61
	Kış sezonu	13 (7,8)	111 (66,5)	43 (25,7)	167 (47,7)	<0,001
	Toplam	36 (10,3)	260 (74,3)	54 (15,4)	350 (100,0)	

*Satur yüzdesi

**Sütun yüzdesi

Soma'da ve Manisa'da PM₁₀ 24 saatlik 50 µg/m³ limit değerin aşıldığı ve aşılmadığı gün sayısının yaz ve kış sezonuna göre dağılımı gösterilmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Soma'da ve Manisa'da PM₁₀ 24 saatlik 50 µg/m³ limit değerin aşıldığı ve aşılmadığı gün sayısının yaz ve kış sezonuna göre dağılımı

Şehir	Sezon	50 µg/m ³ altı Sayı(Yüzde)*	50 µg/m ³ üstü Sayı(Yüzde)*	Toplam Sayı(Yüzde)**	İstatistik χ^2, p
Soma	Yaz sezonu	46 (42,2)	63 (57,8)	109 (40,5)	19,83
	Kış sezonu	28 (17,5)	132 (82,5)	160 (59,5)	<0,001
	Toplam	74 (27,5)	195 (72,5)	269 (100,0)	
Manisa	Yaz sezonu	23 (12,6)	160 (87,4)	183 (52,3)	2,16
	Kış sezonu	13 (7,8)	154 (92,2)	167 (47,7)	0,14
	Toplam	36 (10,3)	314 (89,7)	350 (100,0)	

*Satur yüzdesi

**Sütun yüzdesi

Soma'da SO₂ kış sezonu ortalaması 131±86.28, yaz sezonu ortalaması 14.73±17.46 (z=-13.11, p<0.001) iken Manisa'da SO₂ kış sezonu ortalaması 11.36±6.94, yaz sezonu ortalaması 8.6±3.88'dir (z=-3.64, p<0.001). Soma'da en yüksek SO₂ ortalaması Ocak (192.96±90.07), en düşük SO₂ ortalaması Temmuz ayında (8.84±8.29) gerçekleşmiştir (F=43.78, p<0.001). Manisa'da ise en yüksek SO₂ ortalaması Kasım (16.00±6.22), en düşük SO₂ ortalaması Mayıs ayında (7.03±3.42) gerçekleşmiştir (F=11.03, p<0.001). Soma'da 125 µg/m³ SO₂ limit değeri yaz sezonunda hiç aşılmamışken kış sezonunda 83 (%46.4) gün aşılmıştır. Soma ve Manisa'da yaz sezonunda 125 µg/m³ SO₂ limit değeri aşılmamıştır.

Soma'da ozon ve karbonmonoksit ölçümü de yapılmaktadır. Ozon (O₃) için 8 saatlik ortalama 15.77±11.62 (min:0,00; max:62,00). Karbonmonoksit (CO) için 8 saatlik ortalama 763.48±733.66 (min:0,00; max:5020,00). Ozon (O₃) için 8 saatlik ortalama limit değeri olan 120 µg/m³ değeri hiç aşılmamıştır. Karbonmonoksit (CO) için 8 saatlik ortalama limit değeri olan 10000 µg/m³ değeri hiç aşılmamıştır.

TARTIŞMA

Ülke çapında pek çok ilimizde olduğu gibi Manisa ve Soma'da da hava kirliliği yaşanmakta ve bu durumdan bölgede yaşayan halkın sağlığı olumsuz etkilenmektedir. Türkiye'nin birçok ilinde SO₂ konsantrasyonları sınır değerleri aşmamaktadır (2,10). Ancak Manisa-Soma'da olduğu gibi, Amasya- Suluova, Edirne-Keşan, Hakkâri, Ordu-Fatsa, Tekirdağ'da yılda 3 defadan fazla aşılmaması gereken limit değeri aşıldığı bulunmuştur. Çalışmamıza göre; Manisa-So-

ma'da limit değer 2017 yılında 83 kez aşılrken, Amasya-Suluova'da 39 kez, Edirne-Keşan'da 181 kez, Hakkâri'de 16 kez, Tekirdağ'da 16 kez, Ordu-Fatsa'da 13 kez aşılmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde limit aşımaları diğer illerde de kış sezonunda gerçekleşmektedir. SO₂ kaynakları fosil yakıtların yanması ve taşıtlardan kaynaklanan emisyonlar olarak bilinmektedir (2). Soma'da henüz doğalgaz ile ısınmaya geçilmemiş olması, kış aylarında artan SO₂ konsantrasyonları ısınma amacıyla fosil yakıtların özellikle kömür kullanımını akla getirmektedir (5). Isınmanın yanında Amasya- Suluova, Edirne-Keşan'da olduğu gibi Soma'da SO₂ kirliliği probleminin en büyük nedeni enerji üretimi için termik santralde kömür kullanılmasından kaynaklı olduğu görülmektedir (2,11). Kömür, petrol ve doğalgaz gibi yakıtlarda var olan kimyasal enerjiyi ısı enerjisine, ısı enerjisini mekanik enerjiye, mekanik enerjiyi de elektrik enerjisine dönüştürmek için termik santraller kullanılmaktadır. Termik santrallerin en bilinen çevresel etkisi hava kirliliğidir.

Türkiye'nin birçok ilinde SO₂ kirliliği olmamasına rağmen termik santrallerin olduğu bölgelerde SO₂ kirliliği yoğun olarak yaşanmaktadır (11,14). Kömürlü termik santrallerden çevreye kükürt dioksitin yanı sıra partiküler madde, azot oksitler, karbondioksit, karbon monoksit, uçucu organik bileşikler (VOC), dioksinler, hidroklorik asit, kül, radyoaktif maddeler, ağır metaller de salınmaktadır (11,12,15). Bu nedenle termik santraller faaliyette buldukları bölgede yaşayan insanlar için ciddi sağlık riskleri oluşturmaktadır (10,12). Termik santrallerin faaliyet gösterdiği bölgelerde yaşayan insanlarda hava kirliliğinin neden olduğu hastalıklar sıkça görünmektedir (2,12,13). Dünya'da da termik santrallerin çok fazla bulunduğu ülkelerde hava kirliliği günlük hayatı yaşanamaz hale getirmeye başlamıştır (2, 12). Bu etkiler ve riskler biliniyor olmasına rağmen elektrik üretiminde kömürü yüksek oranda kullanan çok sayıda ülke bulunmaktadır. Bu ülkeler arasında, 2013 yılı itibarıyla; Güney Afrika Cumhuriyeti (% 92.6), Polonya (% 83.7), Kazakistan (% 81.3), Çin (% 74.7), Hindistan (% 72.7), Avustralya (% 64.6), İsrail (% 54.7), Endonezya (% 51.2), Çek Cumhuriyeti (% 47.9), Almanya (% 44.6), ABD (% 39.7) ve Japonya (% 28.5) sayılabilir. Türkiye ise 2015 yılında ürettiği elektriğin % 29.1'ini kö-

mürden elde etmiştir. Hava ve çevre kirliliğinin insan sağlığına olumsuz etkilerini azaltmak için; enerji üretiminde fosil yakıtların oranını mutlaka acil şekilde düşürmek gerekmektedir. Ancak Dünyada 2015 yılında tüketilen enerji kaynağı olarak petrol % 32.9 ile birinci sırada yer almakta, petrolü kömür (% 29.2) ve doğal gaz (% 23.9) izlemektedir. Toplamda % 86 oranında olan fosil yakıtlara yüksek bağımlılık bulunmaktadır.

Türkiye'de tüketilen enerji kaynakları Dünya ile benzerdir. Küresel çapta izlenen politikalarda kısa zamanda radikal değişiklikler olmaz ise, kısa ve orta vadede fosil yakıtların kullanımında bir azalma beklenmeyecektir. Küresel alternatif enerji kaynakları araştırılmasına rağmen kömürün elektrik üretimindeki önemi devam etmekte olup önümüzdeki yıllarda da önemini koruyacağı tahmin edilmektedir. Dünya elektrik ihtiyacının % 40'ından fazlasını kömürden elde ettiği elektrik ile karşılamaktadır. Türkiye 2015 yılı verilerine göre enerji kaynakları yönünden %76 oranında dışa bağlı bir ülke olduğumuz için yerli kömüre dayalı santral projeleri alanında çalışmalar yoğun bir şekilde sürdürülmektedir. Ancak ülkemizde elektrik üretiminde linyit olarak isimlendirilen düşük kaliteli yerli kömürler kullanılmaktadır. Ayrıca elektrik üretimi için kurulan santrallerin çoğunun ortalama yaşları 30 yılın üstünde olması nedeniyle verimleri düşüktür (11,15). Soma termik santralinin en son kurulan ünitesi 1992 yılında kurulmuştur (16). Soma'da bulunan termik santralinin yaşı itibarıyla veriminin düşmesi ve linyit kömürü kullanılması SO₂ kirliliğine katkısı olabilir. Türkiye'de birçok ilde olduğu gibi; Soma'da ve Manisa'da PM₁₀ kirliliği önemli bir sorun olarak görünmektedir (2,17). Yapılan bir çalışmada; Doğu Anadolu Bölgesinde en yüksek partikül madde konsantrasyon değerleri kış aylarında bulunmuştur (17). Soma'da da PM₁₀ değerleri kış aylarında özellikle yüksek iken yaz aylarında kış aylarından daha düşük seviyelere inmektedir. Ancak Soma'da yaz aylarında bir düşüş gerçekleşse de yılda 35 kereden fazla aşılmaması gereken 50 µg/m³ limit değeri kış sezonunda 132 kez yaz sezonunda ise 63 kez aşıldığı bulunmuştur. Özellikle kış aylarında PM₁₀ kirliliğinin fazla olması, kaynağın ısınma kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Soma'da henüz ısınma amacıyla doğalgaz kullanımına geçilmemiştir.

Oysa ki doğalgaz kullanılmaya başlanan illerde hava kirliliğinde kayda değer azalma meydana gelmiştir (18-21). Manisa'da ise PM₁₀ değerlerindeki yükseklik kış ve yaz sezonunda farklılık göstermemektedir. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yapılan çalışma da yaz aylarında da kış aylarına yakın yüksek konsantrasyonlar gözlenmiştir. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde ısınmanın yanında güneyden gelen toz taşınımının PM₁₀ için etkin kaynak olabileceği belirtilmiştir (17). Manisa'da yılda 35 kereden fazla aşılması gereken 50 µg/m³ limit değeri yaz sezonunun %87,4'ünde kış sezonunun %92,2'sinde aşılmıştır. PM₁₀ değeri Manisa'da bir yılda sadece 36 gün 50 µg/m³ limit değerinin altında bulunmuştur. Bu sonuçlar göstermektedir ki; PM₁₀ kirliliği hem kış hem de yaz aylarında sorun olmaya devam etmektedir. Manisa gibi bazı illerde yaz sezonunda da PM₁₀ değerleri sorun olmaya devam etmektedir (22,23). Yaklaşık on yıldır doğalgazın kullanıldığı Manisa'da bütün yıla yayılan bir kirliliğini sadece ısınma kaynaklı olduğunu düşünmek mümkün değildir. Manisa'da nüfus yoğunluğuna bağlı olarak yoğun bir şehir içi trafiği vardır. Ayrıca Marmara bölgesini Ege bölgesinin tatil bölgelerine bağlayan karayolu şehir merkezinden geçmektedir. Bugün, hava kirliliğinin yarısını motorlu taşıtların oluşturduğu belirtilmektedir (5,24,25). Ayrıca Manisa Organize Sanayi Bölgesi şehir merkezine yakın bir konumda faaliyet göstermektedir (25). Manisa'da bu kirliliğin muhtemel kaynakları konutlardaki ısınma faaliyetleri, inşaat sektörü, şehir içi ve şehirlerarası trafik ve sanayi kuruluşlarından kaynaklanan emisyonlar olduğu düşünülmektedir.

Hava kirleticilerine ait ölçüm değerlerini anlamak ve bu kirleticilere ait limit değerleri akılda tutmak halk için oldukça zor olmaktadır. Hava kalitesinin durumunu kamuoyuna anlatırken halkın kolayca anlayabileceği dünyada yaygın olarak kullanılan, Hava Kalitesi İndeksi (HKİ) denilen sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Bu sınıflama sistemi ile havadaki kirleticilerin konsantrasyonlarına göre hava kalitesini iyi, orta, hassas, sağlıklı, kötü, tehlikeli vb. şeklinde derecelendirme yapılmaktadır (3). Soma'da ve Manisa'da PM₁₀ HKİ sınıflamasına göre iyi, orta ve hassas seviyeleri görülmüştür. Düzce'de yapılan bir çalışmada PM₁₀ HKİ'nin çok iyi, iyi ve yeterli seviyelerinin yanında orta, kötü ve çok kötü se-

viyeleri de görülmüştür (26). Farklı kesme noktaları ile çalışılan iki çalışmanın sonuçlarına göre Düzce daha ciddi PM₁₀ kirliliği yaşamaktadır.

SONUÇ

PM₁₀ ve SO₂ düzeyleri kış sezonunda artış göstermekle birlikte, PM₁₀ kirliliği Soma'da kış sezonunda, Manisa'da hem kış ve hem de yaz sezonunda etkili olmaktadır. Soma'da PM₁₀ kirliliğinin yanında SO₂ kirliliği de vardır. Özellikle kış sezonunda SO₂ limit değerleri halk sağlığını tehdit edecek düzeylere ulaşmaktadır. Soma ısınma amaçlı doğalgaz kullanımına geçmesi durumunda hava kalitesinde olumlu etkisi olacaktır. Manisa'daki PM₁₀ kirliliği ise bütün yıla yayılan kompleks ve çözümü daha zor bir sorun olarak görünmektedir. Manisa'da doğalgaz kullanımının hava kirliliğine tek başına çözüm olmadığı açıktır. Bu nedenle Manisa'nın hava kirliliği haritası çıkarılarak, kirletici kaynağına yönelik önlemler şehirdeki paydaşlarla birlikte uygulamaya konulmalıdır. Daha temiz bir hava için kent yöneticileri, kent sakinleri, işadamları hep birlikte çalışması gerekmektedir. Toplumun ilgilendiren sorunlarda çözümdeki başarı toplumun farkındalığına ve çözüm için katılımına bağlıdır. Bu nedenle kurumlar hava kirliliği ile mücadele ederken toplum ayağı eksik bırakılmamalıdır. Bu mücadelede toplumdaki bireylerin üzerine düşen ise yaşadığı bölgenin hava kalitesini öğrenmek, belirlenen önlemlerin uygulanmasına destek olmak, bilinçli tüketim ve enerji tasarrufu yaparak hava kirliliğini azaltmaktır. Hava kirliliği ile mücadelede toplumun katılım ve desteğini sağlamak amacıyla özellikle Manisa gibi illerde kitle iletişim araçlarında hava durumu bültenlerinde meteorolojik verilerin yanında bölgelerin hava kalitesi indeksinin düzenli olarak sunulması hava kirliliğinin çözümünde hep birlikte çalışma olanağını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Piyal B (Editör). Halk Sağlığı. İn: Akdur R. Çevre Sağlığı. 1nci Baskı, Ankara: Ankara Üniversitesi Uzaktan Eğitim Yayınları, 2011:230-272.
2. TMMOB Çevre Mühendisleri Odası. Hava Kirliliği Raporu 2017.http://cmo.org.tr/resimler/ekler/2145efce8f89f52_ek.pdf Erişim 19.03.2018.

3. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı Hava İzleme İstasyonları Web Sitesi, <http://www.havaizleme.gov.tr/Default.ltr.aspx> Erişim 21.02.2018.
4. World Health Organization (WHO). Air pollution. <http://www.who.int/airpollution/ambient/pollutants/en/> Erişim 21.02.2018.
5. Tecer LH. Hava kirliliği ve sağlığımız. Bilim ve Aklın Aydınlığında Eğitim 2011;135:15-29.
6. WHO Media centre. 7 million premature deaths annually linked to air pollution. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/> Erişim 25.02.2018.
7. Bayat B. Hava kirliliği ve kontrolü. Bilim ve Aklın Aydınlığında Eğitim 2011;135:55-9.
8. Hava Kalitesi Değerlendirme ve Yönetimi Yönetmeliği. <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.12188&MevzuatIisiki=0&sourceXmlSearch=hava%20kalitesi> Erişim 22.02.2018.
9. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/08/20110819-9.htm> Erişim 26.02.2018.
10. Tema Türkiye Erozyonla Mücadele, Ağaçlandırma ve Doğal Varlıkları Koruma Vakfı. Termik Santral Etkileri Uzman Raporu: Konya-Karapınar Kapalı Havzası. <http://www.tema.org.tr/folders/14966/categorial1docs/1148/TERMIK%20SANTRAL%20RAPOR%20A5%20BASKI.pdf> Erişim 19.03.2018.
11. Guttikunda SK, Jawahar P. Atmospheric emissions and pollution from the coal-fired thermal power plants in India. Atmospheric Environment 2014;92:449-60.
12. Pokale WK. Effects of thermal power plant on environment. Sci Revs Chem Commun 2012;2(3):212-5.
13. Avcı S. Türkiye'de termik santraller ve çevresel etkileri. Coğrafya Dergisi 2005;13:1-26.
14. Özşahin E, Eroğlu İ, Pektezel H. Keşan'da (Edirne) hava kirliliği. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2016; (36): 83-100.
15. TMMOB Makina Mühendisleri Odası. Türkiye'de Termik Santraller. Ankara: Yayın no: MMO 668, 2017:1-252.
16. Soma Termik Santrali. Hakkımızda. <http://soma-termik.com.tr/Tr/kurumsalErişim> 21.03.2018.
17. Dolar A, Saraç HK. Türkiye'nin Doğu İllerindeki Hava Kalitesinin PM10 Yönüyle İncelenmesi. İğdır Üni Fen Bilimleri Enst Der 2015;5(4):25-32.
18. Çay Y, Yıldız A. Fosil kaynaklı yakıtların neden olduğu hava kirliliğinin doğal gaz kullanımı ile değişimi, Van ili örneği. Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi 2011;8(4):45-52.
19. Yazıcı H, Akçay M, Çay Y, Sekmen Y, Yılmaz İT, Gölcü M. Hava kirliliğinin doğal gaz kullanımı ile değişimi, Denizli ili örneği. Selçuk-Teknik Dergisi 2010;9(3):205-15.
20. Keçebaş A, Gedik E, Kayfeci M. Fosil yakıtların kullanımından kaynaklanan hava kirliliği üzerine jeotermal enerji ve doğalgaz kullanımının etkisi: Afyon örneği. Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi 2010;7(3): 23-30.
21. Yıldız A, Çay Y, Özer F. Karabük ilindeki hava kirliliğinin doğal gaz kullanımı ile değişimi. Tarih Kültür ve Sanat Araştırmaları Dergisi 2011;1(4):497-506.
22. Erdem SS, Mayda AS. Düzce hava kalitesi izleme istasyonu 1 Nisan 2015-31 mart 2017 tarihleri arasındaki verilerinin incelenmesi. Sakarya Tıp Dergisi 2017;7(4):176-83.
23. İskender S, Bolu F, Yılmaz M, Mayda AS. Düzce hava kalitesi izleme istasyonu 1 Ekim 2011-31 Mart 2015 tarihleri arasındaki verilerinin incelenmesi. DÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2016; 6(3): 161-7.
24. Avşar E, Alp K, Toröz İ. Balıkesir İli Burhaniye İlçesi (İskele Mahallesi) Hava Kalitesinin Değerlendirilmesi. BEÜ Fen Bilimleri Dergisi 2015;4(1):68-82.
25. T.C. Manisa Valiliği. <http://www.manisa.gov.tr/sayilarla-manisa> Erişim 19.03.2018.
26. Mayda AS, Yılmaz M. Düzce Hava Kalitesi İzleme İstasyonu 2007-2011 Yılları Arası Verilerinin Değerlendirilmesi. TAF Prev Med Bull 2013;12(1):11-8.

FACTORS AFFECTING MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS WITH BRONCHIECTASIS

BRONŞEKTAZİLİ HASTALARDA MORTALİTE VE MORBİDİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Berna AKINCI ÖZYÜREK¹, Şerife S.BOZBAŞ², Eylül B. YILMAZ³, Gaye ULUBAY²
Şule AKÇAY², Fusun E. EYÜBOĞLU²

¹Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
²Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Bronşektazide tekrarlayan bronş enfeksiyonları; akciğer fonksiyonlarında azalma, mortalite ve morbiditede artışa yol açar. Çalışmamızda bronşektazide mortalite oranlarını ve mortaliteye yol açan risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi (YRBT) olan 104 hasta dahil edildi. Demografik özellikleri, semptomları, fizik muayene bulguları, YRBT bulguları, solunum fonksiyon testleri, balgam analizleri ve kültür sonuçları, antibiyotik dirençleri, enfeksiyon parametreleri, yoğun bakım ihtiyaçları ve mortalite oranları retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Ortalama yaş 59.5 ± 15.1 idi. Hastaların % 65.4'ünün balgam şikayeti vardı, % 27.9'unda balgam kültüründe mikroorganizma saptandı. % 11.5 olguda antibiyotik direnci saptandı. Enfeksiyon sıklığı, antibiyotik direnci; yaş, sigara ve solunum yetmezliği mortalite ile ilişkili bulundu ($p < 0.05$). Antibiyotik direnci olan ve olmayan hastalar arasında FEV₁%'de farklılık saptandı ($p < 0.05$). FEV₁ ile antibiyotik direnci ($r = -0.257$, $p = 0.02$), solunum yetmezliği ($r = -0.288$, $p = 0.01$) ve enfeksiyon sıklığı ($r = -0.329$, $p = 0.003$) arasında negatif ilişki saptandı. Sık enfeksiyon geçirenlerde FEV₁ < % 60 olarak ölçüldü ($p = 0.003$). Pulmoner hipertansiyon daha yaygın olarak tübüler ve bilateral bronşektazisi olan hastalarda bulundu (% 21.2).

SONUÇ: Bronşektazide ileri yaş, sigara içimi, enfeksiyon sıklığı, solunum yetmezliği ve antibiyotik direnci mortalite riskinin artması ile ilişkilidir. Çalışmamızda antibiyotik direnci saptanan hastalarda FEV₁ < % 60 olarak bulunmasının mortaliteyi artırdığını saptadık.

ANAHTAR KELİMELER: Bronşektazi, enfeksiyon, mortalite, pulmoner fonksiyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Recurrent bronchial infections lead to a decrease in pulmonary function and an increase in mortality and morbidity in patients with bronchiectasis. We aimed to evaluate mortality rate and identify risk factors in mortality in patients with bronchiectasis.

MATERIAL AND METHODS: In this study the records of 104 patients who underwent high resolution computed tomography (HRCT) were evaluated. Demographic variables, symptoms, physical examination findings, HRCT and pulmonary function test (PFT), culture and sputum analysis results, antibiotic resistance, infection markers, need to stay in intensive care unit and mortality rates were examined.

RESULTS: The mean age was 59.5 ± 15.1 years. Sputum production was detected in 65.4% of the cases and in 27.9% a microorganism was identified on sputum culture. Antibiotic resistance was detected in 11.5% of the cases. Infection episode, antibiotic resistance, age, smoking and respiratory insufficiency were associated with mortality ($p < 0.05$ for all). A significant difference was noted in FEV₁% between patients with and without antibiotic resistance ($p < 0.05$). There was negative association between FEV₁ and antibiotic resistance ($r = -0.257$, $p = 0.02$), respiratory insufficiency ($r = -0.288$, $p = 0.01$) and infection episodes ($r = -0.329$, $p = 0.003$). Number of infection episode was higher in patients with a FEV₁ < 60% ($p = 0.003$). Pulmonary hypertension was detected in 21.2% of the patients which was significantly more common in tubular and bilateral bronchiectasis.

CONCLUSIONS: Older age, smoking, infection episode, respiratory insufficiency and antibiotic resistance were associated with an increased risk of mortality. Our findings indicate that antibiotic resistance should be determined in patients with bronchiectasis who have a FEV₁ value < 60% as these cases have increased mortality.

KEYWORDS: Bronchiectasis, infection, mortality, pulmonary function

Geliş Tarihi / Received: 10.05.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 25.09.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Berna AKINCI ÖZYÜREK

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
drberna_1982@yahoo.com

INTRODUCTION

Bronchiectasis is defined as chronic and irreversible dilatation of the bronchi and a decrease in lung function which manifests as coughing and sputum production. It is characterized by a repetitive cycle of inflammation followed by infections causing structural damage to the bronchi and bronchioles (19). Infections are the most common causes of bronchiectasis. If not diagnosed early and not treated on time bronchial destruction occurs. As a result impairment in lung function becomes evident leading to an increase in morbidity and mortality. High-resolution computed tomography (HRCT) scan of the lung is proven to be a high sensitive and noninvasive technique for delineating the bronchiectatic segments (2). Patients with bronchiectasis are usually monitored clinically using reported symptoms and pulmonary function tests (PFTs). Airway obstruction is mild to moderate in severity but may worsen over the time.

Literature about the mortality associated with bronchiectasis is limited (3). Therefore, in this study we aimed to investigate the type, degree of involvement and the factors associated with mortality and morbidity in patients with bronchiectasis whose diagnoses were confirmed with HRCT.

MATERIALS AND METHODS

In this study the records of 104 adult patients (range 18-85 years) who underwent HRCT between 2000-2009 and identified as having bronchiectasis were evaluated. Patients with HRCT findings compatible with interstitial lung disease, severe emphysematous disease, patients with known neoplasm, and cystic fibrosis were excluded. Diagnosis of bronchiectasis was established in all cases by chest HRCT scanning in sections of 1 to 1.5 mm every 10 mm. Standard HRCT criteria for diagnosing bronchiectasis are well established (4). The most specific criteria are an internal diameter of bronchus wider than its adjacent artery and failure of the bronchi to taper. Based on HRCT findings bronchiectasis was classified and analyzed as cystic, tubular and traction type and analyzed. The etiology of bronchiectasis in the study group was not investigated.

Demographics, smoking history, systemic diseases, symptoms at admission, physical examination findings, and HRCT results were noted. Results of pulmonary function test (PFTs) which was performed when the patients were stable, arterial blood gas (ABG) analyses, transthoracic Doppler echocardiography were recorded. Laboratory results including leucocyte count, C-reactive protein and sedimentation rate were obtained. Pulmonary function tests had been obtained in the sitting upright position with a clinical spirometer (SensorMedics Vmax spectra 229, Bithoven, The Netherlands). Forced vital capacity (FVC), volume of forced expiration in the first second (FEV₁), expiratory air flow rates in the middle segment of forced vital capacity (FEF_{25-75%}), and FEV₁/FVC had been obtained. Carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) had been measured by a single breath method. The DLCO value had been corrected for hemoglobin concentration. Spirometry results are expressed with standard gender and race specific prediction equations where appropriate (5). Arterial blood gas analyses had been done with the subjects breathing room air in an upright position at rest. A complete transthoracic echocardiographic evaluation including two-dimensional, continuous-wave color Doppler examinations had been performed. Using continuous wave Doppler the maximum tricuspid regurgitant flow (v) had determined. The modified Bernoulli equation was employed to estimate right ventricular systolic pressure (RVP) which had been considered to be equal to the systolic pulmonary artery pressure (SPAP) in the absence of right ventricular outflow obstruction or pulmonary valve stenosis (6). Patients had been diagnosed as having pulmonary hypertension (PH) when the Doppler echocardiographically had measured SPAP values were ≥ 30 mmHg .

Culture and sputum analysis results, antibiotic resistance, infection markers, long term oxygen therapy, need to stay in intensive care unit and mortality and factor affecting mortality rates were examined. Acute exacerbation of bronchiectasis was defined as change in sputum production, increased dyspnea, increased cough, fever (temperature > 37.8 C°), increased wheezing, fatigue or malaise, radiographic evidence of new infiltrate, change in breath sounds.

Infection episodes per year and mortality data were assessed based on patient interviews and medical records. Use of medications, short and long acting β_2 adrenergic agonist and inhaler steroid were noted.

Ethics Approval

The study protocol was approved by the Basant University, Faculty of Medicine Ethics Committee.

STATISTICAL ANALYSIS

SPSS software (Version 10.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analyses. Continuous variables were presented as mean \pm SD or median and interquartile range, as appropriate. In order to compare continuous parameters, student t-test was performed. The chi-square test was used to compare non-parametric variables. Correlations were established with the Spearman rank correlation or Pearson product moment correlation analysis, as appropriate. All p-values were two-sided, and a pvalue <0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

The mean age was 59.5 ± 15.1 years and %50 were male. Demographic variables and laboratory data are outlined in (Table 1).

Table 1. General characteristics of study patients with bronchiectasis

Demographic characteristics	n=104
Age (years)	59.5 \pm 15.1 (18-85)
Sex (Female/Male)	52/52
Smoking history	39 (37.5%)
Smoking years (pack/years)	40.1 \pm 33.4
History of lung infection	46 (44.2%)
COPD	39 (37.5%)
Asthma	15 (14.4%)
Respiratory insufficiency	13 (12.5%)
History of tuberculosis	7 (6.7%)
CRP mg/L (attacks/stable)	69.7/6.3
Leucocyte (thousand/uL) (attacks/stable)	10000/7035
Sedimentation (mm/h) (attacks/stable)	46.0/24.4
Mortality	12 (11.5%)

history of lung infection was identified in 46, and tuberculosis in 7 cases. The most common symptoms for admission to hospital were coughing, sputum production and dyspnea (Table 2).

Table 2. Symptoms at admission

Admission symptom	n=104
Control	18 (17.3%)
Coughing	11 (10.6%)
Sputum production	4 (3.8%)
Dyspnea	19 (18.3%)
Coughing and sputum	22 (21.2%)
Coughing+dyspnea	5 (4.8%)
Coughing+sputum+dyspnea	25 (24%)

On physical examination at admission crackles were heard on both lung fields in 43.3%, left hemithorax in 13.5% and right lung in 8.7% of the cases. On HRCT, bronchiectasis was identified as bilateral in 63.5%, 20.2% right sided and in 16.3 left sided. With regard to type of bronchiectasis; it was classified as cystic in 50%, tubular in 27.9%, cystic and tubular 17.3% and traction in 4.8% of the study population. The findings of the sputum microscopy and culture results of the 68 patients with sputum production are summarized in (Table 3).

Table 3. Sputum analysis and culture results

Sputum	n=68
Sputum microscopic evaluation results	
No microorganism, n (%)	42 (40.4)
Gram positive cocci, n (%)	13 (12.5)
Gram negative bacilli, n (%)	8 (7.7)
Diplococcus, n (%)	3 (2.9)
Gram positive cocci, gram negative bacilli, n (%)	2 (1.9)
Sputum culture results	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	6 (31.5)
α -Hemolytic Streptococcus, n (%)	3 (15.8)
Streptococcus pneumoniae, n (%)	2 (10.5)
Candida albicans, n (%)	2 (10.5)
Escherichia coli, n (%)	2 (10.5)
Staphylococcus aureus, n (%)	1 (5.3)

Sputum ARB was ordered in 37 patients and it was negative in all of them. In 19 of 68 patients with sputum culture a microorganism was isolated.

ted, *Pseudomonas aeruginosa* being the most common microorganism. PCO_2 was higher and FVC and FEV_1 values were lower in patients in whom *Pseudomonas aeruginosa* was isolated. Ninety three patients had undergone PFT when in stable conditions. Obstructive pattern was noted in 50.5%, mixed in 10.7%, restrictive in 2.2% and normal in 22.6% of the patients. Data about ABG analysis and PFT are provided in (Table 4).

Table 4. Arterial blood gases and PFT parameters

Arterial blood gases (n=30)	
pH	7.4 ± 0.04
pCO_2 (mmHg)	39.0 ± 7.6
pO_2 (mmHg)	63.1 ± 15.1
HCO ₃ (mmol/L)	25.3 ± 4.1
SpO ₂ (%)	92.5 ± 4.9
PFT parameters (n=93)	
FVC (%)	88.9 ± 23.6
FEV_1 (%)	72.4 ± 26.1
FEV_1/FVC	65.1 ± 14.2
FEF_{25-75} (%)	43.1 ± 31.7
TLC (%)	90.3 ± 25.5
VC (%)	89.3 ± 23.3
RV (%)	96.2 ± 46.1
DLCO (%)	87.5 ± 22.4

Reversibility test was performed on 66 (63.5%) patients and it was positive in 11 (10.6%) of them. With regard to medications; 41 (39.4%) patients were on inhaled steroid, 37 (35.6%) on short acting β_2 adrenergic agonist, 56 (53.8%) on long acting β_2 adrenergic agonist. On Doppler echocardiographic examination PHT was detected in 21.2% of the cases. The prevalence of PH was higher in patients with tubular type and bilateral bronchiectasis and decreased DLCO (%) ($P < 0.05$). There was no association between type of bronchiectasis and respiratory failure. Respiratory failure and infection episodes were higher in patients with $FEV_1 < 60\%$. Antibiotic resistance was identified in 12 of 19 patients with positive sputum culture. A significant difference in $FEV_1\%$ was detected in patients with and without antibiotic resistance ($53.6 \pm 26.3\%$ vs $74.8 \pm 16.4\%$ respectively; $p = 0.021$). Mortality rate was higher in patient with antibiotic resistance ($p = 0.01$, $r = 0.241$), however no relation was noted between antibiotic resistance and extent of bronchiectasis.

By the end of the follow up, January 2010, (mean follow up = 4.2 years) 12 patients (11.5%) died. Four of the 6 patients admitted to intensive care unit were intubated and all of them died because of respiratory failure. Coexistence of coronary artery disease (CAD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were found to increase mortality ($p < 0.05$). Duration

of stay in hospital, infection episode, age and smoking were associated with mortality. CRP levels that were studied when the patients were stable were higher in patients who died than those who were alive (9.9 ± 4.6 vs 5.6 ± 4.5 mg/dL respectively; $p = 0.02$). Patients in whom *Pseudomonas* was isolated on sputum culture had higher mortality rates compared to those with another microorganism (16.7% vs 4.3%; $p = 0.02$). Non-smoking was associated with less *Pseudomonas* isolation on sputum culture ($p = 0.03$). Infection episode was higher in patients who were on inhaled steroid therapy than those who were not (1.3 ± 1.0 ; 0.6 ± 0.8 , $p < 0.05$). There was no association between mortality and the type and localization of bronchiectasis and pulmonary hypertension (PH)

DISCUSSION

Pulmonary function test

Functional impairment in bronchiectasis is related to the etiology and extent of the disease. Patients may develop progressive decline in pulmonary function due to ongoing infection, inflammation, and destruction of bronchi if a delay in diagnosis and therapy occurs. Impaired lung function in patients with bronchiectasis usually leads to chronic airflow obstruction (7). The most prominent change in PFT is decreased FEV_1/FVC due to airflow obstruction and there is a progressive decline in lung function over time with loss of FEV_1 . A decrease in vital capacity and residual volumes, restrictive pattern and a decrease in diffusion capacity might be observed in severe bronchiectasis because of atelectasis and restrictive abnormalities. It has been reported that the degree of airway obstruction is related to the extent of bronchiectasis on HRCT (8). Pulmonary function testing generally shows airflow obstruction ranging from modest to severe. A number of explanations have been offered to explain the finding of obstructive PFTs, including obliterative bronchiolitis, collapse of large airways on expiration, retention of endobronchial secretions, or concurrent asthma or emphysema, among others (9). In our study obstruction was identified in around half of the patients. The relation between airway obstruction and extent of bronchiectasis could not be evaluated

because of smoking history in the study group. Obstructive pattern on PFT may lead to a misdiagnosis of asthma. In a study by Grenier et al bronchiectasis was demonstrated on HRCT in around 30% of the patients with asthma (10). As bronchial hyperreactivity is prominent in bronchiectasis, bronchodilator testing when performing PFTs is recommended. Further tests should especially be ordered in patients having atypical symptoms with asthma. In our study reversibility was demonstrated in 10.6% of the cases with asthma symptoms and obstructive pattern. For this reason HRCT should be recommended in cases having atypical symptoms of asthma and abnormal lung graphy. The role of anti-inflammatory therapy in bronchiectasis is challenging. Martinez Garcia et al demonstrated a significant reduction in expectorated sputum and an improvement in health related quality of life as measured by the St George's Respiratory Questionnaire by fluticasone therapy (11). Tsang et al reported that inhaled fluticasone reduces sputum levels of inflammatory markers and the density of leukocytes (12). Because of the increased bronchial hyperreactivity and possible reversibility of the airflow obstruction in patients with bronchiectasis the use of bronchodilators could be part of their therapy. Since chronic inflammation is an ongoing process even in the stable phases of the disease it has been shown that inhaler steroid therapy is effective at reducing the symptoms, slowing the progression and suppressing the inflammation (13). Although not supported by randomized controlled trials it might be argued that low doses of inhaler steroids be used. However, owing to the lack of firm data and the local side effects of this therapy their routine is not recommended. For these reasons an individualized approach is needed to optimally evaluate and treat individuals with bronchiectasis. The aim should be to improve life quality of the patients and to decrease exacerbations instead of just dealing with small changes in PFT parameters.

Microbiologic evaluation

Recurrent infections, sputum production and progressive lung tissue damage are the basic characteristics of bronchiectasis. It has been demonstrated that even in asymptomatic and stable bronchiectasis patients bacterial colo-

nization occurs (14). These microorganisms represent a potential risk for lung infections and may secrete several inflammatory mediators that cause progressive tissue damage and airway obstruction. Colonization with potential pathogenic microorganisms is identified in 60-80% of patients under stable clinical conditions. The two main pathogens isolated in patients with bronchiectasis are *Haemophilus influenzae* and *Pseudomonas aeruginosa* (14, 15). Infection with *Pseudomonas aeruginosa* presents a management problem and may produce a more rapid decline in lung function (16).

King et al found that the severity of disease correlated with the infecting agents: patients with the mildest disease had no pathogens, while those with the most severe disease were colonized with *Pseudomonas* species (17). Furthermore lung lesions are more diffuse and the abnormalities in pulmonary functions are more severe in patients colonized with these agents (18). Correlations between lung function, severity of disease on HRCT scan and infection with *Pseudomonas aeruginosa* have previously been reported in bronchiectasis (19,20). In the present study *Pseudomonas* was the most commonly isolated microorganism on sputum culture. And in these patients PCO_2 was higher and airway obstruction is more prominent. For these reasons to limit progressive tissue damage and to decrease airway obstruction the colonized microorganisms should be identified and accordingly the appropriate antibiotics should be administered. Sputum culture in this regard is an easy, cheap and a non invasive method of identifying the colonized pathogens (14). Angrill et al demonstrated an association between airway colonization and FEV_1 below 80% of predicted and cystic-fibrotic type bronchiectasis on HRCT (14). In our patients there was no association between type of bronchiectasis and culture results, however the rate of positive sputum culture and infection episodes per year were higher in subjects with FEV_1 below 60% of predicted. Therefore we think that due to the high probability of airway colonization in patients with $FEV_1 < 60\%$ sputum culture should be obtained to diagnose and treat infection attacks for prevention of the progressive airway obstruction

and damage. In addition we suggest that because FEV₁ below 60% and mortality is higher in patients with antibiotic resistance, sensitivity to antibiotics should be determined once the diagnosis of bronchiectasis is established.

Pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension (PH) related to respiratory diseases is mostly mild to moderate, and the severity is associated with the category of respiratory disease (21).

PH develops in patients with bronchiectasis because of impaired pulmonary physiology as a result of structural changes in the lung. It is a common condition, especially in those with cystic bronchiectasis (22). In a study the prevalence of PH was reported as 32.9%, SPAP being higher in patients with cystic bronchiectasis. It has been shown that increasing SPAP was significantly correlated with a decline in DLCO percentage of predicted and correlated negatively with FEV₁ in patients with cystic bronchiectasis. High SPAP was associated with low pO₂ and high pCO₂ (19). In our study PH was diagnosed in 21.2% of the patients on echocardiographic examination. We identified that PH is significantly higher in patients with tubular bronchiectasis, bilateral bronchiectasis, hypoxia and respiratory insufficiency. These findings indicate that as a result of diffuse lung damage a decrease in diffusion capacity, hypoxia and respiratory insufficiency are seen, pulmonary vascular resistance increases and PH develops. PH may serve as a sign of lung parenchymal damage. For that reason in patients with PH, taking into account the symptoms and direct graphy findings, HRCT should be planned.

Mortality

Smoking is one of the major risk factor for the development of heart and lung disease. Abnormalities in cilia function and increase in mucus secretion lead to an increase in bacterial adherence and recurrent infections. In aggregate, these events lead to an increase in airway obstruction and parenchymal damage. It has been shown that development of COPD in bronchiectasis patients poses prognostic importance (23).

Finklea et al reported an association between

smoking and mortality but no data is provided about the amount and time of exposure to smoking. In this study we found that both the time of exposure to smoking and amount in pack years were associated with an increase in mortality (24). Additionally we detected that mortality is higher in patients with bronchiectasis when COPD and CAD coexist. For this reason the first step should be to stop smoking in patients with bronchiectasis. Loebinger et al reported the factors independently associated with mortality were age, St George's Respiratory Questionnaire activity score, infection with *Pseudomonas aeruginosa*, total lung capacity (TLC), residual volume/TLC and transfer factor coefficient (3). Mortality was substantially higher in patients with chronic colonization compared with noncolonized patients (25).

In our study isolation of pseudomonas on sputum culture and antibiotic resistance were identified as the predictors of mortality. Bacterial colonization was demonstrated as a contributing factor to increased mortality in patients with high serum CRP levels measured when the patients were stable. Wilson et al have reported that, there is an increase in the concentration of some acute phase reactants such as CRP, ESR, or IgA in patients with bronchiectasis that are correlated with decreased pulmonary function or extent of the disease (26). It has been proposed that systemic inflammation could be a spill-over phenomenon of local inflammatory markers from the lungs (27). For these reasons bronchiectasis should not be regarded as a localized disease and elevation of inflammatory markers, if not explained by another systemic disorder, the patients should be evaluated for colonization. Therefore early therapy might be advised to those cases with high CRP levels studied in stable conditions when harboring the other risk factors such as smoking, COPD.

In conclusion, when the diagnosis and treatment are delayed in bronchiectasis, inflammation and recurrent infections lead to a destruction in bronchi and a progressive decline in lung function. Pulmonary function testing should be routinely performed and in those with FEV₁ <60% colonization and antibiotic resistance should be determined because of

increased infection risk and mortality. Identification of the microorganisms on sputum culture and determination of antibiotic resistance should be done to give appropriate therapy. Older age, smoking, infection episode, respiratory insufficiency and antibiotic resistance were associated with an increased risk of mortality.

Limitations:

This study has several limitations. Inherent to its retrospective nature some tests were not available in all the cases. For example, sputum culture was not obtained in all the patients. Causes of bronchiectasis were not identified. Prospective studies with larger patient numbers and longer term follow up are needed to better clarify this issue.

Conflict Of Interest Statement

All support for this study came from institutional and departmental resources.

There is no conflict of interest to declare

REFERENCES

- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007;132:1565-1572.
- McGuinness G, Naidich DP, Leitman BS, McCauley DI. Bronchiectasis: CT evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;160:253-259.
- Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34:843-849.
- Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6: 437-444.
- Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26:153-161.
- Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:359-365.
- Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2002;246:1383-1393.
- Wong-You-Cheong JJ, Leahy BC, Taylor PM, Church SE. Airways obstruction and bronchiectasis: Correlation with duration of symptoms and extent of bronchiectasis on computed tomography. *Clinical Radiology*. 1992;45:256-259.
- Loubeyre P, Paret M, Revel D, Wiesendanger T, Brune J. Thin section CT detection of emphysema associated with bronchiectasis and correlation with pulmonary function test. *Chest*. 1996;109;2:360-365.
- Grenier P, Mourey-Gerosa I, Benali K, et al. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observations in 50 patients and inter- and intra-observer variability. *Eur Radiol*. 1996;6:199-206.
- Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Resp Med*. 2006;100:1623-1632.
- Tsang KW, Ho PL, Lam WK, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:723-727.
- Tsang KW, Tan KC, Ho PL, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax*. 2005;60:239-243.
- Angrill J, Agustí C, de Celis R, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002;57:15-19.
- Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1118-1126.
- Guan WJ, Gao YH, Xu G, et al. Sputum bacteriology in steady-state bronchiectasis in Guangzhou, China. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 May;19(5):610-9. doi: 10.5588/ijtld.14.0613.
- King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101:1633-1638.
- Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J*. 1996;9:1601-1604.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. ATS/ERS Task Force. *Eur Respir J*. 2004;23:932-946.
- Peinado VI, Barberá JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1605-1611.
- Yonghua Chen, Chunli Liu, Wenju Lu, et al. Clinical characteristics and risk factors of pulmonary hypertension associated with chronic respiratory diseases: a retrospective study. *J Thorac Dis*. 2016 Mar; 8(3): 350-358. doi: 10.21037/jtd.2016.02.58
- Alzeer AH, Al-Mobeirek AF, Al-Otair HA, et al. Right and left ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2008;133:468-473.

- 23.** Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J.* 1997;10:2784-2787.
- 24.** Finklea JD, Khan G, Thomas S, Song J, Myers D, Arroliga AC. Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir Med.* 2010;104:816-821.
- 25.** Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The Bronchiectasis Severity Index: An International Derivation And Validation Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 576-585.
- 26.** Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1998;12:820-824.
- 27.** Puren AJ, Feldman C, Savage N, Becker PJ, Smith C. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1995;107:1342-1349.

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS OLUŞTURULAN SIÇANLARIN BEYNİNDE LEPTİN MİKTARI AZALMAKTADIR

LEPTIN QUANTITY DECREASES IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS INDUCED RATS BRAIN

Erhan ŞAHİN¹, Öykü ÖZCAN¹, Ezgi BEKTUR¹, Cengiz BAYÇU², Ümide ÖZKAY DEMİR³,
Özgür Devrim CAN³, Varol ŞAHİNTÜRK¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

²Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

³Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Leptin hormonu, iştah ve vücut metabolizmasının düzenlenmesinde önemli görevler üstlenmekte ve başlıca yağ dokusunda sentezlenmektedir. Leptinin yağ dokuda sentezlendikten sonra koroid pleksus aracılığı ile beyne taşındığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı Tip 1 diyabetes mellitus oluşturulan sıçanların beyinde leptin ifadesinin ve miktarının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda toplam 14 adet yetişkin, erkek Wistar Albino sıçan 2 eşit gruba ayrıldı (n=7). Kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmadı. Diyabetes mellitus grubundaki hayvanlara ise tek doz (55 mg/kg) streptozotocin intraperitoneal olarak verildi ve kan glukoz seviyesi >280 mg/dL ölçüldüğünde Tip 1 diyabetes mellitus geliştiği kabul edildi. Deney sonunda alınan beyin örnekleri %10'luk formaldehit ile fikse edildikten sonra rutin doku takip işleminin ardından alınan kesitlere leptin immünohistokimyasal boyaması uygulandı. Beyin dokularında western blot yöntemi ile leptin miktarına bakıldı.

BULGULAR: Tüm gruplara ait beyin kesitlerinde sadece koroid pleksusta leptin boyanması saptandı. Buna göre, leptin boyanmasının Tip 1 diyabetes mellitus geliştirilen sıçanlarda azaldığı saptandı. Western blot ile Tip 1 diyabetes mellitus grubunda leptin miktarının belirgin olarak azaldığı saptandı.

SONUÇ: Bu çalışmayla tokluk hissini oluşturmak üzere koroid pleksus üzerinden beyne geçen leptin hormonu ile diyabet arasında yakın bir ilişki olduğu ve bu hormonun diyabetle azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmadan yola çıkarak Tip 1 diyabet ve leptin hormonu ilişkisi derinlemesine irdelenmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Diyabetes mellitus, beyin, leptin, koroid pleksus.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Leptin hormone plays an important role in regulation of appetite and body metabolism and is mainly synthesized in fat tissue. It is known that leptin is transported to the brain via choroid plexus after synthesized in the fat tissue. The aim of this study is to investigate the amount and expression of leptin in the brain of rats with type 1 diabetes mellitus.

MATERIAL AND METHODS: A total of 14 adult male Wistar Albino rats were divided into 2 equal groups (n = 7). No application was made to the control group. A single dose (55 mg/kg) of streptozotocin was administered intraperitoneally to the animals of the diabetes mellitus group and it was considered that type 1 diabetes mellitus developed when blood glucose level > 280 mg/dL. Brain samples taken at the end of the experiment were fixed with %10 formaldehyde and then subjected to routine tissue monitoring followed by leptin immunohistochemical staining. The amount of leptin was determined by western blotting in brain tissues.

RESULTS: In all groups leptin staining was detected only in the choroid plexus of rat brains. According to this knowledge, it was determined that leptin staining decreased in type 1 diabetes mellitus developed rats. The decreased leptin in the type 1 diabetes mellitus group was showed by western blot too.

CONCLUSIONS: Type 1 diabetes reduces the expression and amount of leptin in the choroid plexus.

KEYWORDS: Diabetes mellitus, brain, leptin, choroid plexus.

Geliş Tarihi / Received: 21.03.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 15.10.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Erhan ŞAHİN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
sahine@ogu.edu.tr

GİRİŞ

Leptin ilk olarak 1994 yılında bulunmuş olup 167 aminoasitten oluşan, 16 kDa ağırlığında ve yağ dokusundan salınan bir hormondur. Leptinin ana üretim yeri yağ dokusu olmasına rağmen mide, meme epiteli, plasenta ve kalp dokusunda da daha az miktarda sentezlendiği gösterilmiştir. Leptin hormonu hedef dokularda etkisini leptin reseptörleri (LEPR) üzerinden gerçekleştirir. Bu reseptörler genel olarak hipotalamus ve beyincikte bulunmaktadır. LEPR aynı zamanda midede, kan damarlarında ve plasentada da tanımlanmıştır (1). Leptin, üretildikten sonra yağ dokusundan kana salınır, kan-beyin bariyerini geçebilir ve beyin merkezlerine vücutun mevcut yağ durumu hakkında bilgi verir. Ayrıca, pubertenin başlamasında, bağışıklık sistemi ve inflamasyon yanıtında, damar oluşumunda, kan ve kemik yapımı ile yara iyileşmesi gibi birçok olayda leptinin görev aldığı gösterilmiştir (2, 3). Ancak, leptinin vücuttaki asıl görevi beyin merkezleri üzerine etki ederek tokluk hissi oluşturmaya ve besin alımını azaltarak vücut ağırlığı ile enerji dengesini sağlamaktır. Leptin tokluk hissini hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir. Hipotalamus nöronlarında yeme isteğini baskılayan (anoreksijenik) nöropeptitlerin salınımını sağlarken yeme isteğini arttıran (oroksijenik) nörotransmitterlerin ve bu transmitterleri uyaran ghrelin gibi hormonların etkinliğini baskılar (4). Obezler ve aşırı kilolularda plazma leptin düzeyinin çok yüksek olduğu, fakat obezlerin beyindeki LEPR sayısının azalması nedeniyle leptinin etkili olamadığı gösterilmiştir (5).

Diyabetes mellitus, endokrin hastalıklar arasında en sık görülenidir. DM Tip 1, Tip 2, gestasyonel DM (gebelik diyabeti) ve özgül nedenlere bağlı DM olmak üzere 4 gruba ayrılır. Son verilere göre Dünyada yaklaşık 40 milyon Tip 1 DM hastası bulunmaktadır (6). Tip 1 DM, juvenil DM ya da insüline bağımlı DM olarak da bilinmektedir. Genellikle pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün hasarına bağlı olarak gelişen insülin eksikliği biçiminde ortaya çıkmaktadır (7). Son yıllarda yapılan araştırmalar leptinin kandaki yüksek glukozu normal düzeylere getirme ve insülin duyarlılığını artırma gibi etkilerinin olduğunu göstermiştir. Tip 1 DM hastalarında lep-

tin hormonunun miktarı tartışmalı konulardan birisidir. Araştırmacılardan bir kısmı Tip 1 DM'de leptin hormonu düzeyinin değişmediğini (8, 9) ileri sürerken bir kısmı da aşırı arttığını bildirmişlerdir (10). Bu konu henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Böylece, bu çalışmanın amacı, deneysel olarak oluşturulan Tip 1 DM'li sıçanların beyinlerinde leptin dağılımı ve miktarının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları ve Etik Kurul

Araştırmamızda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nden sağlanan, 8-10 haftalık, 250-300 g ağırlığında toplam 14 adet erkek Wistar Albino türü sıçan kullanıldı. Hayvanlara yapılacak uygulamalar için aynı üniversitenin Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (14.12.2017, 628-2).

Deney Yöntemi

Hayvanlar, 12 saat aydınlık/12 saat karanlıkta ve 25 ± 2 °C'de, içme suyu ve standart hazır yeme serbestçe ulaşabilecekleri kafeslerinde barındırıldılar. Ortama alışma süresi olarak geçen 14 günden sonra her birinde 7 sıçan olacak şekilde rastgele 2 gruba ayrıldılar. Deney hayvanlarının refahını sağlamak için standart kafeslerden daha büyük özel kafesler kullanıldı (46x83x21 cm). Kontrol grubundaki hayvanlara hiçbir uygulama yapılmadı. DM grubundaki hayvanlara 55 mg/kg streptozotosin (Sigma, Darmstadt, Almanya) 0.1 mol/L sitrik asit tamponu (pH=4.5) içerisinde çözülerek intraperitoneal (i.p.) yolla tek doz olarak verildi. Streptozotosin uygulamasından 72 saat sonra, 12 saatlik açlığa bırakılmış sıçanların kan glukoz düzeyi kan şekeri ölçüm cihazı (Life Check compact TD, Tail Doc Technology Corporation, Taiwan) ile kuyruk veninden alınan bir damla kanda ölçüldü (11). Glukoz düzeyi >280 mg/dL olarak saptanan sıçanlarda Tip 1 DM meydana geldiği kabul edildi (12) ve 28 gün bu koşullarda yaşatıldılar. Deney sonunda tüm sıçanlara intramüsküler ketamin (45 mg/kg) ve ksilazin (50 mg/kg) karışımı enjekte edilerek uyutuldu. Beyinleri hızlı bir şekilde çıkarılarak histolojik çalışmalar için %10'luk tamponlu formaldehite ve Western blot çalışmaları için -80°C dolabına koyuldu.

Histolojik preparatların hazırlanması

Hayvanların beyinleri dikkatlice çıkarıldıktan sonra % 10'luk tamponlu formaldehit içerisinde 24 saat süreyle tespit edildi. Fiksasyon işleminden sonra sıçan beyinleri longitudinal fissür boyunca kesilerek beyin iç bölgesi kesit düzlemine gelecek şekilde iki yarıküre birbirinden ayrıldı. Daha sonra olağan histolojik işlemlerden geçirilerek parafin bloklar elde edildi. Hazırlanan parafin bloklardan poli L-lizininli lamlara 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Koroid pleksus yer tespiti için beyin longitudinal kesiti incelendi. Kesit düzleminde lateral ventriküller ve hipokampusun yer tespit edilerek koroid pleksusa ulaşıldı. İncelemeler sırasında koroid pleksus tek katlı kübik veya prizmatik epitel ve altındaki bol damarlı gevşek bağ dokusuyla karakterize olduğundan incelemelerimiz ve araştırmamız bu yönde yapılmıştır.

Leptin immünohistokimyasal incelemesi

Beyin kesitleri, parafin giderme işlemi için 2 kez 15 dakika ksilolde bırakıldıktan sonra sırasıyla % 100, % 96 ve % 80'lik etil alkollerin her birinde 10'ar dakika tutuldu. Her birinde 5'er dakika olmak üzere 2 kez distile sudan geçirilen kesitlere 15 dakika % 3'lük hidrojen peroksit uygulanarak endojen peroksit aktivitesi bloke edildi ve fosfat tamponlu tuz (PBS) ile 3 kez 3'er dakika yıkandı. Kesitlere Ultra V blok solüsyonu uygulanarak 10 dakika bekletildikten sonra üzerine Leptin (sc-842, Santa Cruz, USA) primer antikor eklenip bir gece +4 °C'de bekletildi. Ardından oda ısısına alınan kesitler PBS ile yıkayıp üzerine biyotinli sekonder antikor eklenerek 10 dakika ve tekrar PBS ile yıkayıp streptavidin-peroksidaz enzim kompleksinde yine 10 dakika bekletildiler. Daha sonra PBS ile yıkayıp kromojen AEC uygulanarak gözle görülebilen immün tepkimenin ortaya çıkması sağlandı. Hematoksilin ile çekirdek boyaması yapıldıktan sonra lamalar kapatılarak Olympus BX 51 mikroskopu ile incelenerek uygun görüntüler alındı.

Doku homojenizasyonu

Tüm beyin dokusu boncuklarla beraber 2 ml'lik homojenizasyon tüpüne konuldu. Tüpe, içerisinde proteinaz inhibitör kokteyli bulunan 1 ml doku liziz tamponu eklendi. Tüpler boncuklu ho-

mojenizatörde (Benchmark Scientific BeadBlaster 24 Position Homogenizer, Sayreville NJ 08872 USA) 2 dakika süresince homojenize edildi.

Protein miktar tayini

Protein miktarı qubit protein tayin kiti ve Qubit 2.0 Fluorometre cihazıyla bulundu. Bu yöntemde floresans veren boyaların proteinlere bağlanması ve cihazda ölçülmesi esastır. Özellikle protein izolatlar saf su ile 1/50 oranında sulandırıldı. Kit içerisinde bulunan stok floresan boya örnek sayısına göre 1/200 oranında kit içerisinde bulunan buffer ile karıştırılarak working solution hazırlandı. 10 µL sulandırılmış protein ve 190 µL working solution karıştırıldı, karanlıkta 15 dak. bekletildi ve sonra Qubit 2.0 Fluorometre cihazında ölçüldü.

Western blot yöntemi

Her grupta eşit miktarda protein olacak şekilde proteinler 2:1 oranında örnek tamponuyla eşitlenerek buz üzerine konuldu. Daha sonra 5 dakika 95°C'de kaynatılarak tekrar vortekslenip santrifüj edilerek buz üzerine yerleştirildi. Çalışılacak olan proteinin kilo dalton ağırlığı dikkate alınarak uygun yüzdelerde jeller hazır olarak alındı. Jel, elektroforez tankına yerleştirildi. Jelin her kuyucuğuna, başta 5 µl moleküler ağırlık işaretleyicisi olmak üzere, 20 µl protein içeren örnekler yüklendi. Örnekler kuyucuklardan inene kadar ilk önce 80 V'de, sonra 130 V'de 1,5 saat oda sıcaklığında jelin sonuna kadar yürütme tamponu içerisinde yürütüldü. Elektroforez işleminden sonra jeldeki proteinler membrana aktarıldı. Ardından membran 1 saat süre ile oda ısısında, yatay karıştırıcı üzerinde, tris buffered saline - tween 20 (TBS-T) ile hazırlanan % 5'lik BSA ile blokladı. Bloklama işleminden sonra, membran bloklama tamponu ile sulandırılmış primer antikorlarla bir gece +4°C'de yatay karıştırıcı üzerinde tutuldu. Ertesi sabah membran primer antikordan alınarak, TBS-T çözeltisiyle dolu kaba aktarılarak 4 kez 5'er dakika yıkandı. Yıkama işleminden sonra membran bloklama tamponu ile sulandırılmış sekonder antikorla bir saat oda sıcaklığında, yatay çalkalayıcı üzerinde tutuldu. Sekonder antikor sonrasında tekrar TBS-T ile 4 kez 5'er dakika yıkandı. Ardından kemilüminesans madde ile 1 dakika oda sıcaklığında inkübe edilip kemilüminesans görüntüleme yapan Li-

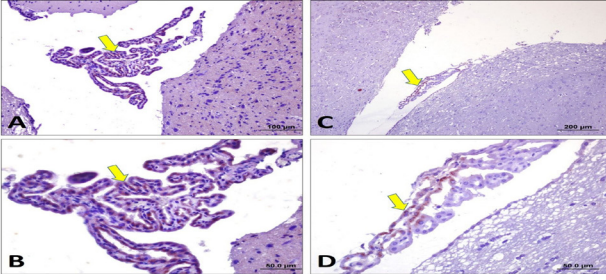
cor C-Digit marka cihazla membrandaki protein bantların görüntüleri alındı. Western blot deneyi sonucunda elde edilen bantlar image studio Lite ver. 5.2 programı kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR

İmmünohistokimyasal bulgular

Kontrol ve DM gruplarına ait beyin kesitlerinde leptin boyanmasının gerçekleştiği ve her iki grupta da leptin ifadesinin yalnızca koroid pleksusta beyin omurilik sıvısını üreten hücrelerde olduğu belirlendi. Leptinin immünohistokimyasal boyanma yoğunluğu karşılaştırıldığında, DM grubunda leptin boyanmasının kontrol grubuna kıyasla daha zayıf olduğu görüldü (**Şekil 1**).

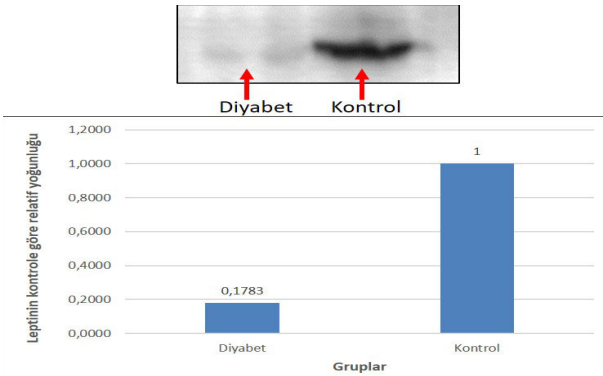
Şekil 1. Sıçanların beyin kesitlerine ait mikroskopik görüntüler. Kesitler leptin için immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. Her iki grupta da pozitif boyanmanın sadece beyin koroid pleksus (ok) bölgesinde olduğu dikkati çekmektedir. A ve B: Kontrol grubunda yoğun pozitif boyanma, C ve D: Diyabetes mellitus grubunda zayıf boyanma görülmektedir. Çubuklar B ve D'de 50 µm (40X), A'da 100 µm (20X) ve C'de 200 µm (10X)'dir.



Western blot bulguları

Western blot sonuçları immünohistokimyasal sonuçlar ile paralellik gösterdi ve relatif leptin yoğunluğunun kontrol grubuna kıyasla DM grubunda 0,178 düzeyinde olduğu saptandı (**Şekil 2**).

Şekil 2. Western blot yöntemiyle elde edilen sonuçlara göre DM grubunda leptinin relatif yoğunluğunun kontrole göre belirgin olarak azaldığı görülmektedir.



TARTIŞMA

Bu çalışmayla tokluk hissini oluşturmak üzere koroid pleksus üzerinden beyne geçen leptin hormonu ile diyabet arasında yakın bir ilişki ol-

duğu ve bu hormonun diyabetle azaldığı gösterilmiştir. Leptin, hipotalamustaki reseptörleri aracılığıyla iştahı baskılayan, enerji tüketimini ve insülin hassasiyetini arttıran bir hormondur (6, 13). Leptinin ana hedefinin doğrudan beyin merkezleri olması bizi bu çalışmada beyin dokusuna geçen leptin miktarını araştırmaya yöneltmiştir.

Leptin salınımı başta insülin olmak üzere katekolaminler, glukokortikoidler, tiroid hormonları ve gonadal steroidler gibi birçok hormon tarafından kontrol edilmektedir. İn vitro yapılan birçok çalışmada insülinin leptin salınımını uyardığı gösterilmiştir (14-16). İnsülin leptin salgılatıcı etkisini doğrudan yapabildiği gibi artmış glukoz metabolizmasının da bunu uyarabileceği düşünülmektedir (16). Leptin salınımında insülinin etki mekanizması tam olarak belirlenememiş bir metabolik yolaktır.

Çalışmamızın immünohistokimyasal bulguları leptinin beyinde sadece koroid pleksusta pozitif reaksiyon verdiğini gösterdi. Bizim çalışmamıza ek olarak Banks ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yağ dokuda sentezlenen ve kana salınan leptinin koroid pleksus, medyan eminens ve arkuat çekirdek bölgelerinden de beyin içerisine geçtiğini göstermişlerdir (17). Zlokovic ve arkadaşları leptinin beyin içerisine taşınımında ana yolağın koroid pleksus olduğunu bunun dışındaki bölgelerin payının çok düşük olduğunu göstermişlerdir (18). Di Spiezio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada leptinin kan beyin bariyerini reseptör aracılı olarak koroid pleksus bölgesinden geçtiğini bildirmişlerdir (19).

Leptinin yağ dokuda sentez edilip kana salınmasını uyarın birçok mekanizma ve molekül bulunmaktadır. Bu mekanizmaların çözülmesi başta obezite ve DM olmak üzere birçok hastalığın anlaşılmasını kolaylaştırıcaktır. Wang ve arkadaşları insülinin yağ hücrelerinde hazır olarak bulunan leptin veziküllerini hareketlendirdiğini ve hücre sitoplazması dışına taşıdığını, stoklar tükendikten sonra da mRNA seviyesinde yağ hücrelerine yenilerini sentezlettiğini göstermişlerdir. Bu işlemlerin hücre içi kalsiyum ve inozitol üç fosfat/Akt yolağı üzerinden gerçekleştiğini bulmuşlardır (20). Obezlerde insülin direncinin gelişmesi kan insülin miktarının artmasına neden olur. Obez bireylerde leptin miktarı da yüksek bulunmuştur (21).

Mueller ve arkadaşları yağ hücreleri ile yaptıkları çalışmada glukoz taşınması ve metabolizmasını baskıladıklarında, insülin varlığında leptin salgılanmasının azaldığını, açlıkta leptin seviyesinin düşmesinin ve toklukta artmasının glukoz metabolizmasıyla ilişkili olduğunu ve insülinin dolaylı olarak etkili olduğunu göstermişlerdir (22). Wellhoener ve Sonnenberg de kendi ekipleriyle yaptıkları çalışmalarda insülinin dolaylı olarak etki ettiğini saptamışlardır (23, 24). Leptin salınımı üzerinde glukoz metabolizmasının mı yoksa insülinin doğrudan kendisinin mi etkili olduğu tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bizim çalışmamızda, STZ ile pankreas beta hücrelerinde insülin üretimi baskılandığında beyne geçen leptin miktarının da azaldığı görüldü. Wellhoener, Sonnenberg ve Mueller'den farklı olarak biz leptin salınımında insülinin doğrudan etkili olduğunu düşünüyoruz. Bazı çalışmalar insülinin leptin salınımında erken aşamada etkili olduğunu, geç dönemlerde glukoz metabolizmasının etkili olabileceğini göstermişlerdir. Biz çalışmamızda uzun süreli kontrol altında olmayan insülin eksikliğinin leptin salınımını düşürdüğünü gözlemledik.

Adipositlerin sitoplazmasında var olanların salınımı ve temelde yeni leptinlerin sentezlenmesi üzerine Tsubai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Mueller'den farklı olarak, glukoz metabolizmasının leptin salınımında çok fazla etkili olmadığı, adipositlerin in vitro ortamda ve insülin varlığında leptin salgılayabildikleri gösterilmiştir (16).

Aşırı kilolu ve Tip 1 DM'li hastalarda kan leptin miktarını araştıran bir çalışmada DM'li grupta leptin ifadesinin anlamlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır (25). Bu konuda yapılan çalışmaların bazıları Tip 1 DM durumunda leptin ifadesinin değişmediğini (26), bazıları ise arttığını göstermiştir (27-29).

Bizim çalışmamızda da Tip1 DM durumunda, yani baskılanmış insülin salınımı durumunda, sıçanlarda leptin ifadesinin düştüğü gösterilmiştir. Bu düşüş leptin salınımının insülin salınımıyla paralellik gösterdiğini düşündürmektedir. Bu bulgumuz Tsubai ve arkadaşlarının çalışmasına benzerlik göstermektedir. Leptin ve insülinin vücuttaki önemli görevleri göz önüne alındığında, aralarındaki etkileşim mekanizma-

sının çözülmesi; başta obezite, Tip 1 ve Tip 2 DM olmak üzere birçok hastalığın tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açabilecektir. Bu konunun kesin olarak açıklığa kavuşturulabilmesi için özellikle moleküler etkileşim ve yolakların ortaya çıkarılmasına yönelik daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine sağladıkları maddi destek için teşekkür ederiz (Proje No: 2016-1222). rak anlamlı bir fark bulamadık.

KAYNAKLAR

1. Klok M, Jakobsdottir S, Drent M. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews*. 2007;8(1):21-34.
2. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of leukocyte biology*. 2000;68(4):437-46.
3. Takeda S, Elefteriou F, Lévassieur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002;111(3):305-17.
4. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes*. 2001;50(2):227-32.
5. Lin S, Storlien LH, Huang X-F. Leptin receptor, NPY, POMC mRNA expression in the diet-induced obese mouse brain. *Brain research*. 2000;875(1):89-95.
6. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science-AAAS-Weekly Paper Edition*. 1995;269(5223):543-5.
7. Abac A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri* 2007;5:1-10.

8. Geyikli İ, Keskin M, Kör Y, Akan M. Increased resistin serum concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(3):189.
9. Ismail MM, Abdel Hamid TA, Ibrahim AA, Marzouk H. Serum adipokines and vitamin D levels in patients with type 1 diabetes mellitus. *Archives of medical science : AMS*. 2017;13(4):738-44.
10. Kratzsch J, Deimel A, Galler A, Kapellen T, Klinghammer A, Kiess W. Increased serum soluble leptin receptor levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *European journal of endocrinology*. 2004;151(4):475-81.
11. Kurçer Z, Karaoğlu D. Deneysel Diyabet Modellerinde Alloksan ve Streptozotosin Kullanımı. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*. 2012;16(2):34-40.
12. Kandhare AD, Raygude KS, Ghosh P, Ghule AE, Bodhankar SL. Neuroprotective effect of naringin by modulation of endogenous biomarkers in streptozotocin induced painful diabetic neuropathy. *Fitoterapia*. 2012;83(4):650-9.
13. Masuzaki H, Ogawa Y, Aizawa-Abe M, Hosoda K, Suga J, Ebihara K, et al. Glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic mice overexpressing leptin with lethal yellow agouti mutation: usefulness of leptin for the treatment of obesity-associated diabetes. *Diabetes*. 1999;48(8):1615-22.
14. Barr VA, Malide D, Zarnowski MJ, Taylor SI, Cushman SW. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology*. 1997;138(10):4463-72.
15. Bradley RL, Cheatham B. Regulation of ob gene expression and leptin secretion by insulin and dexamethasone in rat adipocytes. *Diabetes*. 1999;48(2):272-8.
16. Tsubai T, Noda Y, Ito K, Nakao M, Seino Y, Oiso Y, et al. Insulin elevates leptin secretion and mRNA levels via cyclic AMP in 3T3-L1 adipocytes deprived of glucose. *Heliyon*. 2016;2(11):e00194.
17. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*. 1996;17(2):305-11.
18. Zlokovic BV, Jovanovic S, Miao W, Samara S, Verma S, Farrell CL. Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology*. 2000;141(4):1434-41.
19. Di Spiezio A, Sandin ES, Dore R, Müller-Fielitz H, Storck SE, Bernau M, et al. The LepR-mediated leptin transport across brain barriers controls food reward. *Molecular metabolism*. 2018;8:13-22.
20. Wang Y, Ali Y, Lim C-Y, Hong W, Pang ZP, Han W. Insulin-stimulated leptin secretion requires calcium and PI3K/Akt activation. *Biochemical Journal*. 2014;458(3):491-8.
21. Kang S-J, Kim J-H, Gang Z, Yook Y-S, Yoon J-R, Ha G-C, et al. Effects of 12-week circuit exercise program on obesity index, appetite regulating hormones, and insulin resistance in middle-aged obese females. *Journal of physical therapy science*. 2018;30(1):169-73.
22. Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, et al. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology*. 1998;139(2):551-8.
23. Wellhoener P, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Dantz D, Kerner W, Born J, et al. Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(3):1267-71.
24. Sonnenberg GE, Krakower GR, Hoffmann RG, Maas DL, Hennes MM, Kissebah AH. Plasma leptin concentrations during extended fasting and graded glucose infusions: relationships with changes in glucose, insulin, and FFA. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(10):4895-900.
25. El Dayem SMA, El Kader MA, Ibrahim S, Mokhtar E, El Megeed EA. Leptin and Lipid Profile in Overweight Patient with Type 1 Diabetes. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2017;5(2):131.

26. Verrotti A, Basciani F, Morgese G, Chiarelli F. Leptin levels in non-obese and obese children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *European journal of endocrinology*. 1998;139(1):49-53.
27. Danne T, Grüters A, Wladimirova A, Weber B, Horn R, Mayr B, et al. Gender-specific differences of serum leptin in obese and normal-weight adolescents: studies in type-I diabetes and Turner syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*. 1997;48(3):103-7.
28. Luna R, Garcia-Mayor RV, Lage M, Andrade MA, Barreiro J, Pombo M, et al. High serum leptin levels in children with type 1 diabetes mellitus: contribution of age, BMI, pubertal development and metabolic status. *Clinical endocrinology*. 1999;51(5):603-10.
29. Raisingani M, Preneet B, Kohn B, Yakar S. Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. *Growth Hormone & IGF Research*. 2017;34:13-21.

GÜNCEL BİR ADİPOKİN: CHEMERİN

A CURRENT ADIPOKINE: CHEMERIN

Menşure Nur ÇELİK, Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Adipoz dokudan salgılanan chemerin kısa bir süre önce adipokin ailesine katılan, çeşitli otokrin ve parakrin etkileri olan bir sinyal molekülü ve yeni bir kemotaktik proteindir. Son yıllarda chemerin ve reseptörünün adipositlerde yüksek oranda olmak üzere karaciğer, böbrek, pankreas, hipofiz, plasenta, yumurtalık ve testislerde eksprese edildiği saptanmıştır. Bu organ ve dokular aracılığıyla enerji homeostazı, glukoz metabolizması, inflamasyon ve birçok fizyolojik sürece etki ettiği bilinmektedir. Adipogenezis, enerji metabolizması ve inflamasyonda rolü olduğu gösterilen bu adipokinin metabolik sendrom (MetS), obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar, Crohn hastalığı, artrit ve kanserde rolü hakkında artan kanıtlar mevcuttur. Özellikle chemerin, obezite ile T2DM'nin gelişimi arasında olası bir bağlantının hipotezi olarak öne sürülmüştür. Aynı zamanda plazma chemerin düzeylerinin vücut kütle indeksi, açlık serum insülini, açlık kan glukozu, plazma trigliseridleri ve total serum kolesterolü ile pozitif korelasyon gösterdiği ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Genel olarak, bu bulgular dolaşımdaki chemerin düzeylerinin yağlanmaya ve metabolik sendroma bağlı olduğunu, visceral adipozun obez bireylerde chemerinin değiştirilebilir bir kaynağı olduğunu düşündürmektedir. Chemerin; insülin seviyesini azaltıp, glukoz kullanımını artırarak glukoz homeostazını; glikojen sentetazı inhibe ederek T2DM'ü; adiposit farklılaşmasını ve kemotaksisi düzenleyerek inflamasyonu; GLUT-4, yağ asidi sentaz, adiponektin ve leptinin salınımını düzenleyerek MetS belirteçlerini etkilemektedir. Bu nedenle obezite, T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon, metabolik sendrom ve daha birçok hastalıkla ilişkisi bulunan chemerin adipokininin dolaşımdaki seviyelerini belirlemek ve düzeylerini kontrol etmek önem taşımaktadır. Literatür taramasında sıklıkla obez ve metabolik sendromlu bireylerde dolaşımdaki chemerin seviyelerinin yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Bu derlemede chemerin obezite ve metabolik sendromdaki etkileri ile birlikte daha az ele alınan inflamasyon, polikistik over sendromu ve diğer metabolik etkilerine yer verilmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Chemerin, obezite, metabolik sendrom, inflamasyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Chemerin secreted from adipose tissue is a signal molecule with a variety of autocrine and paracrine effects and a new chemotactic protein that recently joined the adipokine family. In recent years, chemerin and its receptor are expressed at the highest levels in adipocytes and less expressed than in the liver, kidney, pancreas, pituitary, placenta, ovary and testes. Through these organs and tissues it is known that it affects energy homeostasis, glucose metabolism, inflammation and many physiological processes. There is growing evidence that this adipokine has been shown to play a role in adipogenesis, energy metabolism and inflammation, its role in metabolic syndrome (MetS), obesity, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), cardiovascular diseases, Crohn's disease, arthritis and cancer. In particular, chemerin has been suggested as a hypothesis of a possible link between obesity and the development of T2DM. It was also found that plasma chemerin levels correlated positively with body mass index, fasting serum insulin, fasting blood glucose, plasma triglycerides and total serum cholesterol and negatively correlated with high density lipoprotein (HDL). In general, these findings indicate that circulating levels of chemerin are dependent on adiposity and metabolic syndrome, suggesting that visceral adipose is a replaceable source of chemerin in obese individuals. Chemerin affects glucose homeostasis by decreasing insulin levels and increasing glucose uptake; T2DM by inhibiting glycogen synthase; inflammation by regulating adipocyte differentiation and chemotaxis; MetS markers by regulating the release of GLUT-4, fatty acid synthase, adiponectin and leptin. Therefore, it is important to determine the levels of circulating levels of chemerin adipokinine in relation to obesity, T2DM, cardiovascular diseases, inflammation, metabolic syndrome and many other diseases. In the literature, it is frequently observed that circulating chemerin levels are high in individuals with obese and metabolic syndrome. In this review, chemerin is associated with the effects of obesity and the metabolic syndrome, as well as less-studied inflammation, polycystic ovarian syndrome and other metabolic effects.

KEYWORDS: Chemerin, obesity, metabolic syndrome, inflammation

Geliş Tarihi / Received: 06.09.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 11.05.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Arş.Gör.Dr.Menşure Nur ÇELİK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

mensurenur.celik@omu.edu.tr

GİRİŞ

Yağ dokusu endokrin, metabolik ve bağışıklık düzenleyici rolleri olan karmaşık bir organdır. "Adipokinler" veya "adipositokinler" olarak adlandırılan 20'den fazla hormon ve sinyal molekülünün salınımından sorumlu olup diğer merkezi ve periferik organlarla iletişim halindedir (1,3). Adipositlerden salgılanan başlıca adipokinler; leptin, adiponektin, Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve İnterlökin-6 (IL-6) dir (1, 4). Chemerin adipokini ise metabolik etkileri ile son yıllarda güncel bir çalışma konusu olmuştur (4).

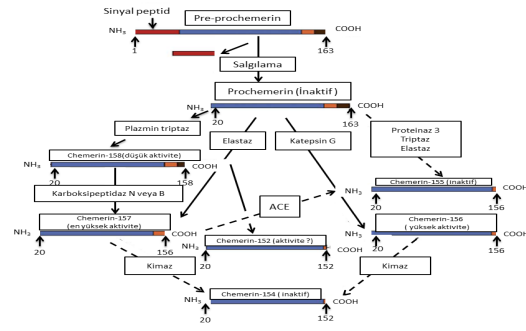
CHEMERİN ADİPOKİNİNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ VE FONKSİYONLARI

Chemerin; 2007'de kemokin reseptörü 1 (CMK-LR1, ChemR23 veya GPCR-DEZ) olarak da bilinen chemerin reseptörünün (ChemerinR) doğal bir ligandı olup, insan ve fare adipositlerinde yüksek oranda eksprese edildiği keşfedilmiş bir adipokindir. Yağ dokusunun chemerin sinyali için bir kaynak ve hedef olduğu düşünülmektedir (3, 5).

Chemerin, 163 amino asitten oluşan ve önce prochemerin adı verilen aktif olmayan bir öncü olarak salgılandıktan sonra pre-prochemerin olarak sentezlenen bir kemoatraktandır. Prochemerin, C terminalinin bölünmesi ile aktive edilmekte ve terminal amino asitten yoksun farklı izoformlarını oluşturmaktadır (2, 6). C-terminalinin işlenmesi yoluyla chemerin aktivitesini modüle eden tüm proteazlar, proteinin bu bölümünün chemerin biyoaktivitesi için önemini göstermektedir. Chemerin biyoaktivitesini ve biyolojik işlevlerini tam olarak anlamak için chemerin izoform oluşumu gerekmektedir (2). Elastaz, cathepsin G, triptaz gibi bazı proteazlar prochemerini birden fazla bölünme ile chemerini uzunluğa ve biyolojik aktiviteye göre farklı biyoaktif izoformlarına dönüştürmektedirler (2, 7). Chemerinin sentez prosesi (**Şekil 1**)'de gösterilmiştir.

Hüresel etki yapabilmesi için chemerin, üç yedi transmembran G proteinine bağlı reseptörlere bağlanması gerekmektedir; CMKLR1 (ChemR23 ve DEZ olarak da bilinen kemokin benzeri reseptör 1), GPR1 (G proteine bağlanmış reseptör 1) ve CCRL2 (kemokin reseptör benzeri 2) (6).

Şekil 1. Chemerinin sentez prosesi



Chemerin; plasenta, karaciğer ve beyaz yağ dokuda yüksek seviyelerde; akciğer, kahverengi yağ dokusu, kalp, yumurtalık, böbrek, iskelet kası ve pankreas gibi birçok dokuda daha düşük seviyelerde eksprese edilmektedir (9). Yapılan bir çalışmada plazma ve serumdaki yaklaşık chemerin konsantrasyonu sırasıyla insanda 3.0 nM ve 4.4 nM olarak bulunmuştur (10).

Adipoz dokudan üretilen chemerin adipokininin hem otokrin hem de parakrin etkileri bilinmektedir. Chemerinin otokrin yanıtı; lipoliz, glukoz alımı ve lipostatik sinyalizasyonu düzenleyen metabolik yollarla bağlantılıdır. Parakrin yanıtı ise; obezite ile ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyon boyunca aktif olmasıdır (3). Son yıllardaki veriler chemerin ve reseptörlerinin cilt ve yağ dokusunda adipogenez, osteoklastogenez, anjiogenezis ve inflamasyon süreçlerinde rol oynadığını göstermiştir (4). Chemerin ve ChemerinR'nin adipogenez ve adiposit gelişimini etkilediği moleküler mekanizma ve sinyal yolları tam olarak bilinmemektedir (5).

On yıl önce kemoatraktan protein olarak tanımlanan chemerin adipogenez, metabolizma ve inflamasyonda önemli roller oynamaktadır. Son birkaç yıldır ise obezite, Metabolik Sendrom (MetS) ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)'dan, artrit ve Crohn hastalığına kadar çeşitli hastalıklar üzerine chemerini araştıran klinik araştırmaların sayısında artış olmakla birlikte mevcut insan çalışmaları kısıtlıdır (2).

CHEMERİN ADİPOKİNİNİN METABOLİK ETKİLERİ

1. Chemerin ve Obezite-Metabolik Sendrom İlişkisi

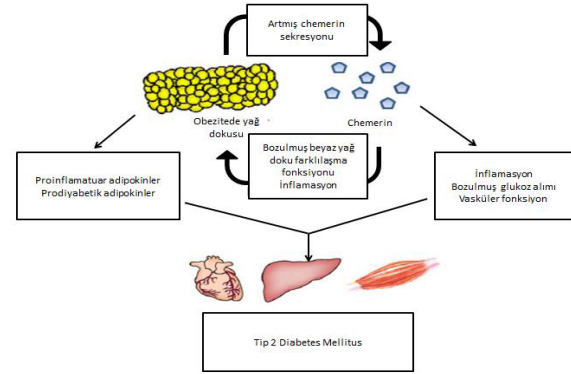
Beyaz adipoz dokudan salgılanan adipokinler, yağ dokusu gelişiminin ve fonksiyonunun

önemli regülatörleri olup, çeşitli dokulardaki glukoz metabolizması üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir ve toplam enerji dengesini etkilemektedir (3, 11). Obezitede adiposit hipertrofi ve hiperplazisi olarak adlandırılan aşırı yağ dokusu birikimi, yağ depoları içindeki hassas mikro ortamı düzensizleştirerek fizyolojik süreçleri etkilemektedir. Bu durum patojenik adipositlerin ve yağ dokusuyla ilgili bozuklukların başlamasına sebep olan "adipozopatiye" neden olmaktadır (3). Adipogenezin ve adiposit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilen chemerin adipokininin ekspresyonu ve sekresyonunun adipogenez ile arttığı bilinmektedir (10, 12, 13). Chemerin ile obezite arasındaki ilişkiyi araştıran, herhangi bir kilo kaybı yöntemi uygulanmamış zayıf kontrollerle, obez ve aşırı kilolu Amerikan hastaların karşılaştırıldığı en eski çalışmalardan birinde, plazma chemerin düzeylerinin obez ve aşırı kilolu grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14). Adipozite ve serum chemerin düzeyleri arasındaki ilişkiyi desteklemek için, çeşitli kilo kaybı yöntemleri (kalori kısıtlaması veya bariatrik cerrahi) uygulanmış bireylerde serum chemerin düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir (15-17). Beden kütle indekslerinin (BKİ) değerlendirildiği çalışmalarda da BKİ ile serum chemerin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (13, 18, 19).

Obezite, inflamasyon ve chemerin arasındaki ilişki (**Şekil 2**)'de gösterilmektedir. Adipokinlerin enerji homeostazi, glukoz ve lipid metabolizması, gıda alımı, inflamasyon ve bağışıklık sistemi gibi biyolojik fonksiyonlar üzerindeki düzenleyici etkileri göz önüne alındığında, adipokin salınımının bozulmasının obezite ile birlikte T2DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artışa katkıda bulunacağı düşünülmektedir (2). Obezitede görülen artış obeziteye bağlı çeşitli komorbiditelerin artması, en önemlisi de T2DM ile paralellik göstermektedir (14). T2DM'li hastalar normoglisemik bireylerle karşılaştırıldığında, serum chemerin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile aynı zamanda plazma chemerin düzeylerinin BKİ, açlık serum insülini, açlık plazma glukozu, plazma trigliseridleri ve toplam serum kolesterolü ile pozitif korelasyon gösterdiği ve yüksek

yoğunluklu lipoprotein ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (20).

Şekil 2. Obezite, inflamasyon ve chemerin



Adipositlerdeki chemerin, insülin aracılı glukoz alımını arttırmaktadır. Adipositlerden chemerin sekresyonu, adiposit insülin duyarlılığı ile negatif ilişkilidir. Bu da yüksek chemerin düzeylerinin insülin direnciyle bağlantılı olduğunu göstermektedir (21). Diyabetik olmayan normal kilolu, fazla kilolu ve obez bireylerde oral glukoz tolerans testi sırasında chemerin düzeylerinin normal kilolulara göre kilolu/obezlerde daha yüksek olduğu ve total kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Chemerin açlık plazma glukozu ve insülin duyarlılık belirteçleri ile ilişkili bulunmazken, açlık chemerin düzeyleri kilolu ve obezlerde oral glukoz alımından 1 ve 2 saat sonra ölçüldüğünde benzer bulunmuştur. Post-prandiyal hiperinsülineminin diyabetik olmayan bireylerde daha yüksek chemerin düzeylerini etkilemediği sonucuna varılmıştır (22).

Abdominal adipozite ve insülin direnci ile yakından ilişkili birçok kardiyovasküler risk faktörünün bir arada bulunması MetS olarak adlandırılır (23). İnsanlarda dolaşımdaki chemerin MetS'un birden fazla bileşeniyle güçlü bir şekilde ilişkilidir (24). Dolaşımdaki chemerin obezitede artmakta ve BKİ, bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı ve serum trigliseridlerini içeren MetS belirteçleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (22). Serum chemerin konsantrasyonu ile T2DM, MetS indeksleri ve obezite arasındaki ilişkileri saptamayı amaçlayan bir meta analizde; chemerin ile açlık serum insülini ve HO-MA-IR arasında pozitif korelasyon belirlenirken; açlık kan glukozu ve HbA1c arasında anlamlı bir

korelasyon gözlenmemiştir. MetS ve obezite ile ilişkili parametrelerden trigliserid, total kolesterol, C-Reaktif Protein (CRP), BKİ, toplam vücut yağı, bel çevresi, bel/kalça oranı ve leptinin chemerin ile pozitif korelasyona, adiponektin ile negatif korelasyona sahip olduğu fakat sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, LDL, HDL, ALT arasında ise anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (24).

Kafkas populasyonunda serum chemerin seviyesinin MetS'un bir göstergesi olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmada; MetS'dan şüphelenilen deneklerin, chemerin serum düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum chemerin düzeylerinin yaş, glukoz, HDL, trigliserid, sistolik ve diastolik kan basıncı ve MetS risk faktörleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Sonuçta serum chemerin düzeylerinin MetS belirteçleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (20).

2. Chemerin ve İnflamasyon İlişkisi

Chemerin bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunan CMKLR1'in bir agonistidir (25). CMKLR1, nötrofiller, aktive makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinde önemli oranda eksprese edilmektedir (26). İnsanlarda chemerin proinflamatuvar rolü serum chemerin düzeylerinin IL-6, CRP ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin serum seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermesiyle ilişkilidir (11). CRP inflamasyonun bir belirteci olup chemerin ile olası bağlantısının her iki proteinin karaciğer kökenli olmasından ve/veya orada sentezlenmesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir (27).

Chemerinin CMKLR1 yoluyla etki eden ilk bilinen fonksiyonu, olgunlaşmamış dendritik hücrelerin ve makrofajların kemotaksisini düzenlemesidir (8, 28, 29). Chemerin makrofajları ve inflamatuvar sitokinleri aktive ederek inflamasyon sürecine katkıda bulunmaktadır (30). Obezitede olduğu gibi chemerin düzeyindeki artışların CMKLR1 eksprese eden bağışıklık hücrelerinin alımını artırarak lokal parakrin inflamatuvar cevaba neden olduğu ileri sürülmektedir (3).

Akut akciğer inflamasyonu lipopolisakkarit (LPS) ile tetiklenmiş fare modelinin kullanıldığı bir çalışmada, chemerin ChemR23'e bağlı olarak nötrofil infiltrasyonu ve inflamatuvar sitokin salınımını azaltarak güçlü bir antiinflamatuvar özellik göstermiştir.

Chemerin kaynaklı bu etkiler CMKLR1 olmayan farelerde ise gözlenmemiştir. CMKLR1 olmayan farelerde bu etkinin görülmemesi chemerin antiinflamatuvar etkilerinin CMKLR1 aracılığıyla ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir (31).

Chemerin proinflamatuvar ve prodiabetik adipokinlerin salgılanmasına neden olarak adipoz doku metabolizmasının bozulmasına ve negatif sistemik etkilere sebep olmaktadır. Chemerin inflamasyon ve metabolizma üzerindeki çift yönlü etkisi, obezitenin metabolizma ile inflamasyon yanıt üzerine bütünleşik etkisinden kaynaklanmaktadır (8). Bunların yanı sıra inflamasyonun ilerlediği hastalarda dolaşımdaki chemerin düzeyleri, TNF- α , IL-6, CRP, leptin ve resistin de dahil olmak üzere inflamasyonun birden fazla belirteci ile pozitif korelasyon göstermektedir (32).

3. Chemerin ve Polikistik Over Sendrom İlişkisi

Polikistik Over Sendromu (PCOS), üreme döneminde kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Genetik, çevresel ve davranışsal faktörler PCOS gelişimine sebep olan faktörler arasında sayılabilir. PCOS bazı kadınlarda abdominal adipozite ve dislipidemi ile kendini gösterebilmektedir (33). PCOS tanısı alan ve almayan, obez ve normal kilolu kadın kohortunun chemerin düzeyleri açısından değerlendirildiği prospektif bir çalışmada; chemerin PCOS'da metabolik işlev bozukluğunu gösteren yeni bir adipositokin olarak ortaya çıkmış ve PCOS'lu kadınlarda adipogenez ve insülin direncinin en iyi korelasyon gösterdiği belirteç olarak saptanmıştır (34).

İnsülin direnci olan PCOS'lu obez kadınlarda chemerin düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (35). Aşırı kilolulu/obez olma durumu ile chemerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada; PCOS'lu ve sağlıklı kadınların metabolik parametreleri ile chemerin düzeyleri karşılaştırılmış ve PCOS'lu tüm hastalarda serum chemerin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda ortalama chemerin konsantrasyonlarının obez PCOS grubunda obez kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (33, 36).

Serum chemerin seviyeleri ile PCOS'lu hastaların metabolik parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan vaka kontrol çalışmasında; PCOS'lu hastaların serum chemerin

seviyeleri ile kontrol grubunun serum chemerin seviyeleri benzer bulunmuştur (37).

4. Chemerin ve Diğer Metabolik Etkileri

Adipoz dokuda inflamatuvar yanıtı arttırmanın yanı sıra, chemerin tümör içindeki makrofajların inflamatuvar yanıtını da arttırmaktadır (38). Dolaşımdaki chemerin konsantrasyonunda artışın kanserlerin ilerlemesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar sınırlı olup, en iyi bilineni serum chemerin ve gastrik hücre kanseri arasındaki ilişkidir. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, 1. evre gastrik kanserli hastalarda serum chemerin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve kanserin agresif ileri evrelerinde serum chemerin konsantrasyonunun 1. evrede gösterilen seviyelerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (39).

Kolon kanseri tanısı alan (çalışma grubu) ve kontrol grubunun, CRP ve chemerin açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada; ortalama chemerin ve CRP düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna göre, inflamasyonun karsinogenezde önemli bir risk faktörü olduğu ve chemerin bir inflamatuvar belirteç olduğu düşünülmektedir (25).

Chemerin ve hipertansiyon ile ilgili yapılmış çok az sayıda klinik çalışma bildirilmiştir. Chemerin plazma seviyesinin, normal kişilerde ve MetS'lu hastalarda kan basıncıyla güçlü bir ilişkisinin bulunmasına rağmen, chemerin hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı kesin değildir (40).

Chemerin adipokininin inflamasyon, ateroskleroz, obezite ve T2DM ile ilişkili parametreler arasında birçok bağlantısı bulunmaktadır (41). Buna ek olarak son yıllarda kronik böbrek hastalığında da dolaşımdaki chemerin düzeyleri ve bunların patofizyolojik önemi araştırılmaya başlanmıştır. Kronik böbrek hastalıklarında da dolaşımdaki chemerin konsantrasyonunun yükseldiği ancak sonuçlarının tartışmalı olduğu bilinmektedir. Chemerin ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmada, serum chemerin düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında cinsiyet ve T2DM varlığına bakılmaksızın kontrol grubuna göre iki kattan daha yüksek olduğu saptanmıştır (42).

Adipokinler, ateroskleroz da dahil olmak üzere vasküler hastalıkların patogenezinde de rol oynamaktadır (43). Proteazlar tarafından aktive edilen chemerin koroner arter hastalığı ile olan ilişkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır, ancak chemerin seviyeleri ile pozitif ilişkileri olduğu bilinmektedir (9, 44).

SONUÇ

Sonuç olarak; chemerin adipokini güncel bir çalışma konusu olup, bu yazı literatür ışığında bilgilerin derlenmesi amacıyla hazırlanmıştır. Yapılan çalışmalar chemerin obezite ve MetS ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar, kanser, inflamasyon, renal fonksiyonlar gibi pek çok hastalığa ve sisteme etkisi olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda chemerin dolaşımdaki seviyelerinin, obezite ve obezite ile ilişkili birçok hastalıkta değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Chemerin seviyelerinin değiştirilerek obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditelerde iyileşme sağlanması hedeflenmelidir. Bu bağlamda çalışma ekibi olarak; chemerin obezite ve MetS ile ilişkisinin gösterilmesi amacıyla deney hayvanlarında yürüttüğümüz projelerimiz devam etmektedir. Chemerin bu sistemlerdeki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması ve başka hastalıklarla da ilişkisinin olup olmadığının değerlendirilebilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lehr S., Hartwig S., Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl* 2012; 6(1-2):91-101.
2. Rourke JL., Dranse HJ, Sinal CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes Rev* 2013;14(3):245-62.
3. Booth A., Magnuson A., Fouts J., et al. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;21(1):57-74.
4. Mattern A., Zellmann T., Beck-Sickinger AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB Life* 2014;66(1):19-26.

5. Roh SG., Song SH., Choi KC. et al. Chemerin--a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362(4):1013-8.
6. Dupont J., Pollet-Villard X., Reverchon M., Melouk N., Levy R. Adipokines in human reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;24(1):11-24.
7. De Henau O., Degroot GN., Imbault V. et al. Signaling Properties of Chemerin Receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS One* 2016;11(10):e0164179.
8. Ernst MC., Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(11):660-7.
9. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine* 2012;42(2):243-51.
10. Goralski KB., McCarthy TC., Hanniman EA. et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282(38):28175-88.
11. Piya MK., McTernan PG., Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol* 2013;216(1):T1-T15.
12. Chang SS., Eisenberg D., Zhao L. et al. Chemerin activation in human obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(7):1522-9.
13. Bozaoglu K., Bolton K., McMillan J. et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148(10):4687-94.
14. Ress C., Tschoner A., Engl J. et al. Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels. *Eur J Clin Invest* 2010;40(3):277-80.
15. Chakaroun R., Raschpichler M., Kloting N. et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism* 2012;61(5):706-14.
16. Sell H., Divoux A., Poitou C. et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2892-6.
17. Fatima SS., Bozaoglu K., Rehman Ret al. Elevated chemerin levels in Pakistani men: an interrelation with metabolic syndrome phenotypes. *PLoS One* 2013; 8(2):e57113.
18. Thomas S., Kratzsch D., Schaab M. et al. Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. *Fertil Steril* 2013;99(5):1256-63.e3.
19. Stejskal D., Karpisek M., Hanulovac Z. et al. Chemerin is an Independent marker of the metabolic syndrome in a caucasian population. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008;52(2):217-21.
20. Takahashi M., Takahashi Y., Takahashi K. et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2008;582(5):573-8.
21. Bauer S., Bala M., Kopp A. et al. Adipocyte chemerin release is induced by insulin without being translated to higher levels in vivo. *Eur J Clin Invest* 2012;42(11):1213-20.
22. Wassink A., Olijhoek J., Visseren F. The metabolic syndrome metabolic changes with vascular Consequences. *European Journal of Clinical Investigation* 2007;37(1):8-17.
23. Li Y., Shi B., Li S. Association between serum chemerin concentrations and clinical indices in obesity or metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(12):e113915.
24. Erdogan S., Yilmaz FM., Yazici O. et al. Inflammation and chemerin in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016;37(5):6337-42.
25. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med.* 2003;198(7):977-85.
26. Fatima SS., Butt Z., Bader N. et al. Role of multifunctional Chemerin in obesity and preclinical diabetes. *Obes Res Clin Pract* 2015;9(5):507-12.
27. Weigert J., Obermeier F., Neumeier M. et al. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;6(4):630-7.

28. Shen W., Tian C., Chen H. et al. Oxidative stress mediates chemerin-induced autophagy in endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2013;55:73-82.
29. Jin CH., Yi KW., Ha YR. et al. Chemerin Expression in the Peritoneal Fluid, Serum, and Ovarian Endometrioma of Women with Endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2015;74(4):379-86.
30. Luangsay S., Wittamer V., Bondue B. et al. Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. *J Immunol* 2009;183(10):6489-99.
31. Lehrke M., Becker A., Greif M. et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol* 2009;161(2):339-44.
32. Guvenc Y., Var A., Goker A. et al. Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res* 2016;44(4):796-805.
33. Kort DH., Kostolias A., Sullivan C. et al. Chemerin as a marker of body fat and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):152-5.
34. Tan BK., Chen J., Farhatullah S. et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes* 2009;58(9):1971-7.
35. Guzel EC., Celik C., Abali R. et al. Omentin and chemerin and their association with obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(6):419-22.
36. Guducu N. Serum Chemerin Levels In Polycystic Ovary Syndrome. *Turkish Journal of Biochemistry* 2015;40(2):157-62.
37. Rama D., Esendagli G., Guc D. Expression of chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) on J744A.1 macrophages co-cultured with fibroblast and/or tumor cells: modeling the influence of microenvironment. *Cell Immunol* 2011;271(1):134-40.
38. Wang C., Wu WK., Liu X. et al. Increased serum chemerin level promotes cellular invasiveness in gastric cancer: a clinical and experimental study. *Peptides* 2014;51:131-8.
39. Gu P., Jiang W., Lu B. et al. Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients. *Clin Exp Hypertens* 2014;36(5):326-32.
40. Bonomini M., Pandolfi A. Chemerin in renal dysfunction and cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology* 2016;77:28-34.
41. Pfau D., Bachmann A., Lossner U. et al. Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function. *Diabetes Care* 2010;33(1):171-3.
42. Kostopoulos C., Spiroglou S., Varakis J., et al. Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periadventitial fat. *BMC Cardiovascular Disorders* 2014;14(1):56.
43. Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated Serum Chemerin Levels are Associated with the Presence of Coronary Artery Disease in Patients with Metabolic Syndrome. *Internal Medicine* 2011;50(10):1093-7.
44. Zabel BA., Allen SJ., Kulig P. et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem* 2005;280(41):34661-6.