



ISSN: 2146-2631
eISSN: 2587-053X

KAFKAS TIP BİLİMLERİ DERGİSİ

Kafkas Journal of Medical Sciences

Kafkas J Med Sci

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

Endekslenme (Indexed in)

TÜBİTAK-ULAKBİM

Türkiye Atrf Dizini

Türk Medline

EBSCO

Yönetim (Administration)

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

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

Editöryal Kurul (Editorial Board)

Editör (*Editor*)

Prof. Dr. Ayla ÖZCAN

Editör Yardımcıları (*Associate Editors*)

Yrd. Doç. Dr. Aysu Hayriye TEZCAN

Yrd. Doç. Dr. Binali ÇATAK

Dil Editörü (*English Editor*)

Yrd. Doç. Dr. Tolga KASACI

Sekreteryaya (*Secretary*)

Serkan MEÇO

İletişim (Correspondence)

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi
36300 KARS - TÜRKİYE

Tel: 474 225 11 96

Fax: 474 225 11 93

E-mail: edit.tipdergi@gmail.com

Web: <http://meddergi.kafkas.edu.tr>

Yayın Hizmetleri (Publication Service)

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

Baskı (*Printing*)

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

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

Danışma Kurulu (Advisory Board)

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

Hakem Listesi (Referees List)

- | | |
|------------------------------|---------------------------|
| Ayla Özcan | Mehmet Ali Akpınar |
| Aysu Hayriye Tezcan | Mehmet Çıtırık |
| Binali Çatak | Mert Ali Karadağ |
| Can Öner | Mesut Erbaş |
| Canan Gürsoy | Metin Çağdaş |
| Cemil Ertürk | Nuray Öztaşan |
| Demet Ünalın | Orhan Ayar |
| Emin Silay | Ömür Öztürk |
| Eray Atalay | Özlem Yalçın Tök |
| Fadime Kaya | Rahim Horuz |
| Ferhan Soyuer | Ramazan Kocaaslan |
| Halil İbrahim Erdoğan | Süleyman Utku Uzun |
| Halil Özcan | Taylan Akgün |
| Hamdi Çelik | Tuncer Şimşek |
| Hamit Sırrı Keten | Uğur Erdem Işıkın |
| İbrahim Halil Tanboğa | Yasemen Adalı |
| İbrahim Kürtül | Yavuz Karabağ |
| Kenan Binnetoğlu | |

İçindekiler / Contents**ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE**

- Pediyatrik Hastalarda Uyguladığımız Anestezi ve Analjezi Yöntemleri..... 1**
Anesthesia and Analgesia Methods that We Used on Pediatric Patients
Semih Başkan, Duygu Kayar, Mehmet Gamlı, Eda Macit, Dilşen Örnek, Oya Kılıcı, Canan Ün, Özgür Aldemir
doi: 10.5505/kjms.2018.83435
- Prediyabetik Hastalarda Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonların ve Miyokard Performans İndeksinin Değerlendirilmesi 6**
Assessment of Left Ventricular Diastolic Functions and Myocardial Performance Index in Patients with Prediabetes
İbrahim Rencüzoğulları, Mehmet Necdet Akkuş
doi: 10.5505/kjms.2018.37233
- Hayvan Isırığı ve Kuduz Riskli Teması Olan Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi 13**
Evaluation of Pediatric Patients with Animal Bites and Rabies Suspected Exposures
Soner Sertan Kara, Orhan Delice
doi: 10.5505/kjms.2018.08860
- Is There Any Contribution of Pancreatic Exocrine Dysfunction to the Malnutrition in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease? 20**
Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı'nda Malnütrisyon
Pankreatik Ekzokrin Disfonksiyon ile İlişkili Olabilir mi?
Bülent Huddam, Alper Azak, Özgür Demirhan, Nilüfer Bayraktar, Volkan Karakuş, Yelda Dere, Siren Sezer
doi: 10.5505/kjms.2018.74317
- Seldinger Yöntemi ile Gerçekleştirilen Perkütan Nefrostomi Deneyimlerimiz 26**
Our Experiences with Percutan Nephrostomy by Seldinger Technique
Mustafa Bilal Hamarat, Alper Kafkaslı, Özgür Yazıcı, Serkan Özcan, Murat Bağcıoğlu, Murat Tuncer, Mehmet Kutlu Demirkol, Oktay Akça
doi: 10.5505/kjms.2017.24993
- Quantitative and Morphometric Evaluation of the Foramina Nutricia in the Long Bones of the Upper and Lower Extremities in Anatolian Population..... 30**
Anadolu Toplumunda Üst ile Alt Ektremite Uzun Kemiklerindeki Foramen Nutricium'ların Kantitatif ve Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi
Muhammet Bora Uzuner, Mert Ocak, Ferhat Geneci, Necdet Kocabıyık, Mustafa F. Sargon, Asaad Al-Shouk
doi: 10.5505/kjms.2018.19327
- Research of the Effect of Hyperthyroidism on Reaction Time Using the Oddball Paradigm 35**
Hipertiroidilerde Reaksiyon Zamanının Oddball Paradigması ile Araştırılması
Nazan Dolu, Seval Keloğlan Müsüroğlu, Leyla Şahin, Kürşad Ünlühizarcı, Mustafa Tayfun Turan
doi: 10.5505/kjms.2018.44274
- The Common Cause of Visual Impairment and Blindness Among an Elderly Population in the Province of Kars 39**
Kars Şehrindeki Yaşlı Nüfusta Görme Bozukluğu ve Körlüğün Yaygın Nedenleri
Yaran Koban, Mustafa Koç, Halil Hüseyin Çağatay
doi: 10.5505/kjms.2017.39529
- The Relationship Between Coronary Collateral Circulation and In-hospital Mortality in Patients with First Acute Anterior STEMI..... 45**
İlk Akut Öndüvar ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü Geçiren Hastalarda Koroner Kollateral Dolaşım ile Hastane İçi Ölüm Arasındaki İlişki
Bernas Altıntaş, Barış Yaylak
doi: 10.5505/kjms.2017.02170

Alt Ekstremitte Venöz Yetmezliğinin Plantar Fasiit Etyolojisindeki Rolü	52
The Role of Lower Extremity Venous Insufficiency in Plantar Fasciitis Etiology <i>Gökhan Ragıp Ulusoy, Ali Bilge, Hamit Serdar Başbuğ, Ömür Öztürk</i> doi: 10.5505/kjms.2016.81084	
The Turkish Version of Reliability and Validity of Nine Item-European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale.....	55
Dokuz Maddelik Avrupa Kalp Yetmezliği Özbakım Ölçeği'nin Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirliği <i>Esra Yıldız, Behice Erci</i> doi: 10.5505/kjms.2018.44135	
OLGU SUNUMU / CASE REPORT	
A Mild Type Propofol Infusion Syndrome Presentation in Critical Care	61
Yoğun Bakımda Hafif Şiddetli Bir Propofol İnfüzyon Sendromu <i>Aysu Hayriye Tezcan, Mesut Öterkuş, İlksen Dönmez, Ömür Öztürk, Zeynep Yavuzekinci</i> doi: 10.5505/kjms.2018.32154	
Hyperprolactinemia Due to the Sulpiride Addition to Venlafaxine Treatment: A Case Report.....	64
Venlafaksin Tedavisine Sülpirid Eklenmesi Sonrası Görülen Hiperprolaktinemi: Olgu Sunumu <i>İbrahim Yağcı, Yasin Taşdelen, Yüksel Kıvrak</i> doi: 10.5505/kjms.2018.76588	
Metastatic Invasive Lobular Breast Carcinoma Mimicking Synchronous Breast and Gastric Cancers.....	67
Senkron Meme ve Mide Kanserlerini Taklit Eden Metastatik İnvazif Lobüler Meme Karsinomu <i>Gökhan Tazegül, Melek Karakurt Eryılmaz, Fatma Yalçın Müsri, Betül Ünal, Gülsüm Özlem Elpek, Hasan Şenol Coşkun</i> doi: 10.5505/kjms.2018.47704	
DERLEME / REVIEW	
Aşı Reddine Genel Bir Bakış ve Literatürün Gözden Geçirilmesi	71
An Overview of Vaccine Rejection and Review of Literature <i>Hayrunnisa Bekis Bozkurt</i> doi: 10.5505/kjms.2018.12754	



Pediyatrik Hastalarda Uyguladığımız Anestezi ve Analjezi Yöntemleri

Anesthesia and Analgesia Methods that We Used on Pediatric Patients

Semih Başkan¹, Duygu Kayar², Mehmet Gamli¹, Eda Macit³, Dilşen Örnek¹, Oya Kılıcı¹, Canan Ün¹, Özgür Aldemir¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği; ²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara; ³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Edirne

ABSTRACT

Aim: Physiologic, anatomical and pharmacologic characteristics of children are different than adults and each others according to their growing. For this reason all these differences should be taken into consideration in anesthesia applications on pediatric patients. This study aim to assess anesthesia and analgesia methods that we used on pediatric patients in our clinic.

Material and Method: Between Jan. 2011-Feb. 2012 records of pediatric patients that were operated in anesthesia clinic of Ankara Numune Education and Research Hospital were evaluated retrospectively. Demographical datas, operations, premedication, anesthetic-analgesic agents and devices were recorded.

Results: In this period 967 pediatric patients were operated. 20.1% of them were circumcision. Average duration of operation was 60.4%. Inhalation agent were used in 96.1% of general anesthesia, muscle relaxant agent before intubation were used in 55.1%, benzodiazepines for sedation in operation room were used in 63.5%, opioid analgesics for preoperative analgesia were used in 78.1%.

Conclusion: Anesthesia methods that we used on pediatric patients in our clinic is similar to literature. Premedication application and regional applications for postoperative analgesia should be increase.

Key words: pediatria; anesthesia; analgesia

ÖZET

Amaç: Çocukların fizyolojik, anatomik ve farmakolojik özellikleri erişkinden ve gelişim durumlarına göre birbirlerinden farklıdır. Bu nedenle pediatrik hastalarda anestezi uygulamaları sırasında bu farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmada kliniğimizde pediatrik hastalardaki cerrahilerde uygulanan anestezi ve analjezi yöntemlerini tespit etmek amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniğinde Ocak 2011-Şubat 2012 döneminde ameliyat olan pediatrik hastaların kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalarla ilgili demografik veriler, uygulanan ameliyat, premedikasyon, kullanılan anestezi ve analjezik ajanlar, aletler kaydedildi.

Bulgular: Bu dönemde 967 hastanın operasyona alındığı, %2,1 ile en fazla alınan vaka grubunu sünnetlerin oluşturduğu bulundu. Operasyon süreleri ortalama 60,4 dakikaydı. Genel anestezi uygulanan hastaların %96,1'ine anestezi idamesinde inhalasyon ajanı, %55,1'ine de entübasyon öncesi kas gevşetici ajan kullanılmıştır. Hastalara %63,5 oranında sedasyon ve anksiyolitik amaçlı benzodiazepinlerin operasyon odasında uygulandığı, peroperatif analjezik olarak opioid analjeziklerin %78,1 oranında kullanıldığı bulunmuştur.

Sonuç: Kliniğimizde pediatrik hastalara uygulanan anestezi yöntemlerinin literatürle benzer olduğunu, premedikasyon uygulamalarının ve postoperatif analjezi için rejyonel yöntem uygulamalarının artması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: pediatri; anestezi; analjezi

Giriş

Çocukların fizyolojik, anatomik ve farmakolojik özellikleri erişkinden ve gelişim durumlarına göre birbirlerinden çok farklıdır. Bu nedenle pediatrik hastalarda anestezi uygulamaları sırasında tüm bu farklılıklar göz önünde bulundurulmalı, çocuk anestezisinin yetişkin anestezisinden farklı olduğu unutulmamalıdır¹⁻⁵.

Bu çalışma, kliniğimizde pediatrik hastaların cerrahilerinde uygulanan anestezi ve analjezi yöntemlerini tespit etmek ve uygulamalarımızı literatürler eşliğinde gözden geçirmek amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmada Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde Ocak 2011-Şubat 2012 döneminde ameliyat olan 0-16 yaş arası pediatrik hastaların kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalarla ilgili veriler operasyon öncesi değerlendirme formu, anestezi izlem-kayıt fişleri ve bilgisayar kayıtlarından elde edildi. Hastalarla ilgili demografik veriler, uygulanan ameliyat, premedikasyon yöntemi, kullanılan anestezik-analjezik ajanlar, monitorizasyon yöntemleri, malzemeler değerlendirildi ve kaydedildi. Kliniğimizde prematüre ve yenidoğancerrahisine yönelik uygulamayı yapılmadığından bu yaş grubu değerlendirilemedi.

İstatistiksel analiz için SPSS 11,5 paket program kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler pearson ki kare testi ile incelendi ve gözlem sayısı % biçiminde gösterildi.

Bulgular

Kliniğimizde Ocak 2011-Şubat 2012 tarihleri arasındaki dönemde 967 hastanın operasyona alındığı, hastaların %63,6'nın erkek (n=615), %36,4'ünün kız (n=352) hasta olduğu tespit edildi. Hastaların çoğunluğunu %42,6 oran ile 5-10 yaş arası (n=412) oluşturmakla beraber, %31,0'inin 5 yaş altı (n=300), %26,4'ünün 10-16 yaş arasında olduğu (n=255) bulundu (Tablo 1). Hastaların %86,0'sının ASA I, %13,1'inin ASA II, %0,8'inin ASA III olduğu, ASA IV hasta alınmadığı tespit edildi. Hastaların ASA sınıflamasına göre dağılımları Tablo 2'de görülmektedir.

Çalışmada %20,1 ile en fazla alınan vaka grubunu sünnet oluşturmakta, bunu da adenotonsillektomi %15,7, implantasyon-reduksiyon %15,2 ve göz cerrahisi %12 oranları ile takip etmektedir (Tablo 3).

Damar yolu mevcut olan hastalarda induksiyon için propofol (%52), tiyopental (%27,9), ketamin (%7,3) kullanılmıştır. Hastaların %96,1 inde anestezi idamesinde inhalasyon ajanı tercih edilmiştir. Entübasyon öncesi kas gevşetici ajan hastaların %55,1'inde kullanılmıştır. Hastaların %54,5'inin entübe edilerek, %41,9'unun laringeal maske kullanılarak, %3,6'sının yüz maskesi ile solunumu desteklenerek hava yolunun sağlandığı tespit edilmiştir.

Hastalara %63,5 oranında sedasyon ve anksiyolitik amaçlı benzodiazepin uygulandığı, peroperatif analjezik olarak opioid analjeziklerin %78,1 oranında kullanıldığı, non opioid olarak da parasetamol %37,4,

metamizol %15, tramadol %14 ve diklofenak sodium %1,1 kullanıldığı tespit edilmiştir. Kaudal anestezi %3,8 hastaya uygulanmıştır.

Sıvı tedavisinde hastaların %98,5 üne kristaloid, %0,2 sine kolloid ve %1,3 üne kristaloid ve kolloid beraber verilmiş, %96,7 vaka kan transfüzyonu ihtiyacı göstermemiştir.

Tablo 1. Hastaların yaşlara göre dağılımı

Yaş Grubu	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Beş yaş altı	300	%31,0
Beş-on yaş arası	412	%42,6
On yaş üstü	255	%26,4
Toplam	967	%100,0

Tablo 2. Hastaların ASA sınıflamasına göre dağılımı

ASA sınıflaması	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
ASA I	832	%86,0
ASA II	127	%13,1
ASA III	8	%0,8
ASA IV	0	%0,0
Toplam	967	%100,0

ASA (American Society of Anesthesiologists)

Tablo 3. Pediatrik hastalara uygulanan operasyonlar ve % dağılımları

Operasyon	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Sünnet	194	%20,1
Göz operasyonu	116	%12,0
Adenotonsil	152	%15,7
İnmemiş testis	26	%2,7
Kulak operasyonu	46	%4,8
Nefrektomi	2	%0,2
Doğuştan kalça çıkığı	96	%9,9
Hipospadias	13	%1,3
Kemik ve yumusak doku kitle eksizyonu	32	%3,3
İmplant yerlestirme protez reduksiyon	147	%15,2
Konjenital defekt anomali	59	%6,1
Yabancı cisim çıkımı	6	%0,6
Artroskopi	2	%0,2
Böbrek taşı	1	%0,1
Varikosel	3	%0,3
Genel anestezi altında muayene	59	%6,1
Amputasyon	2	%0,2
Burun	11	%1,1
Toplam	967	%100,0

Tartışma

Anestezinin amacı, çocuğu cerrahi işlemin neden olduğu travmadan korumak ve ameliyatın ağrısız gerçekleştirilmesini sağlamaktır¹⁻⁵. Bu süreç preoperatif değerlendirme ile başlar. Preoperatif değerlendirmede pediatrik hasta detaylı olarak değerlendirilir, hava yolu, sistemik hastalıkları, aşılama durumu, mevcut enfeksiyonlarına açısından gözden geçirilir. Aile ve çocuk geçirecek operasyona hazırlanır¹⁻⁵. Kliniğimizde operasyondan bir gün önce hastaların değerlendirilmesinin yapıldığı, elektif cerrahi geçirecek üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların enfeksiyonları düzeldikten sonra operasyonlarına izin verildiği, yeni aşılanmış çocukların elektif cerrahi girişimeri 3 hafta sonrasına ertelendiği görülmüştür.

Anestezi yönteminin belirlenmesinde yapılacak cerrahi girişimin ve pediatrik hastanın özellikleri etkilidir¹⁻⁵. Kliniğimizde pediatrik hastalara uygulanan cerrahi yöntemler özellikle üroloji, göz, kulakburunboğaz, ortopedi ve plastik cerrahi operasyonlarına yönelik olmaktadır. Bu operasyonlar sırasında standart pediatrik anestezi uygulamalarının yapıldığı söylenebilir

Çocuk hastalarda premedikasyon operasyondan 30-40 dakika önce uygulanması önerilmektedir¹⁻⁵. Kliniğimizde gözlem odasının olmaması ve servislerde bu hizmeti verecek eğitimli personelin bulunmamasından dolayı premedikasyonun genellikle operasyon odasında uygulandığı gözlemlendi. Benzodiazepin (midazolam) %63,5 oranında uygulanmıştı. Premedikasyonda uygulanan klasik ilaç ve dozların yanında literatüre yeni giren araştırmalarda deksmedetomidin infüzyonları, nazal klonidin uygulamaları, smartphone ile çocuğu meşgul etme yöntemleri bildirilmektedir⁵⁻⁸. Kliniğimizde de çocukları bu dönemde meşgul etmek için çeşitli yöntemler denenmektedir.

Pediatrik hastalarda preoperatif açlık süresi uzarsa tehlikeli, geri dönüşümsüz hipoglisemi tablolarına neden olabilir¹⁻⁵. Kliniğimizde operasyon öncesi berrak sıvı tüketen çocuklar 2 saat, anne sütü alanlar 4 saat ve formül mama ile beslenmiş çocuklar 6 saat aç bırakılmaktadır. Operasyon listesine ilk ve erken olarak yazılmaktadırlar.

Pediatrik hastalarda, anestezi uygulamalarından önce cihaz, alet, monitor hazırlığı ve kontrolleri yapılmalıdır. Anesteziye kullanılan aygıtların minimal ölü mesafeye sahip, solunuma az direnç yaratan, travmatik olmayan, kolay sterilize edilebilir yapıda, hafif, basit ve kontrolü kolay aygıtlar olması istenir¹⁻⁵. Kliniğimizde

pediatrik hastalara 0-3 numara arası, yüze uygun olarak yerleştirilebilen, sekresyonun görülmesine olanak sağlayan şeffaf yüz maskeleri tercih edilmiştir. Pediatrik hastalarda anestezi cihazında kullanılan devreler için modifiye Mappleson devresi veya halka sistem önerilmektedir¹⁻⁵. Ayrıca rezervuar balonların hacimleri yaş ile doğru orantılı küçültülmelidir. Kliniğimizde halka sisteminin tercih edildiği, yaşa uygun (0,5-1,5 lt arası) rezervuar balonlar kullanılmıştır.

Bebek ve çocukların baş ve dilleri erişkinlere göre daha büyük, nazal pasajları dar, larenksleri öne ve sefale yönelmiş, epiglot uzun, boyun ve trakeaları kısadır¹⁻⁵. Pediatrik hastalarda entübasyonları sırasında düz bleydli laringoskoplar anatomik yapıya daha uygun olduklarından tercih edilmektedir¹. Kliniğimizde de 1 yaşına kadar olan pediatrik hastalarda entübasyon için 0-1 numarada miller düz bleyd tercih edilirken, 2-9 yaş gruplarında 2 numara, 9 yaşın üstünde 3 numara miller veya macintosh (eğri) bleyd kullanılmaktadır.

Çocuklarda bir milimetrelik ödem, trakea çapının dar olmasından dolayı daha fazla etki oluşturabilir. Endotrakeal tüpün krikoid kıkırdaktan geçirilmeye zorlanması postoperative ödem, stridor, krup ve hava yolu tıkanmasına yol açan mukoza hasarına neden olabilir. Çocuklarda bu durumları azaltmak için kafsız tüpler tercih edilir¹⁻⁵. Kliniğimizde genellikle, 6 yaşa kadar olan çocuklarda ameliyatın durumuna göre 2,5 ile 5 numara kafsız tüp tercih edilmektedir. Literatürde pediatrik hastalarda supraglottik hava yolu aygıtlarının kullanımı ve başarılı sonuçlar bildirilmektedir^{11,12}. Kliniğimizde de %41,9 oranında LMA uygulaması yapılmıştır.

Hasta monitörizasyonunda standart monitorizasyona ek olarak hastalığın durumu ve yapılacak cerrahi işleme göre invaziv monitörizasyon gerekli olabilir¹⁻⁵. Prekordiyal steteskop standart monitorizasyona eklenebilir. Isı monitörizasyonu hipotermiye eğilimi yüksek olan bu hastalarda unutulmamalıdır¹⁻⁵. Kliniğimizde standart monitorizasyon rutin olarak uygulanmakla birlikte gerektiğinde invaziv monitörizasyon sağlanmaktadır. Hipotermi riskini ekarte etmek için blanketler kullanılmış, intravenöz sıvı ve kan ürünleri ısıtılarak uygulanmıştır.

Çocukların hipovolemiye vazokonstriksiyon ile yanıt verme yeteneği zayıftır. Bu nedenle intravasküler sıvı kaybı kendini taşıkardi olmadan hipotansiyon ile gösterir¹⁻⁵. Çocuklarda total kan volümleri yaş büyüdükçe kiloya göre azalmakta, küçük çocuklarda minimal kan

kaybı bile hastayı hipovolemik şoka sokabilmektedir¹⁻⁵. Kliniğimizde sıvı tedavisi idame için 10 kg kadar 4 ml/kg/h, ikinci 10 kg için 2 ml/kg/h, diğer kg için 1 ml/kg/h 'den hesaplanmakta, operasyonun büyüklüğü ve kayıplar göz önüne alınarak sıvı ihtiyacı hesaplanarak yerine konmaktadır.

Pediyatrik hastalarda; ilaç dozları ağırlıklarına göre hesaplanmaktadır¹⁻⁵. Hesaplamalarda intravasküler ve ekstraselüler sıvı kompartmanlarının oranı, tam gelişmemiş hepatik biotransformasyon yolları, artmış organ kan akımı, azalmış proteine bağlanma veya yüksek metabolik hız dikkate alınmaktadır¹⁻⁵. Kliniğimizde pediyatrik hastaların ilaçları ağırlıklarına göre hesaplanmakta ve dilüe edilerek uygulanmaktadır.

Pediyatrik hastalarda anestezi indüksiyonunda sıklıkla inhalasyon anestezisi kullanılmaktadır¹. Sevofluran ve halotan irritan olmamaları ve kokularının rahatsız etmemesi nedeniyle inhalasyon indüksiyonunda tercih edilmektedirler. Kliniğimizde de inhalasyon indüksiyonu vedamar yolu açılabilenlere ise çoğunlukla propofol indüksiyonu yapıldığını tespit ettik. Anestezi idamesinde ise inhalasyon ajanları (%96) tercih edilmektedir.

İnhalasyon anesteziplerinin MAC değerleri yaşla değişiklik gösterir, yenidoğanda MAC değeri yüksektir, 1-3. aya kadar yüksek kalır, yaşla birlikte giderek azalır¹⁻⁵. Bebeklerde inhalasyon anesteziplerinin alınması oldukça hızlıdır. Kanda hızla yükselen inhalasyon ajan düzeyi çok kısa sürede aşırı doza ulaşabilir. İndüksiyon ve idamede bu bilgilerin göz önünde bulundurulması gerekir.

Çocuklarda kas gevşetici olarak depolarizan ajanlara dikkat edilmeli, gerektiğinde non depolarizan ajanla entübasyon yapılması önerilmektedir¹⁻⁵. Pediyatrik hastalar yetişkinlere oranla daha yüksek dağılım volümüne sahip oldukları için kilogram başına daha yüksek dozda süksinilkoline ihtiyaç duyar. Çocuklarda yetişkinlere kıyasla süksinilkolin sonrası, kardiyak aritmi, hiperkalemi ve malign hipertermiye eğilim vardır. Acil entübasyon ve hızlı indüksiyon gereken durumlarda 0,9-1,2 mg/kg dozda rocuronyumun tercih edilebilecek en iyi ajan olduğu bildirilmektedir¹⁻⁵. Kliniğimizde kas gevşetici ajan olarak non depolarizan kas gevşetici-lerin tercih edilmiştir.

Kliniğimizde pediyatrik vakaların %86 sıvı ASA I hastalar oluşturmaktaydı. Hastanemizde pediyatrik servis ve yoğun bakımının bulunmaması cerrahi birimlerce pediyatrik vaka kabulünü oldukça sınırlandırmakta

veanesteziyoloji kliniğinin de riskli hastalara müdahale etmek istememelerine neden olmaktadır.

Postoperatif analjezi amacıyla parenteral ketorolak 0,5 mg. kg⁻¹, morfin 0,1 mg. kg⁻¹, fentanil 0,5-2 mcg. kg⁻¹ medikasyonlar uygulanabilmektedir¹⁻⁵. Oral diklofenak 1-12 yaş grubunda 1,0 mg. kg⁻¹ dozunda verilebilmektedir¹. Kliniğimizde narkotik analjezik olarak sıklıkla fentanil kullanılmakta, non opioid analjezik olarak parasetamol, metamizol, tramadol ve diklofenak sodiumun tercih edilmiştir.

Pediyatrik anestezide rejyonel yöntemlerin en önemli kullanım amacı genel anesteziyi desteklemek, genel anesteziklere gereksinimi azaltmak ve iyi bir postoperatif ağrı tedavisi sağlamaktır¹⁰⁻¹³. Kaudal bloğun, sünnet, inguinal herni tamiri, hipospadias onarımı, anal ameliyatlar, düşük ayak tamiri ve diğer subumbilikal girişimler gibi operasyonlarda analjezik etkinliği kanıtlanmıştır. Literatürlerde bu uygulamaların ultrason eşliğinde yapılmasının komplikasyonları önlemek açısından faydalı olduğu bildirilmektedir¹¹⁻¹³. Ayrıca ambulator devamlı periferik sinir bloğu sağlanarak eve gönderilmiş hasta serileri bulunmakta, takiplerinde oral opioid gereksinimlerinde azalma olduğu ve nörolojik defisit gelişmediği belirtilmektedir¹³. Kliniğimizde postoperative analjezik amaçlı kaudal blok yapılan hastaların oranı %3,2 olarak saptanmış, periferik sinir bloğu uygulanan hasta bulunmamıştır. Bu bulgular literatürle karşılaştırıldığında oldukça düşük kalmaktadır.

Sonuç olarak, hastanemizde pediyatrik hastaların anestezisinde literature benzer uygulamaları yaptığımızı söylenebilir. Çocuk cerrahisi branşı, pediatri servisi ve riskli hastalara uygun bakım ve tedavi verilebilecek yoğun bakım ünitesinin olmaması olgu sayısını kısıtlamaktadır. Premedikasyon uygulamalarının yetersiz ve rejyonel uygulamaların ise literature göre düşük olduğu sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. MillerRD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish LP, Young WL. Miller's Anesthesia, 8 th edition, Churchill livingstone Elsevier Ltd, 2009.
2. Maxwell LG, Yaster M. Perioperative management issues in pediatric patients. Anesthesiol Clin North America 2000;18(3):601-32.
3. Von Ungern-Sternberg BS, Habre W. Pediatric anesthesia - potential risks and their assessment: part I. Paediatr Anaesth 2007;17(3):206-15.

4. Von Ungern-Sternberg BS, Habre W. Pediatric anesthesia - potential risks and their assessment: part II. *Paediatr Anaesth* 2007;17(4):311–20.
5. Keçik Y, Alkış N, Yörükoğlu D, Alanoğlu Z. Bölüm 32: Pediatrik Anestezi. *Temel Anestezi 1*. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevi 2012:305–316.
6. Lee JH1, Jung HK2, Lee GG2, Kim HY2, Park SG2, Woo SC2. Effect of behavioral intervention using smartphone application for preoperative anxiety in pediatric patients. *Korean J Anesthesiol* 2013;65(6):508–18.
7. Wang SS, Zhang MZ, Sun Y, Wu C, Xu WY, Bai J, et al. The sedative effects and the attenuation of cardiovascular and arousal responses during anesthesia induction and intubation in pediatric patients: a randomized comparison between two different doses of preoperative intranasal dexmedetomidine. *Paediatr Anaesth* 2014;24(3):275–81.
8. Srinivasan M, Carlson DW. Procedural sedation by pediatric hospitalists: analysis of the nature and incidence of complications during ketamine and nitrous oxide sedation. *Hosp Pediatr* 2013;3(4):342–7.
9. Hannam JA, Anderson BJ, Mahadevan M, Holford NH. Postoperative analgesia using diclofenac and acetaminophen in children. *Paediatr Anaesth* 2014;24(9):953–961.
10. Schultz-Machata AM, Weiss M, Becke K. What's new in pediatric acute pain therapy? *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27(3):316–22.
11. Gupta A, Saha U. Spinal anesthesia in children: A review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;30(1):10–18.
12. Duchicela S, Lim A. Pediatric nerve blocks: an evidence-based approach. *Pediatr Emerg Med Pract* 2013;10(10):1–19.
13. Gurnaney H, Kraemer FW, Maxwell L, Muhly WT, Schleelein L, Ganesh A. Ambulatory Continuous Peripheral Nerve Blocks in Children and Adolescents: A Longitudinal 8-Year Single Center Study. *Anesth Analg* 2014;118(3):621–7.



Prediyabetik Hastalarda Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonların ve Miyokard Performans İndeksinin Değerlendirilmesi

Assessment of Left Ventricular Diastolic Functions and Myocardial Performance Index in Patients with Prediabetes

İbrahim Rencüzoğulları¹, Mehmet Necdet Akkuş²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kars; ²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Heart failure (HF) is a progressive chronic syndrome characterized by a decreased in functional capacity and quality of life, and an increased in morbidity and mortality. Prediabetes is the first phase of DM and defined as presence of impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG) or both. Although the association between DM and diastolic dysfunction has been established previously, the association between newly diagnosed prediabetes and diastolic functions is unclear. This study aims to reveal the relationship between prediabetes and diastolic dysfunction.

Material and Method: The present study is a single-center, prospective, cross-sectional study. 110 patients who were performed oral glucose tolerance test (OGTT) and newly diagnosed of prediabetes, diabetes or normal glucose metabolism (control) were included in the study. Systolic, diastolic and other cardiac parameters of patients were assessed by conventional echocardiography and tissue Doppler imaging. Control, prediabetes and diabetes groups were compared via mitral valve flow velocities and tissue Doppler findings, in terms of diastolic functions.

Results: Mean mitral valve E/A (control: 1.10±0.26; prediabetes: 0.90±0.16; and diabetes: 0.93±0.24; p=0.001) and global tissue Doppler Em/Am ratios (control: 1.13±0.33; prediabet: 0.94±0.33; dia-betes: 0.92±0.26; p=0.001) were found to be decreased in prediabetic group, as similar to diabetic patients. Additionally deceleration times, isovolumic relaxation times and myocardial performance index were found to be significantly increased in prediabetic and diabetic groups when compared to control group. In addition a correlation between fasting blood glucose and OGTT 2nd hr blood glucose and mitral flow E/A and Doppler global Em/Am ratios was observed.

Conclusion: In this study comparing diastolic dysfunction indices and MPI with diabetic patients and control group, it was determined that diastolic dysfunction was present in prediabetic patients. This study found that diabetic complications even started at these glucose levels and that diastolic dysfunction correlated with blood glucose levels.

Key words: prediabetes; diastolic dysfunction; myocardial performance index

ÖZET

Amaç: Kalp yetmezliği (KY), fonksiyonel kapasite ve hayat kalitesinin azalması, morbidite ve mortalitenin artışı ile karakterize progresif, kronik bir sendromdur. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetmezliği, KY olgularının yaklaşık yarısını temsil eder. Diyabetes mellitus (DM), KY ile yakından ilişkilidir ve DM hastalarında KY, iki-sekiz kat daha sıktır. Prediyabet, diyabetten önceki aşama olup, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya her ikisinin varlığı olarak tanımlanmıştır. DM'nin, korunmuş EF'li kalp yetmezliği ve diyastolik disfonksiyonla ilişkisi ortaya konmuşsa da, prediyabetik evrenin diyastolik disfonksiyonla ilişkisi net değildir. Bu çalışma prediyabet ile diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma tek merkezli, prospektif, kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya, başvuru sırasında 75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile normal, yeni diyabet veya prediyabet tanısı konulan 110 hasta alındı. Hastaların sistolik, diyastolik ve diğer kardiyak parametreleri konvansiyonel ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. Kontrol, prediyabet ve diyabet grupları, mitral kapak akım hızları ve doku Doppler bulguları ile diyastolik fonksiyonlar açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Prediyabetiklerde, Mitral E/A oranı (kontrol: 1,10±0,26; prediyabet: 0,90±0,16; diyabet: 0,93±0,24; p=0,001), ortalama doku Doppler Em/Am oranı (kontrol: 1,13±0,33; prediyabet: 0,94±0,33; diyabet: 0,92±0,26; p=0,001), diyabetiklerde olduğu gibi azalmış olarak izlendi. Aynı-ca deselerasyon zamanı, izovolumik relaksasyon zamanı, ve miyokardiyal performans indeksi prediyabetiklerde de diyabetiklerde olduğu gibi yüksek izlendi. Ayrıca bu çalışmada açlık kan şekeri ve OGTT ikinci saat kan şekeri ile mitral akım E/A oranı ve Doppler global Em/Am oranı arasında korelasyon saptandı.

Sonuç: Diyastolik disfonksiyon indekslerini ve MPI'yi diyabetik hastalarla ve kontrol grubu ile karşılaştıran bu çalışmada, prediyabetik hastalarda, diyastolik disfonksiyon olduğu tespit edildi. Bu çalışmada, diyabet komplikasyonlarının bu glukoz seviyelerinde dahi başladığını ve diyastolik disfonksiyonun kan şekeri seviyeleri korele olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: prediyabet; diyastolik disfonksiyon; miyokardiyal performans indeksi

İbrahim Rencüzoğulları, Şehitler mh. Merkezi Kampus Kombine Yolu 36100 Merkez/ Kars 36100 Kars - Türkiye, Tel. 0505 807 14 05 Email. rencuzog@gmail.com
Geliş Tarihi: 14.12.2017 • Kabul Tarihi: 16.03.2018

Giriş

Kalp yetmezliği (KY), fonksiyonel kapasite ve hayat kalitesinin azalması, morbidite ve mortalitenin artışı ile karakterize progresif, kronik bir sendromdur¹. KY, yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluklar sonucunda kalbin dolmuş veya boşalma özelliklerinin bozulduğu bir durumdur ve KY tanısı ile takip edilen hastaların yaklaşık yarısında ejeksiyon fraksiyonu (EF) korunmuş olmasına rağmen, kalp yetmezliği semptomları mevcuttur^{2,3}.

Hiperglisemi ile karakterize, metabolik bir hastalık olan diyabetes mellitus (DM), mikrovasküler birçok hastalığın yanı sıra koroner arter hastalığı ve KY ile yakından ilişkilidir⁴. DM hastalarında KY, DM olmayanlara göre iki-sekiz kat daha sıktır ve DM, KY için ana risk faktörlerinden biridir⁵. Daha da önemlisi ortalama kan şekeri seviyesidir ve cut-off değerinin üstündeki her kan şekeri seviyesinin KY ile ilişkisi de aynı değildir. Hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerindeki her %1'lik artışın KY riskini %12 arttırdığı ortaya konulmuştur⁶.

Prediyabet, diyabetten önceki aşama olup, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya her ikisinin varlığı olarak tanımlanmıştır. Her iki klinikte de, kan şekeri normal için belirlenen cut-off değerinin üstündedir. BAG ve/veya BGT masum değildir ve bu klinikte olanların yaklaşık %25'i 3-5 yılda DM'ye progrese olmaktadır⁷.

DM'nin, koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon ve diğer olası etiolojilerden bağımsız olarak, korunmuş EF'li kalp yetmezliği ve diyastolik disfonksiyonla ilişkisi ortaya konmuşsa da⁸, prediyabetik evrenin asemptomatik diyabetik kardiyomiopati ve diyastolik disfonksiyonla ilişkisi net değildir. Bu çalışma, EF'si korunmuş prediyabetik hastaları, asemptomatik kardiyomiopati ve diyastolik fonksiyonları açısından değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot

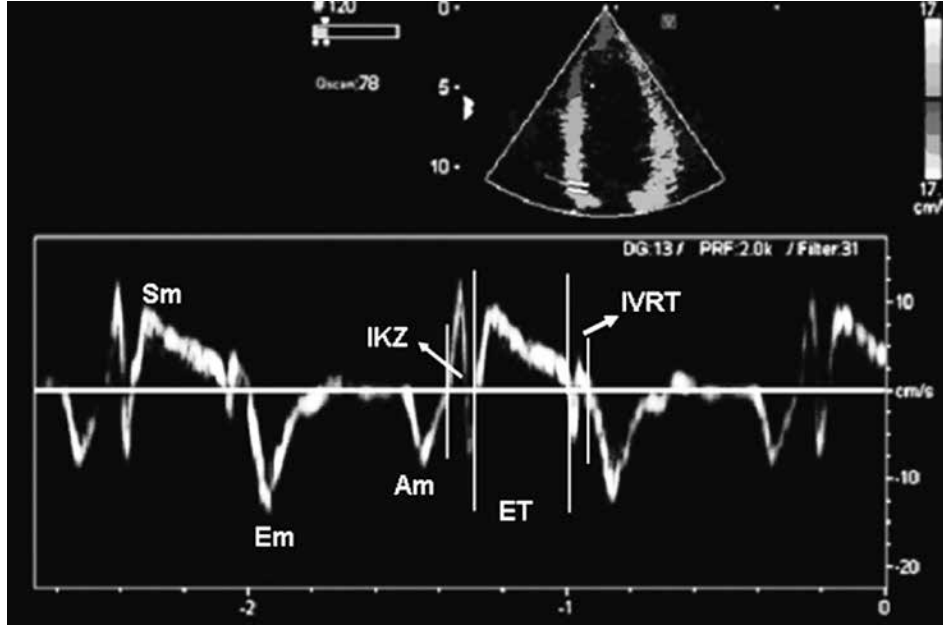
Bu çalışma tek merkezli, prospektif, kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmaya, dahiliye/endokrinoloji veya kardiyoloji polikliniğine başvuran, başvuru sırasında yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile normal, yeni diyabet veya prediyabet tanısı konulan, 18-65 yaş arası, çalışma için gönüllü olan 110 hasta alındı. Görüntü kalitesi yetersiz, koroner arter hastalığı öyküsü, sol ventrikül duvar hareket anormalliği, kardiyak aritmi, edinilmiş veya konjenital kapak hastalıkları, infiltratif kalp hastalığı, perikard hastalığı, kronik böbrek yetmezliği

olan hastalar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolü, gözden geçirildi ve Helsinki Bildirgesi uyarınca üniversite yerel etik kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan bir gece açlığı takiben (8 saat) sabah istirahat halinde biyokimyasal tetkikler ve tam kan sayımları için venöz kan örnekleri alındı. OGTT, 75 gr glukoz ile yapıldı. Açlık ve 2. saat kan glukozu değerleri kaydedildi. Açlık kan şekeri (AKŞ) 100-125 mg/dl olanlar BAG'li; 2. saatte bakılan kan glukozu 140-199 mg/dl olanlar BGT'li hastalar olarak tanımlandı. BAG, BGT veya her ikisini (BAG+BGT) içerenler prediyabetik hasta grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu açlık kan şekeri <100 mg/dl ve 2. saat glukoz değerleri <140 olanlar oluşturdu. Diyabetik grubu ise açlık kan şekeri >126 mg/dl ve 2. saat glukoz değeri >200 olanlar oluşturdu⁹.

Hastaların ekokardiyografik değerlendirmesi (Philips HD11 ultrasound system, Bothell, USA) yapıldı ve bulgular kaydedildi. Standart ekokardiyografi ile hastaların sistolik miyokardiyal fonksiyonları, duvar hareket ve kalınlıkları, kapakları, sol ve sağ kalp boşlukları değerlendirildi. Konvansiyonel ekokardiyografik yöntemle; mitral kapak devamlı dalga ile E dalgası, A dalgası, E/A dalga oranı ve deselerasyon zamanı ölçüldü. Doku Doppler ile septumdan ejeksiyon zamanı, relaksasyon zamanı, kontraksiyon zamanı ile apikal dört boşluk ile elde edilen septum ve lateral duvardan miyokardiyal sistolik dalga, diyastolik Em dalgası ve Am dalgalarının ölçümleri yapıldı (Şekil 1). Doppler indeksi olan miyokardiyal performans indeksi (MPI) Tei ve arkadaşlarının önerdiği şekilde izovolümik relaksasyon zamanı (IKZ) ve izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) toplamının, Ejeksiyon zamanı'na (ET'ye) bölünmesi ile hesaplandı¹⁰. Tüm parametreler her üç grupta standart olarak ölçüldü ve bulgular kayıt edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde, SPSS 11,5 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) ve MedCalc v11,0,1 (Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium) paket programı kullanıldı. Parametrelerin dağılımları normal dağılıma uygun bulunduğundan tanımlayıcı istatistikleri olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Parametrelerin her alt grupta da normal dağılıma uygunluk kontrolleri ShapiroWilk testi ile test edildi. Kategorik veriler için tanımlayıcı istatistik olarak sayı ve yüzdeler hesaplandı. Üç grubun her parametre için ortalama karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı. Grupların ikişerli karşılaştırılmasında Tukey HSD testi kullanıldı. Gruplar arasındaki ortalama farklılığını göstermek için de grafik olarak Box Plot grafiği tercih



Şekil 1. Doku Doppler görüntüleme ile miyokardiyal sistolik (Sm), erken diyastolik miyokardiyal velosite (Em) ve geç diyastolik miyokardiyal velosite (Am) dalgaları ile interventriküler kontraksiyon zamanı (IKZ), interventriküler relaksasyon zamanı (IVRT) ve miyokardiyal ejeksiyon zamanı (ET).

edildi. Parametreler arasındaki ikili doğrusal ilişkilerin testinde korelasyon katsayısı hesaplandı, ayrıca parametreler arasındaki doğrusal ilişkinin grafiğe dökümünde de Saçılım Grafiği kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki kare testi kullanılmış, istatistik anlamlılıkta $p < 0,05$ alınmıştır.

Bulgular

Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışma, 38 kişiden oluşan normal AKŞ ve 2. saat OGTT'ye sahip kontrol grubu (yaş ortalaması 46,84, %63'ü [n=24] kadın), 36 hastadan oluşan prediyabetik hasta grubu (yaş ortalaması 47,50, %67'si [n=24] kadın) ve 36 hastadan oluşan diyabetik hasta grubu (yaş ortalaması 46,61, %72'si [n=26] kadın) olmak üzere toplam 110 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Kontrol, prediyabet ve diyabet grupları arasında beklediği üzere AKŞ ($90,03 \pm 5,71$ mg/dl vs. $108,36 \pm 7,69$ mg/dl vs. $136,29 \pm 39,08$ mg/dl) ve 2. saat kan şekeri ($92,3 \pm 22,07$ mg/dl vs. $140,76 \pm 33,72$ mg/dl vs. $221,98 \pm 46,04$ mg/dl) farklıydı (her ikisi de $p < 0,01$). Ayrıca prediyabetiklerin bel çevresi daha geniş, ve vücut kitle indeksleri (BMI) diğer gruplardan daha yüksekti. Hastaların beklediği üzere sistolik fonksiyonları (EF) benzer iken, sol ventrikül diyastol sonu çap

(LVDSÇ) ve aort çapı gruplar arasında farklı izlendi. Prediyabet, diyabet ve kontrol gruplarının demografik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Kontrol, prediyabet, diyabet gruplarının mitral kapak akım velositeleri, doku doppler bulguları açısından kıyaslandı. Mitral E/A oranı, deselerasyon zamanı (DT), septal erken diyastolik miyokardiyal velosite (septal Em), Lateral Em/geç diyastolik miyokardiyal velosite (Am), global Em, global Em/Am, IVRT ve Miyokard performans indeksi (MPI) hem prediyabetiklerde ve hem de diyabetiklerde kontrol grubuna göre farklı iken; mitral E dalgası, septal Em/Am, lateral Em sadece diyabetiklerde anlamlı olarak kontrol grubundan farklı idi (Tablo 2). Mitral E/A oranı ve doku Doppler global Em/Am grafikleri Şekil 2 ve Şekil 3'te verilmiştir.

Korelasyon analizinde açlık kan şekeri değeri ile mitral akım E/A oranı arasındaki doğrusal, zayıf ($r: -0,22$; $p=0,018$) bir ilişki izlendi. Ayrıca ikinci saat kan şekeri değeri ile de mitral akım E/A oranı arasında doğrusal, zayıf ($r: -0,27$; $p=0,004$) bir ilişki izlendi (Şekil 4). Doku Doppler Em/Am oranı ile AKŞ arasında yine doğrusal, zayıf ($r: -0,243$; $p=0,010$) ve ikinci saat kan şekeri değeri ile de yine doğrusal, zayıf ($r: -0,245$; $p=0,009$) bir ilişki olduğu tespit edildi (Şekil 5).

Tablo 1. Kontrol ve hasta gruplarının demografik ve ekokardiyografik özellikleri

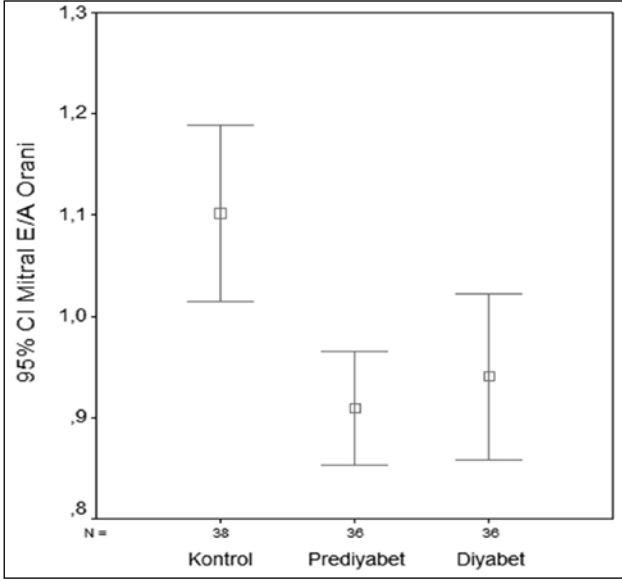
	Kontrol Grubu (n=38)	Prediyaabet Grubu (n=36)	Diyabet Grubu (n=36)	p değeri
Cinsiyet (Kadın)	24 (%63)	24 (%67)	26 (%72)	0,72
Yaş	46,84±7,86	47,50±7,83	46,61±7,66	0,88
Boy (cm)	166,45±8,43	163,89±8,10	162,39±8,76	0,11
Kilo (kg)	77,97±14,20	83,64±11,75	77,58±13,12	0,09
BMI (kg/m ²)	28,12±4,50	31,38±5,14	29,36±4,19	0,01
Açlık kan şekeri (mg/dl)	90,03±5,71	108,36±7,69	136,29±39,08	<0,01
2. saat glukozu (mg/dl)	92,3±22,07	140,76±33,72	221,98±46,04	<0,01
Bel çevresi (cm)	95,71±12,70	102,44±9,22	97,44±10,84	0,02
Sol atriyum (mm)	36,45±3,65	36,62±2,91	36,10±3,37	0,79
Aort çapı (mm)	22,53±1,84	23,49±2,27	22,14±1,67	0,01
LVDSÇ (mm)	47,08±4,02	44,67±3,91	44,49±4,29	0,01
LVSSÇ (mm)	29,65±3,41	29,29±2,67	28,16±3,02	0,13
Septum kalınlığı (mm)	9,37±1,18	9,32±1,11	9,51±0,99	0,75
Arka duvar kalınlığı (mm)	8,89±0,85	8,92±0,91	9,03±0,62	0,73
EF	66,71±4,47	65,31±4,11	66,03±4,82	0,40
FS	35,71±4,05	34,39±2,74	35,14±4,51	0,47

BMI: Vücut yüzey alanı; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; FS: Fraksiyonel kısalma

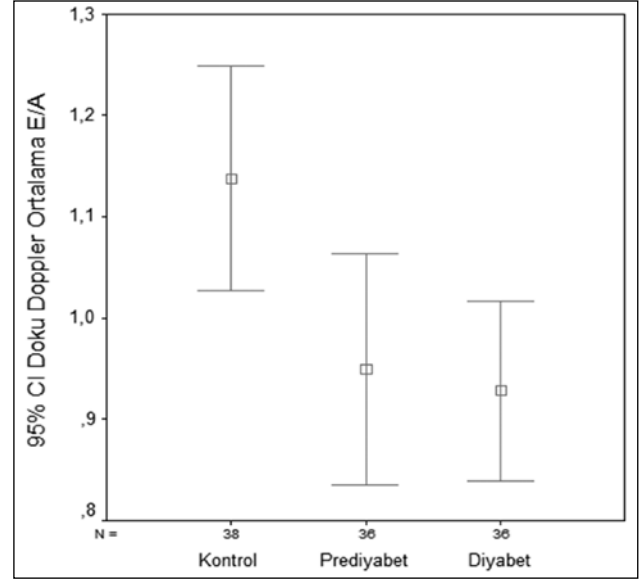
Tablo 2. Mitral kapak akım velositelerinin, Doku Doppler bulgularının değerlendirilmesi

	Kontrol (n=38)	Prediyaabet (n=36)	Diyabet (n=36)	p değeri
Mitral E dalgası (m/sn)	0,76±0,15	0,67±0,12	0,71±0,13	Kont. vs. preDM p=0,01 Kont. vs. DM p=0,174
Mitral A dalgası (m/sn)	0,70±0,11	0,74±0,11	0,77±0,14	p=0,06
Mitral E/A oranı	1,10±0,26	0,90±0,16	0,93±0,24	Kont. vs. preDM p=0,001 Kont. vs. DM p=0,008
DT (msn)	207,45±32,40	235,44±34,81	240,78±47	Kont. vs. preDM p=0,006 Kont. vs. DM p=0,001
Septal Sm (cm/sn)	8,92±1,69	8,96±1,57	8,68±2,13	p=0,77
Septal Em (cm/sn)	12,13±8,29	9,08±2,06	8,75±2	Kont. vs. preDM p=0,032 Kont. vs. DM p=0,016
Septal Am (cm/sn)	10,43±1,99	10,74±2,29	10,51±2,23	p=0,82
Septal Em/Am	1,05±0,31	0,89±0,35	0,86±0,27	Kont. vs. preDM p=0,065 Kont. vs. DM p=0,021
Lateral Sm (cm/sn)	11,18±2,77	13,89±13,03	9,84±2,66	p=0,08
Lateral Em (cm/sn)	13,20±3,26	12,02±2,89	11,30±2,96	Kont. vs. preDM p=0,222 Kont. vs. DM p=0,023
Lateral Am (cm/sn)	11,54±3,19	14,34±10,30	11,66±2,54	p=0,11
Lateral Em/Am	1,23±0,46	1,01±0,38	1±0,32	Kont. vs. preDM p=0,045 Kont. vs. DM p=0,038
Global Sm (cm/sn)	9,97±2,01	9,81±1,97	9,25±2,15	p=0,28
Global Em (cm/sn)	11,97±2,59	10,56±2,0	10±2,14	Kont. vs. preDM p=0,023 Kont. vs. DM p=0,001
Global Am (cm/sn)	13,10±13	11,64±1,96	11,09±2,10	p=0,52
Global Em/Am	1,13±0,33	0,94±0,33	0,92±0,26	Kont. vs. preDM p=0,03 Kont. vs. DM p=0,014
IVRT (msn)	82,39±14,39	93,64±18,49	95±20,15	Kont. vs. preDM p=0,021 Kont. vs. DM p=0,008
IKZ (msn)	68,82±13,93	75,94±14,79	76,47±11,13	p=0,25
ET (msn)	281,4±31,01	273,4±37,18	269,5±26,9	p=0,26
MPI	0,54±0,10	0,63±0,11	0,63±0,09	Kont. vs. preDM p=0,002 Kont. vs. DM p=0,001
LV ortalama E/Em	6,72±1,66	6,67±1,19	7,41±1,52	p=0,06

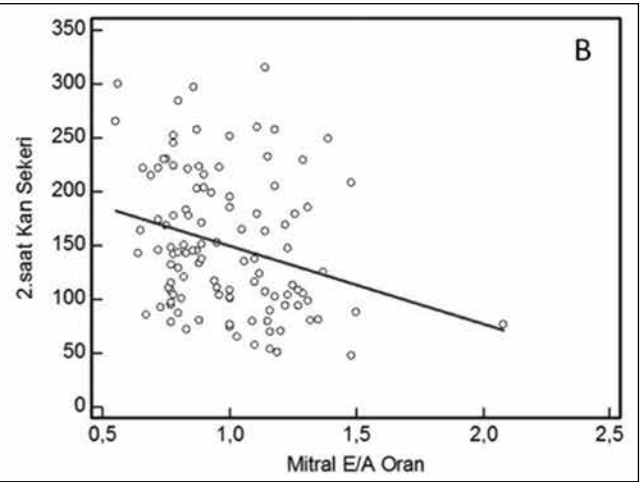
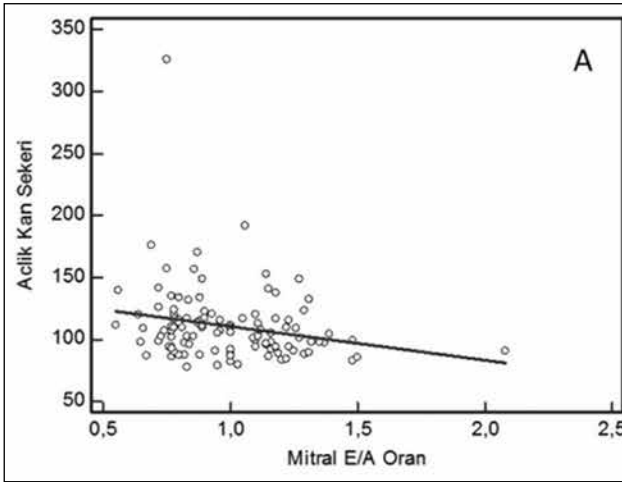
DT: Deselerasyon zamanı; Em: Erken diyastolik miyokardiyal velosite Am; Geç diyastolik miyokardiyal velosite, LV: Sol ventrikül IVRT: izovolumik relaksasyon zamanı IKZ: izovolumik kontraksiyon zamanı ET: Ejeksiyon zamanı MPI: Miyokard performans indeksi.



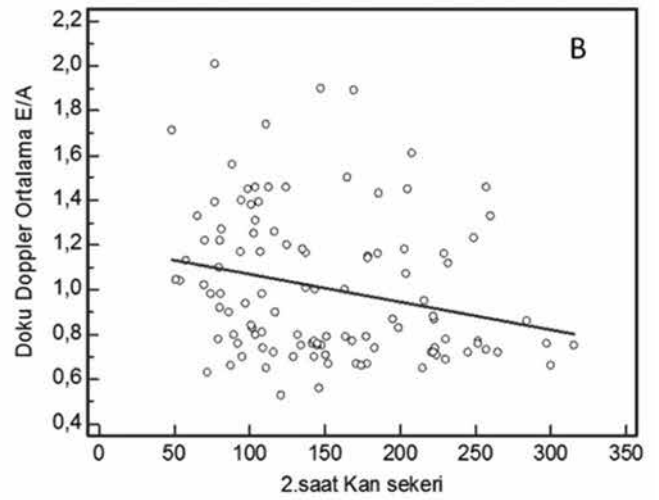
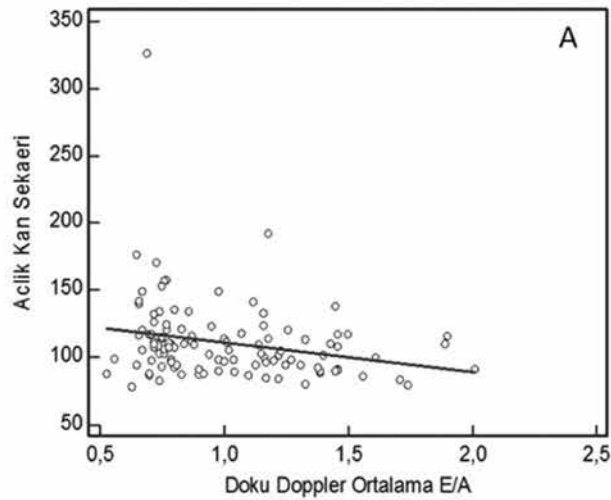
Şekil 2. Mitral akım E/A oranı grafiği.



Şekil 3. Doku Doppler ortalama E/A oranı grafiği.



Şekil 4. Mitral akım E/A oranı ile açlık kan şekeri ve 2. saat kan şekeri arasındaki ilişki.



Şekil 5. Doku Doppler Em/Am oranı ile açlık kan şekeri ve 2. saat kan şekeri arasındaki ilişki.

Tartışma

Çalışmamız, diyabetiklerde olduğu gibi, prediyabetik hastaların da, diyastolik disfonksiyon indeksleri ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. Dahası relaksasyon kusuruna işaret eden, mitral E/A ve doku Doppler Em/Am, hem açlık kan şekeri ve hem de 2. saat kan şekeri seviyesi ile korele bulundu.

Vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kanı pompalayamadığı bir klinik sendrom olan KY, kalbin yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğu ile ilişkilidir¹¹. KY semptomları olan hastaların yaklaşık yarısında EF korunmuştur^{2,3}. Bu hastalarda kontraksiyon normal sınırlarda olmasına rağmen, relaksasyon ile ilgili kusur bulunmaktadır. DM, endotel disfonksiyonu, koroner rezervde azalma, azalmış kollateral gelişiminin yanı sıra miyosit hipertrofisi, kollajen içeriğinde artış ve perivasküler fibrozis ile ilişkilidir. Diyabetin neden olduğu bu histopatoloji, miyokardı yoğun olarak etkiler ve diyastolik disfonksiyona neden olur¹². Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon bulguları izlendi⁸.

DM'nin aşikâr hale gelmeden, semptomların olmadığı, daha önce "sınırdaki diyabet" ya da "latent diyabet" olarak anılan BGT ve BAG artık "prediyabet" olarak kabul edilmektedir⁹. Prediyabet masum gibi görünmemektedir. Prediyabetik hastaların diyabete progresyonu yılda %6–10 civarında iken, BAG+BGT olanlar için 6 yılda diyabetin kümülatif insidansı %65'e kadar yükselmektedir¹³. Daha da önemlisi prediyabet daha önce kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmıştır¹⁴ ve prediyabetik bireylerde glisemik kontrolün, lipid ve kan basıncı hedeflerinin, diyabetiklerle aynı hedeflerde olması gerektiği ortaya konulmuştur¹⁵. Diyabetin miyosit hipertrofisi, artmış hücre dışı fibröz doku ve intramiyokardiyal mikroanjyopati, mikrovasküler disfonksiyon, bozulmuş gevşeme, artmış pasif diyastolik katılık yoluyla neden olduğu diyastolik disfonksiyonun, prediyabetiklerde ne boyutta olduğu net değildir. Ancak bizim çalışmamızda prediyabetlilerde, hem mitral E/A, hem doku Doppler global E/A oranında azalma, ve hem de IVRT'de uzama izlendi. Tüm bu bulgular diyastolik relaksasyon kusurunun prediyabetiklerde de olduğuna işaret etmektedir.

Kalp hızı, ventrikül yapısı ve ard yükten etkilenmeyen MPI'nin, sistolik ve diyastolik fonksiyonları birlikte değerlendirebilen bir Doppler indeksi olduğu, daha

önce ortaya konulmuştur^{16,17}. Diyastolik disfonksiyonu ortaya koymada önemli bir parametre olan bu indeksin, diyabetik hastalarda arttığı ve diyastolik disfonksiyonu ortaya koymada etkili olduğu daha önce gösterilmiştir^{18,19}. Bizim çalışmamızda diyastolik disfonksiyonun önemli bir indeksi olan MPI'nin, diyabetiklerde olduğu gibi prediyabetiklerde de arttığı ortaya konuldu.

Hipergliseminin kötü klinik sonuçlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. DM olmaksızın yüksek kan şekere düzeyleri de artmış hastaneye yatış oranları ile ilişkilidir ve hiperglisemi başlı başına KY için önemli bir risk faktörüdür^{6,20}. Bu bilgi temelinde bu çalışmada ilk defa kan şekere seviyesi ile diyastolik disfonksiyon indekslerinin korele olduğu ortaya konulmuştur.

Bir hastalığın komplikasyonlarının engellenmesi o hastalığın erken tanısı ve erken dönemde uç organlara yaptığı hasarın saptanabilmesi ile doğrudan ilişkilidir. Çoğu kalp hastalığının ilk bulgusu olan diyastolik disfonksiyonun, kan şekere yüksekliği ile ilişkisinin varlığı bu nedenle önemlidir. Komplikasyonların engellenmesi açısından prediyabetik hastaların hızlı ve etkin biçimde tanımlanması, prediyabetik dönemden diyabete ilerlemesinin önlenmesi veya geciktirilmesi amaçlanmalıdır.

Diyastolik disfonksiyon indekslerini ve MPI'yi diyabetik hastalarla ve kontrol grubu ile karşılaştıran bu çalışmada, prediyabetik hastalarda, diyastolik disfonksiyon olduğu tespit edildi. Bu çalışma, diyabet komplikasyonlarının bu glukoz seviyelerinde dahi başladığını ve diyastolik disfonksiyonun kan şekere seviyeleri korele olduğunu ortaya koyması bakımından önemlidir.

Çalışmadaki kısıtlılıklar; prospektif olmasına rağmen, tek merkezli ve nispeten az sayıda hasta ile yapılmıştır. Bulgular çok merkezli, daha fazla hasta sayılı çalışmalarla ve yeni ekokardiyografi teknikleriyle desteklenmelidir. Çalışmada MPI hesaplaması için tek duvardan pulse wawe doku Doppler yapıldı. İlave bir veya birkaç duvar birlikte değerlendirilebilir, ortalama hesaplanabilirdi. Prediyabet bir süreçtir ve bu sürecin iyi yönetilmesi ile sonuçların nasıl değişeceği bilinmemektedir.

Kaynaklar

1. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, Narula J, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008;117:2544–65.
2. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588–95.
3. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260–9.
4. Zhang P, Engelgau MM, Norris SL, Gregg EW, Narayan KM. Application of economic analysis to diabetes and diabetes care. *Ann Intern Med* 2004;140:972–7.
5. Nichols GA, Koro CE, Kolatkar NS. The epidemiology of congestive heart failure in hyperglycemia below the threshold for diabetes: A critical review. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev* 2007;1:273–8.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
7. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression From Newly Acquired Impaired Fasting Glucose to Type 2 Diabetes. *Diab Care* 2007;30:228–33.
8. Lam CS. Diabetic cardiomyopathy: An expression of stage B heart failure with preserved ejection fraction. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:234–8.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 2010;33:62–9.
10. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357–66.
11. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119: e391–479.
12. Redfield MM. Heart failure with normal ejection fraction In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease 8th ed.* Saunders Elsevier; 2008:641–57.
13. De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109–13.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 2008;31:55–60.
15. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2008;14:933–46.
16. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: Correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:169–78.
17. Lacorte JC, Cabreriza SE, Rabkin DG, Printz BF, Coku L, Weinberg A, et al. Correlation of the Tei index with invasive measurements of ventricular function in a porcine model. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:442–7.
18. Kim H, Yoon HJ, Park HS, Cho YK, Nam CW, Hur SH, et al. Usefulness of tissue Doppler imaging-myocardial performance index in the evaluation of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Cardiol* 2011;34:494–9.
19. Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, Nouskas IG, Gemitzis KD, Parharidis GE, et al. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiol* 2004;55:549–55.
20. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: Epidemiology, mechanisms, and pharmacotheraph. *Am J Cardiol* 2007;99:113–32.



Hayvan Isırığı ve Kuduz Riskli Teması Olan Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Pediatric Patients with Animal Bites and Rabies Suspected Exposures

Soner Sertan Kara¹, Orhan Delice²

¹Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği; ²Acil Tıp Kliniği, Erzurum, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Animal bites are important public health problem worldwide, affecting especially children. It was aimed to retrospectively assess the children who admitted to Erzurum Regional Training and Research Hospital with mammalian animal bites or other rabies suspected exposures regarding their clinical and epidemiological properties in this study.

Material and Method: Children aged between 0–16 years old with rabies suspected exposures by a mammalian animal (bite, scratch, licking, etc.) were included. The recorded data were; patients' age, gender, and risk category for rabies, time duration since bite, bitten body sites, type of animal, whether the animal had an owner, was provoked before bite, and was observed after bite, whether bite wound was sutured, whether the patient was given antibiotic, hospitalized, and experienced any side-effects after rabies vaccine and immunoglobulin.

Results: Mean age of 121 cases was 9.3±4.1 years and 80.2% was male. Children aged between 11–16 years were mostly affected. Patients admitted after median 1 day (range, 0–30 days) after bite. Lower extremity was the mostly affected body part (n=67, % 55.3). Eighty nine (% 73.5) of patients had risk category 3. The most frequent animals were dogs (n=82, % 67.8). Among all animals, fifty five (45.4%) had owners, 102 (84.2%) were unprovoked, and 20 (17.2%) had rabies vaccines, and 70 (63.6%) were observed for ten days. None of them developed rabies. Two patients had contact with rabid animal. No patient suffered from rabies. Seventy six (62.8%) patients were given antibiotic prophylaxis and 8 (6.6%) had sutures. Only one (0.8%) patient with multiple bites was hospitalized. No patients had complication and mortality.

Conclusion: It was revealed in this study that rabies suspected exposures effect mostly boys during primary education and the cases apply medical attention in such a short duration as median one day. Morbidity and mortality rates in the study were quite low.

Key words: child; Erzurum; animal bite; rabies; Turkey

ÖZET

Amaç: Hayvan ısırıkları, tüm dünyada özellikle çocukları etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışma ile memeli hayvan ısırığı veya kuduz riski yaratan teması olan, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran çocuk hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya, memeli hayvanlar tarafından kuduz riski oluşturan (ısırlan, tırmalanan, yalanma, vb.) teması bulunan, 0–16 yaş arasındaki çocuklar dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, kuduz risk kategorisi, ısırdan beri geçen süre, ısırılan bölge(ler), ısırılan hayvanın türü, sahipli olup olmadığı, kuduz aşılması durumu, ısırdan önce provokasyon, ısırdan sonra gözlem durumları, hastaya antibiyotik tedavisi başlanıp başlanmadığı, sütürasyon yapıp yapılmadığı, hospitalize edilip edilmediği ve hastanın aşı ve immünglobulin sonrası yan-etki yaşayıp yaşamadığı kaydedildi.

Bulgular: Çalışmadaki 121 olgunun yaş ortalaması 9,3±4,1 yıldır ve %80,2'si erkekti. Isırıklar en çok 11–16 yaş arası çocukları etkilemişti. Hastalar ısırdan ortalama 1 gün (aralık; 0–30 gün) sonra hastaneye başvurmuştu. En sık ısırılan vücut bölgesi alt ekstremiteydi (n=67, %55,3). Hastaların 89'unun (%73,5) risk kategorisi 3'tü. En sık ısırılan hayvan köpeklerdi (n=82, %67,8). Tüm hayvanların 55'i (%45,4) sahipliydi, 102'si (%84,2) provoke edilmemişti ve 20'sinin (%17,2) kuduz aşılması yapılmıştı. Takip edilmesi gereken hayvanların 70'i (%63,6) on gün süreyle gözlemlenebildi. Hiçbirisinde kuduz bulgusu gelişmedi. Kuduz tanısı kesinleşmiş hayvanla teması olan 2 hasta oldu. Ancak hiçbir hastada kuduz hastalığı gelişmedi. Yetmiş altı (%62,8) hastaya antibiyotik profilaksisi verilirken, 8 (%6,6) hasta sütürasyon yapıldı. Sadece multipl ısırığı olan 1 (%0,8) hasta hospitalize edildi. Hiçbir hastada komplikasyon ve mortalite gözlenmedi.

Sonuç: Bu çalışmada riskli kuduz temasının daha çok ilköğretim çağındaki erkek çocukları etkilediği görülmüş, olguların sağlık merkezine temas sonrası ortalama 1 gün gibi oldukça kısa süre sonra başvurduğu saptanmıştır. Çalışmada saptanan morbidite ve mortalite oranları oldukça düşüktür.

Anahtar kelimeler: çocuk; Erzurum; hayvan ısırığı; kuduz; Türkiye

Giriş

Her yıl, tüm dünyada çok sayıda insan, hayvan ısırıklarına maruz kalmakta ve bu hastaların bir kısmı önemli sağlık sorunlarıyla karşılaşmaktadır. Hayvan ısırıkları bölgeden

Soner Sertan Kara, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Palandöken 25280 Erzurum - Türkiye, Tel. 0535 257 78 85 Email. drsoner@yahoo.com

Geliş Tarihi: 05.05.2017 • Kabul Tarihi: 06.10.2017

bölgeye değişik oranlarda görülmektedir. Ülkemiz için hayvan ısırığı sıklığı bilinmese de, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm acil servis başvurularının %1'ini oluştururken, gelişmekte olan bir ülke olan Hindistan'da hastaneye yapılan çocuk hasta başvurularının %4,6'sını hayvan ısırıkları oluşturduğu bildirilmiştir^{1,2}. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hayvan ısırığına maruz kalan hastaların yaklaşık yarısını çocuk hastalar oluşturmaktadır³⁻⁵. Hayvan ısırığı denince akla ilk gelen köpek ve kedi ısırıklarıdır. Ankarada 2005–2009 yılları arasında meydana gelen ve bildiri yapılan toplam 25,480 hayvan ısırığının %79,1'inden köpekler, %19,9'undan kediler sorumlu bulunmuştur⁶. Evcilleşebilen bu hayvanların sahipli ya da sahihsiz olması da kuduz riski açısından sorgulanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ısırılan hayvanların sahipli olma oranı %68,7–75,4 arasında değiştiği bildirilmiştir^{4,5}.

Hayvan ısırıkları, basit yaralanmalara neden olduğu gibi, yüzeysel ve derin enfeksiyonlara, doku kayıplarına, kemik fraktürlerine, nörolojik sekellere ve sonrasında psikolojik sorunlara yol açabilmektedir^{7,8}. Ancak, hayvan ısırıkları özellikle oluşturduğu kuduz riski nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kuduz, ihbarı zorunlu olan bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada her yıl yaklaşık 40,000–70,000 arasında insanın kuduz nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir⁹. Türkiye de zoonotik bir hastalık olan kuduz açısından endemik olup, ülkemizde her yıl yaklaşık 180,000 kuduz riskli temas bildiri yapılmakta ve bunlar arasından ortalama 1–2 kanıtlanmış kuduz olgusu görülmektedir¹⁰. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre 2015 yılında ülke genelinde 194,059 kuduz riskli temas olgusu olduğu ve bunların 2'sinde kuduz tanısı konulduğu belirtilmiştir¹¹. Pek çok vahşi hayvan, kedi, sığır, domuz ve diğer çiftlik hayvanlarından hastalık bulaşsa da, hala kuduzla bağlı ölümlerde en önemli kaynak köpeklerdir¹². Kuduz, klinik belirtileri başladıktan sonra geri döndürülmesi zor, ölümcül bir hastalıktır. Ancak uygun yaklaşımlarla önlenmesi mümkündür. Başboş hayvanların düzenli denetimleri, evcil hayvanların aşılama, ısırık sonrası uygun yara bakımı ve kuduz profilaksisi uygulanması ile kuduz engellenebilir.

Bu çalışma ile Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EBEAH)'ne başvuran memeli hayvan ısırığı veya kuduz riski yaratan teması olan çocuk hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya 15 Ocak 2015–31 Ağustos 2016 tarihleri arasında, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma

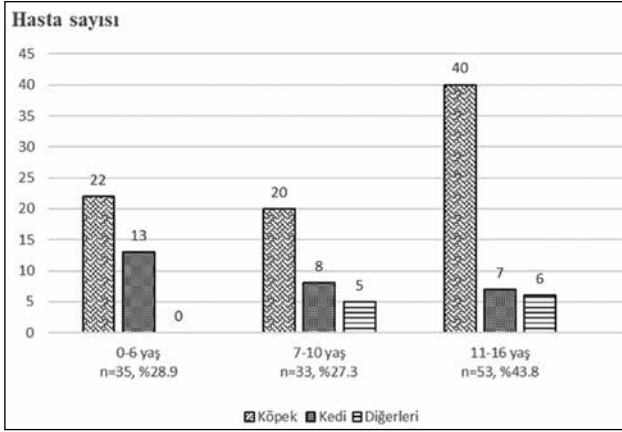
Hastanesi'nde (EBEAH) değerlendirilip takip altına alınmış olan 0–16 yaş arası çocuk hastalar dahil edilmiştir. Doğu Anadolu Bölgesi için bir referans merkez olan EBEAH'ne Erzurum ili ve ilçeleriyle çevre il ve ilçelerden başvuran/sevkedilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. W. 53, W. 54 ve W.55 ICD tanı kodları ile tanımlanmış, memeli hayvanlar tarafından kuduz riski oluşturan (ısırılan, tırmalanan, yalanma, vb.) tüm temas olguları dahil edilmiştir. Çalışma EBEAH Etik Kurulu'na onaylanmıştır (2016/18–129).

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarında incelenen parametreler şunlardır: Hastanın yaşı, cinsiyeti, kronik bir hastalığının olup olmadığı, kuduz açısından Kuduz Saha Rehberi'ne göre risk kategorisi¹⁰, ısırıkten beri geçen süre, ısırılan bölge sayısı ve yer (ler) i, ısırılan hayvanın türü, sahipli olup olmadığı, kuduz aşılmasının yapıp yapılmadığı, ısırıkten önce provoke edilip edilmediği, ısırıkten sonra gözlenip gözlenmediği, hastaya antibiyotik tedavisi başlanıp başlanmadığı, sütürasyon yapıp yapılmadığı, hospitalize edilip edilmediği, hastanın aşı ve immünglobulin sonrası herhangi bir hipersensitivite reaksiyonu yaşayıp yaşamadığı ve ısırık sonrası klinik izlemi (morbidite ve mortalite).

Hastaların değerlendirilmesinde, tedavilerinin ve profilaksilerinin planlanmasında T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kuduz Saha Rehberi kullanılmıştır¹⁰. Bu rehberde risk kategorisi 1 “hayvana dokunma/besleme, sağlam derinin yalanması”, risk kategorisi 2 “çıplak derinin hafifçe sıyrılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar) ve kanama olmadan küçük tırmalama/zedeleme”, risk kategorisi 3 “deriyi zedeleyen tek veya çok sayıda ısırma/tırmalama, mukozaların, açık cilt yaralarının hayvan salyası ile teması, lezyonun kafa, boyun, parmak uçları gibi sinir uçlarının yoğun olduğu bölgelerde olması”, risk kategorisi 4 “kuduzla yakalanma ihtimali olan yabancı hayvan türleri ile riskli temas” olarak belirtilmiştir.

Risk kategorisi 2 olan hastalara kuduz aşısı 0–3–7–14–28. günlerde 5 doz olarak yapılırken, risk kategorisi 3 ve 4 olan hastalara kuduz aşısı 0–3–7–14. günlerde 4 doz olarak yapılmıştır. Risk kategorisi 3 ve 4 olan hastalara insan kaynaklı kuduz immünglobülini (KIG) 20 IU/kg, hayvan kaynaklı KIG 40 IU/kg dozunda yapılmıştır. Ayrıca rehberde belirtilen öneriler doğrultusunda hastalardan endike olanlara tetanoz aşılması ve antibiyotik tedavisi uygulanmıştır.

Çalışmadaki değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleriyle



Şekil 1. Çocuk hastaların yaş gruplarına göre hayvan ısırıklarının dağılımı.

incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılım değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayanlar değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical package for the Social Sciences) versiyon 17,0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan 121 olgunun yaşları 1–16 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $9,3 \pm 4,1$ yıldır. Hastaların yaş gruplarına göre hayvan ısırıklarının dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir. Isırıkların en çok 11–16 yaş arası çocukları etkilediği görülmüştür ($n=53$, 43,8 %). Hastaların çoğunluğu erkek olup ($n=97$, %80,2) ve 11’inin (%9) kronik bir hastalığı mevcuttur (Tablo 1). Beş hastada değişik derecelerde mental-motor retardasyon görülürken, 1’er hastada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, nefrotik sendrom, tek böbreklilik, nefrolitiazis, bronşial astım ve takipte akut romatizmal ateş olduğu belirtilmiştir.

Hastalar hastaneye ısırıktan ortalama 1 gün sonra başvurmuştur. Hastaneye başvuru süreleri, ısırıldığı gün (0. gün) ile ısırıktan sonraki 30. gün arasında değişmektedir. 50 hasta (%41,3) ısırıldığı ilk gün hastaneye başvurmuştur. Hastaların çoğunluğu tek bölgeden ısırılırken ($n=78$, %64, 4), 13 hastanın 3 ve daha fazla bölgede ısırığı mevcuttu. En sık ısırılan vücut bölgesi alt ekstremitedir (sağ/sol ayaklar ve bacaklar) ($n=67$, %55,3). Genital bölge ısırığı görülmemiştir. İç organlarda, kemik ve eklemlerde penetrasyon benzeri ek bir travma bulgusuna rastlanmamıştır.

Çalışmada en sık karşılaşılan hayvan ısırığı köpek ısırığıydı ($n=82$, %67,8). Çalışma süresince hiç yabancı hayvan ısırığına rastlanmazken, 4 olguda (3 fare, 1 tavşan) ülkemizde kuduz riski taşımayan hayvanların ısırıklarıyla karşılaşmıştır. Tüm yaş gruplarında en sık maruz kalınan köpek ısırığı iken, 0–6 yaş grubunda kedi ve köpek dışında başka hiçbir hayvan ısırığına rastlanmamıştır. Kedi ısırıkları da en sık 0–6 yaş grubunda görülmüştür (Şekil 1). Kuduz tanısı kesinleşmiş bir hayvanla teması olan 2 (%1,6) hasta olmuştur. Bu hastalar risk kategorisi 4 olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan ilki sahihsiz bir köpek tarafından ısırılmış ve ertesi gün ölen köpeğe kuduz tanısı konulmuştur. Bu hastaya ısırıktan sonraki gün kuduz immünglobulin yapılıp, kuduz aşısı profilaksisi başlanmıştır. Diğer hastanın ise üzerinde açık yarısı olan eli sahipli bir inek tarafından yalanmış ve olaydan bir hafta sonra ölen ineğe postmortem incelemede kuduz tanısı konulmuştur. Bu hasta temastan sonraki 7. günde başvurmuş ve hemen kuduz immünglobulin yapılıp aşısı profilaksisine alınmıştır. Başvuruda bulunan diğer hastaların risk kategorisi 3’tü ($n=89$, %73,5).

Isıran hayvanların 55’i (%45,4) sahipli iken, çeşitli nedenlerle (hayvanın kaçması, hayvanın sahibi ya da ısırılan çocuğun ailesinin ilgisizliği, vs.) kuduz açısından takip edilmesi gereken kedi ve köpeklerin 70 tanesi (%63,6) on gün süreyle gözlemlenebilmiştir. Takip edilebilen bu hayvanlar içerisinde kuduz bulgusu gelişen hayvan olmamıştır ve bu hayvanların ısırıldığı hastaların aşısı profilaksileri sonlandırılmıştır. Hayvanların çoğunluğunun ($n=102$, %84,2) hastaları provoke edilmeden ısırıldığı belirtilmiştir. Hayvanların 20’sinin (%17, 2) kuduz aşısının yapıldığı öğrenilirken, diğer hayvanların aşısının yapılmadığı ya da aşılama durumunun bilinmediği görülmüştür.

Risk kategorisi 3 ve 4 olan hastalardan 2’sine insan kaynaklı KIG yapılırken, diğer hastalara hayvan kaynaklı KIG yapıldı. Daha öncesinde kuduz profilaksisi için aşılama yapılmış olan 2 hastaya sadece 0 ve 3. günlerde 2 doz kuduz aşısı uygulanmıştır. KIG ya da kuduz aşısı sonrası hiçbir hastada hipersensitivite reaksiyonu yaşanmamıştır. Kuduz aşısı profilaksisine alınan 28 (%24,1) hastanın 2. doz ve sonraki aşılama sırasında gecikmeler yaşanmıştır. Ancak Erzurum İl Halk Sağlığı Müdürlüğü yetkilileri aracılığıyla aşılamanın tamamlanması endike olan (kedi ya da köpeğin takip edilemediği olgularda) hastaların aşılama aşısı takviminde kaldıkları yerden tamamlamaları sağlanmıştır. Çalışma süresince ısırılan hiçbir hastada tekrar kuduz riskli temas gerçekleşmemiştir.

Tablo 1. Hayvan ısırığı olan çocuk hastaların klinik özellikleri (n=121)

Özellik	Sayı (yüzde)
Yaş (ortalama ± SS) (yıl)	9,3±4,1
Cinsiyet	
Erkek	97 (%80,2)
Kadın	24 (%19,8)
Risk kategorisi	
0*	4 (%3,3)
1	0 (%0)
2	26 (%21,4)
3	89 (%73,5)
4	2 (%1,6)
Isırık sonrası hastaneye başvuru süresi (gün) (ortanca [min-maks])	1 (0–30)
Isırılan bölge sayısı	
1 bölge	78 (%64,4)
2 bölge	30 (%24,7)
≥3 bölge	13 (%10,7)
Isırık bölgesi	
Alt ekstremité	67 (%55,3)
Üst ekstremité	55 (%45,4)
Gövde	22 (%18,2)
Baş-boyun	15 (%12,4)
Isıran hayvan türü	
Köpek	82 (%67,8)
Kedi	28 (%23,1)
Eşek	3 (%2,5)
At	3 (%2,5)
Fare	3 (%2,5)
İnek	1 (%0,8)
Tavşan	1 (%0,8)
Hayvanın durumu	
Sahipli	55 (%45,4)
Sahipsiz	40 (%33,0)
Bilinmiyor	26 (%21,4)
Hayvanın kuduz aşılı yapılmış mı?	
Evet	20 (%17,2)
Hayır	39 (%33,6)
Bilinmiyor	57 (%49,1)
Hayvan provoke edildi mi?	
Hayır	102 (%84,2)
Evet	19 (%15,8)
Hayvan ısırık sonrası gözlenebildi mi?	
Evet	70/110 (%63,6)
Hayır	51/110 (%36,4)
Kesin kuduz tanısı konulan hayvan teması	2 (%1,6)
Antibiyotik kullanımı	76 (%62,8)
Sütürasyon	8 (%6,6)

SS: standart sapma, *: kuduz riski taşımayan fare ve tavşan ısırığı olan hastalar; : hastaların 3 tanesi kedi tarafından ısırılmış, diğer hastalarda ısırılma olmamış ancak ısırılma olmamıştır. : Temas sonrası gözlem sadece kedi ve köpek salyasıyla temasta önerilmektedir. Bu nedenle burada sadece kedi ve köpek teması olan hastalar dahil edilmiştir.

Tetanoz aşılama endikasyonu olan 42 (%34,7) hastaya tetanoz aşısı yapılırken, tetanoz immünglobülin yapılan hasta olmamış, toplam 76 (%62,8) hastaya antibiyotik profilaksisi verilmiştir. Bu hastalardan 3'üne (%2,4) peroral doksisisiklin (4 mg/kg/g) verilirken,

diğer hastalara amoksisilin-klavulonat (60 mg/kg/g) verilmiştir. Hastaların ısırığa bağlı yaraları genellikle kendiliğinden kapanırken, 8 (%6,6) hastada sütürasyon yapılmıştır. Yüz bölgesinde çoklu ısırığı olan 1 (%0,8) hasta yakın takip amacıyla hospitalize edilmiştir. Bu hasta intravenöz antibiyotik tedavisi (ampisilinsulbaktam, 150 mg/kg/g) almıştır. Hastaların takibinde yara yeri ile ilgili herhangi bir komplikasyon (apse, nekrotizan fasiit, osteomyelit, metastatik enfeksiyonlar, vb.) gözlenmemiştir. Çalışma süresince kesin kuduz tanısı konulan hayvanlarla temas eden hastalar da dahil kuduz olgusuna rastlanmamıştır.

Tartışma

Bu çalışma ile Erzurum ve çevre iller için referans bir merkez olan EBEAH'da hayvan ısırığı ve kuduz riskli temas nedeniyle değerlendirilmiş olan çocuk hastalar incelenmiştir. Çalışmada değerlendirilen çocukların ortalama yaşı 9,3 yıldır. Yaş grupları arasında ise en çok 11–16 yaş arası çocukların etkilendiği görüldü. Son dönemde Derinöz ve Akar'ın yapmış olduğu çalışmada da hayvan ısırıklarının en sık 11–15 yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir¹³. Ülkemizde yapılan diğer benzer çalışmalarda da 6–15 yaş arası çocukların hayvan ısırıklarına en sık maruz kalan yaş grubu olduğu saptanmıştır^{4,5}. Hayvan ısırığı ve kuduz riskli temaslarda insan faktörünün en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ülkemiz gibi, bu riskin yüksek olduğu ülkelerde, ilköğretim yaş grubundan itibaren bu konuda verilecek eğitimler mağdur sayısını ve morbiditeyi azaltmakta faydalı olacaktır¹⁴. Bu çalışmada küçük yaş grubu çocukların (0–6 yaş) çalışma popülasyonunda, ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda yer aldığı görülmüştür. Bu durumun çalışmanın yapıldığı bölgedeki popülasyonun çoğunluğunun kırsal kesimde yaşayan, çevre ve hayvanlarla erken yaşta tanışan bireylerden oluşmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Chiam ve ark.'nın¹⁵ çalışmasında da küçük yaş grubu (0–4 yaş) en sık ısırılan gruptur. Bu yaşta çocukların fiziksel gelişimlerinin henüz tamamlanmamış olması ve hayvanlara karşı nasıl davranmaları gerektiğini bilmemelerinin neden olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada olguların çoğunlukla erkek olduğu görülmüştür. Ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda da mağdur olan çocuklar genelde erkek cinsiyettedir^{2,13}. Erkek çocukların kız çocuklara göre oyun oynama veya çalışma gibi nedenlerle dış ortamda daha sık bulunmaları bu duruma yol açmış olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 15 milyondan fazla insan kuduzdan korunmak amacıyla temas sonrası

aşlanmaktadır¹². Bu çalışmada da kuduz riski taşıyan hastaların %96,7'sine (risk kategorisi 2–3–4) kuduz profilaksisi uygulanmıştır. Ülkemizde yapılan son çalışmalarda da, dahil edilen olguların ve ısırın hayvanların özellikleriyle ilişkili olarak benzer oranlar saptanmış olup, Temizöz ve Akar'ın çalışmasında hastaların %90'ına, Söğüt ve ark.'nın ve Temiz ve Akkoç'un çalışmalarında tüm hastalara kuduz aşısı uygulandığı görülmüştür^{4,5,13}.

Kuduz virusu (Rabies virus) nörotroptur ve bulaştan sonraki 10–90 gün içerisinde akut, ilerleyici, hemen her zaman ölümcül seyreden bir ensefalomyelit tablosuna yol açar¹⁶. Hastalık başladıktan sonra geri dönüşsüz olduğu için temas sonrası en kısa sürede profilaksi başlanarak hastalığın oluşması engellenmelidir. Hayvan ısırıklarında, evcil hayvan ısırığı, yüzeysel yaralanma ve kuduz aşısı merkezine uzak olma gibi durumlarda ısırık sonrası hastaneye başvuru süresi uzamaktadır^{17,18}. Bu çalışmada temas sonrası sağlık merkezine başvuru süresi bazı olgularda 30 güne kadar uzasa da, ortalama 1 gün olarak saptanmıştır. Bu sonuç, ısırılan çocuğun aile ve çevresinde şüpheli kuduz teması ve hastalığına karşı bilincin ve duyarlılığın yüksek olduğunu ya da ısırık kategorisinin çoğunlukla 3 olmasının hastaneye hızlı başvuruyu tetiklediğini düşündürmüştür. Vyas ve ark.'nın¹⁹ yaptığı çalışmada da benzer bir süre olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda çok daha kısa başvuru süreleri de bildirilmiştir^{2,13}.

Hayvan ısırıklarında baş-boyun bölgesi etkilendiğinde oldukça ağır morbiditelere neden olmaktadır⁸. Chiam ve ark.'nın¹⁵ çalışmasında çocuklarda en sık yaralanan bölgenin baş-boyun bölgesi olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların çoğunluğu tek bölgeden ısırılmış ve bu bölge en sık alt ekstremitedir. Literatürdeki çalışmalarda da, hem erişkin hem çocuklarda en sık ısırılan bölgenin genellikle alt ekstremitedir^{2,5,13,20}. Alt ekstremitenin sık ısırılma nedeninin, çocukların hayvanla teması veya mücadelesi sırasında daha çok alt ekstremitelerini kullanması veya hayvanların daha çok alt ekstremiteleri hedef almış olması olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada hastaların genelinde ve tüm yaş gruplarına ayrı ayrı bakıldığında en sık ısırığın köpekler tarafından gerçekleştirildiği görülmüştür. Dünya genelinde de, gerek Fransa gibi gelişmiş ülkelerde, gerek ülkemizdeki diğer çalışmalarda, gerekse Afrika ülkeleri gibi geri kalmış ülkelerde en sık hayvan ısırığı toplum içinde serbestçe dolaşan ve sayıca fazla olan köpekler tarafından gerçekleştirilmektedir^{21,22}. Samanta ve ark.'nın² çalışmasında en sık sahihsiz köpekler için

bildirilmiştir. Sahipsiz hayvanların hastalık durumu bilinmediği ve kuduz aşılmasının büyük bir ihtimalle yapılmadığı göz önüne alınırsa kuduz açısından risk daha yüksektir. Bizim çalışmamızda ısırın hayvanların %45,4'ünün sahipli olduğu görülmüştür. Türk Ceza Kanunu'na göre sahibi olduğu hayvanın çevreye ve başka insanlara oluşturacağı zarar durumunda hayvanın sahibinin cezalandırılması gerekmektedir²³. Bu durum, duyarlı olmayan hayvan sahiplerini tedbir alma konusunda etkilemelidir. Çalışmada küçük yaş grubu (0–6 yaş) hastalarda, Gündüz ve ark.'nın³ çalışmasında olduğu gibi kedi ve köpek dışında başka hayvanlara ait ısırığa rastlanmamıştır. Bu durum hayvancılıkla uğraşan ailelerin küçük çocuklarının pek bu hayvanlara yaklaşmadığı, onlarla temasta bulunmadığını veya bu grubun sosyoekonomik durumunun farklı olması ya da olguların ciddi olmaması nedeniyle ailelerin hastaneye başvurmamış olmasıyla ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmanın yapıldığı hastaneye geniş bir kısmı kırsal kesim olan büyük bir bölgeden hasta başvurusu olmasına rağmen, çalışma süresi boyunca vahşi hayvan ısırığına bağlı başvuru olmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde evcil hayvanla kuduz bulaşı genellikle kontrol altına alınmış olup yabani hayvan ısırıklarıyla oluşan kuduz ön plana çıkmaktadır. Bu durumda kuduz aşılması yapılan hayvan ısırıkları evcil hayvanların aksine rakun, yarasa, tilki gibi vahşi hayvan ısırıklarında yüksek olmaktadır²⁴. Ülkemizde yapılan pek çok çalışmada yabani hayvan ısırığı bildirilmemiştir^{4,5,13,25}. Bizim çalışmamızda ısırın hayvanların %17,2'sinin kuduz aşılmasının yapıldığı öğrenilmiştir. Samanta ve ark.'nın² çalışmasında ise bu oran (parsiyel+tam aşı) %2,5 gibi düşük bir orandır. Bu durum çalışma popülasyonlarının sosyokültürel ve ekonomik durumlarıyla ilişkili olabilir. Evcil veya sokak hayvanlarının düzenli olarak aşılarının yapılması, bu konuda yetkili mercilerce yapılacak denetimlerin sıklaştırılması, ısırık olayı yaşansa dahi kuduz riskini engelleyecek ve bu sayede fazladan aşı yapılmasının önüne de geçilebilecektir. Hem evcil hem de sokak hayvanlarının veteriner kontrollerinin mecbur tutulup sık aralıklarla yapılması kuduz aşılama oranlarını artıracaktır düşünülmüştür. Gerçekten provokasyon olup olmadığı bilinemesi de, hasta beyanına bağlı olarak bu çalışmada hayvanların %84,2'sinin hastaları provoke edilmeden ısırıldığı belirtilmiştir. Aslında kuduz riskinin bu durumdan ötürü artması beklense de çalışmadaki hiçbir hastada kuduz hastalığı gelişmemiştir.

Dünya Sağlık Örgütü köpek ve kedi ısırıkları sonrası 10 gün süreyle hayvanın izlemine önermektedir¹². Bu

çalışmada hayvanın temas sonrası kaçması, hayvanın sahibi ya da ısırılan çocuğun ailesinin ilgisizliği gibi nedenlerle kuduz açısından takip edilmesi gereken hayvanlardan sadece %63,6'sı gözlemlenebilmiştir. Takip edilebilen bu hayvanlardan kuduz bulgusu geliştiren olmamıştır. Takip edilemeyen hayvan oranının yüksek oluşu toplumdaki diğer bireylerin de ısırılma ve kuduz riskli temas riskini artırmaktadır. Bu oranın yetkili birimlerce değerlendirilmesinin, görevlendirilecek ya da yeni kurulacak ekiplerce bu hayvanların yakalanmasının toplum sağlığı açısından oldukça önemli olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada kuduz tanısı kesinleşmiş bir hayvanla teması olan 2 (%1,6) hasta olmuştur. Bu oran düşük gözükse de Asya ve Afrika genelinde yılda 55,000 civarı kişinin ölümüne yol açan bir hastalık olması nedeniyle bu oran yadsınamaz¹⁶. Bu olgulara aşı ve immünglobulin tedavileri uygulanmıştır.

Hayvan ısırıkları, kuduzun yanı sıra pek çok enfeksiyöz hastalığa, doku hasarlarına ve nörolojik defisitlere varan sonuçlara yol açabilmektedir²⁶. Özellikle, perforan yaralanmalar ile el, yüz, ayak ve genital bölge yaralanmalarında enfeksiyon riski yüksektir. Bu çalışmada ekstremitte ısırıkları sık olsa da genital bölge yaralanması olmamıştır. Ayrıca kemik-eklem komplikasyonu yaşanmamıştır. Sağlık kuruluşuna geç başvuru, prostetik eklem ve kalp kapakçığı varlığı, diabetes mellitus, romatolojik hastalıklar, immün yetmezlikler ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda da bakteriyel enfeksiyon gelişimi açısından risk artmıştır²⁷. Köpek ısırıkları daha çok ezilme tarzında yaralanmalar oluşturup bu yaralanmaların %4–25'inde ilk 24 saatin sonunda, kedi ısırıkları sonrasında ise olguların %30–50'sinde, yaralanmadan ortalama 12 saat sonra enfeksiyon gelişmektedir²⁷. Bu çalışmada hastaların %62,8'ine antibiyotik profilaksisi verilerek enfeksiyöz komplikasyonların önüne geçilmek istenmiştir. Hastaların takiplerinde yara yeri enfeksiyonu gelişen hasta gözlenmemiştir. Çalışmada hastaların %34,7'sinde tetanoz aşılması endikasyonu konulup aşılama yapılmıştır. Morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan ve hayvan ısırığıyla da bulaşabilen ancak aşıyla önlenilebilir bir hastalık olan tetanozun da böylece engellenmesi amaçlanmıştır. Hastaların ısırığa bağlı yaraları genellikle primer olarak kapanırken 8 (%6,6) hastada sütürasyon ihtiyacı olmuştur. Mendoza ve ark.'nın²¹ çalışmasında 2 yıl içerisinde 304 hasta takip edilmiş ve benzer oranda sütürasyon endikasyonu konulmuştur. Özellikle köpek ısırıkları geri dönüşsüz organ hasarlarına yol açabilmektedirler^{28,29}. Bazen hastanede yatış ve operasyon gereksinimi olabilmektedir. Hayvan

ısırıklarında 10 yaş altında ve erkek cinsiyetteki hastaların hospitalize edilme riski diğer insanlara göre daha fazladır³⁰. Gündüz ve ark.'nın³ çalışmasında 3 olguda birden fazla sayıda hayvan saldırısı yaşanmış ve olguların %4,2'sinde doku kayıplı yaralanma bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların tamamında tek hayvan saldırısı oldu ve doku kayıplı yaralanma olmamıştır. Sadece yüz bölgesinde çoklu ısırığı olan 5 yaşındaki 1 (%0,8) erkek hasta hospitalize edilip intravenöz antibiyotik tedavisi verilmiştir. Çalışmanın yapıldığı bölgede geçmiş yıllarda kuduz olguları görülse de bu çalışma süresince kesin kuduz tanısı konulan hayvanlarla temas eden hastalar da dahil kuduz olgusuna rastlanmamıştır. Hastalar uzun dönemli takip edilmediği için kozmetik komplikasyon varlığı ve oranı bilinmemektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlıkları da bulunmaktadır. Kuduz riskli hayvan ısırıklarının daha çok çocukların tatilde olduğu ve açık havada daha sık bulunduğu yaz aylarında görüldüğü bilinmektedir. Ancak bizim çalışmamızda çalışmanın tüm ayları kapsamaması nedeniyle aylar ve mevsimlerle ilgili veri dağılımı yapılamamıştır. Çalışmada yılda yaklaşık 70 olgu görülmüştür. Çevre illerden sevk alan bir referans hastane için bu sayının dünya verilerine göre az olduğu düşünülse de, çevre il ve ilçelerdeki sağlık merkezlerinde de kuduz profilaksisi uygulanmasının bu çalışmadaki hem başvuru sayısını hem de başvuran olguların niteliğini etkilediği düşünülmüştür. Tüm bunların yanısıra, hastaneye başvuru oranlarını, hayvan ısırıkları ve temas sonrası kuduz profilaksisini, popülasyonların bu konudaki bilgi düzeyleri, inançları ve tutumları kadar sosyodemografik, ekonomik ve kültürel özellikler de etkilemektedir³¹. Ancak bu konuda bu çalışmanın kapsamı dışındadır. Nispeten daha düşük sosyokültürel ve ekonomik düzeye sahip bir popülasyonu içerdiğinden dolayı çalışmanın tüm ülkeyi yansıttığı söylenemez.

Sonuç olarak, bu çalışmada Erzurum bölgesinde riskli kuduz temasının daha çok ilköğretim çağındaki olan, erkek çocukları etkilediği ve olguların büyük bir kısmının risk kategorisi 3'te yer almakta olduğu görülmüştür. Önemli bir toplum sağlığı problemi olan hayvan ısırığı ve riskli kuduz teması konusunda ilk ve orta öğretim sınıflarında müfredatta yer alacak hem korunma hem de temas sonrası yapılması gerekenler konusunda verilecek eğitimlerin bu konuda alınabilecek önlemlerden olduğu düşünülmüştür. Çalışmada ısırılan hayvanların yarıya yakını sahipli olmasına karşın aşılama durumlarının oldukça düşük olması, olası kuduz riskini artıran bir durumdur. Bu hayvanların denetimlerinin sık ve

düzenli yapılması, ısırık olayı yaşansa dahi kuduz riskini engelleyecek ve kuduz aşısı yapılma gerekliliğini ortadan kaldıracaktır. Hem evcil hem de sokak hayvanlarının veteriner kontrollerinin mecbur tutulup sık aralıklarla yapılması toplumdaki kuduz riskini en düşük düzeye indirmede faydalı olacaktır. Ayrıca bu çalışmada temas sonrası hayvanların izlem durumları düşük bulunmuş olup bu konuda yetkili mercilerin duyarlılığı artırılmadır. Hayvan ısırıkları ve riskli kuduz teması hayatı tehdit edici önemli sonuçlar doğursa da, bu çalışmada olası morbidite ve mortalite oranları oldukça düşüktür.

Kaynaklar

1. Ellis R, Ellis C. Dog and cat bites. *Am Fam Physician* 2014;90:239–43.
2. Samanta M, Mondal R, Shah A, Hazra A, Ray S, Dhar G et al. Animal bites and rabies prophylaxis in rural children: Indian perspective. *J Trop Pediatr* 2016;62:55–62.
3. Gündüz T, Elçioğlu Ö, Balcı Y. Beş yıllık süreçte köpek ve kedi ısırıklarının değerlendirilmesi: Eskişehir'den örnek bir çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011;17:133–40.
4. Temiz H, Akkoç H. Evaluation of 809 cases applicated to a rabies vaccination center of Diyarbakır Government Hospital. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35:181–4.
5. Sögüt Ö, Sayhan MB, Gökdemir MT, Kara HP. Türkiye'nin Güneydoğusunda önlenilebilir bir halk sağlığı sorunu: Kuduz riskli temas olguları *JAEM* 2011;1:14–7.
6. Aksoy M, Demirbaş B, Maden F ve ark. Ankara İlinde 2005–2009 yılları arasında görülen şüpheli ısırıkların ve kuduz aşılmasının değerlendirilmesi 3. EKMUD Kongresi, Ankara 12–16 Mayıs 2010, Kongre Özet Kitabı s:199.
7. Agrawal A, Kumar P, Singhal R, Singh V, Bhagol A. Animal Bite Injuries in Children: Review of Literature and Case Series. *Int J Clin Pediatr Dent* 2017;10:67–72.
8. Kumar R, Deleyiannis FW, Wilkinson C, O'Neill BR. Neurosurgical sequelae of domestic dog attacks in children. *J Neurosurg Pediatr* 2017;19:24–31.
9. Chin J. Control of communicable diseases manual. Washington DC. APHA; 2000.
10. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Kuduz Saha Rehberi. Ankara 2014.
11. Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatiksel Verileri. <http://www.thsk.gov.tr/component/k2/353-istatiksel-veriler/zoonotik-ve-vektorel-hastaliklar-daire-baskanligi-istatiksel-verileri.html?highlight=YToxOntpOjA7czo4Oj0dWxhcmVtaSI7fQ==>. [accessed 26.01.2017].
12. World Health Organization. Rabies. Fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>. [accessed 16.09.2017].
13. Derinöz O, Akar T. Bir üniversite hastanesi çocuk acil servisine başvuran hayvan ısırıkları olguları. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2017;4:22–6.
14. Lakestani N, Donaldson ML. Dog Bite Prevention: Effect of a Short Educational Intervention for Preschool Children. *PLoS One* 2015;10: e0134319.
15. Chiam SC, Solanki NS, Lodge M, Higgins M, Sparnon AL. Retrospective review of dog bite injuries in children presenting to a South Australian tertiary children's hospital emergency department. *J Paediatr Child Health* 2014;50:791–4.
16. Willoughby Jr RE. Rabies virus. In: Long S. S., Pickering L. K., Prober C. G. eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Churchill Livingstone: Pennsylvania, 2012:1145–9.
17. Esmailzadeh F, Rajabi A, Vahedi S, Shamsadiny M, Ghelichi Ghogh M, Hatam N. Epidemiology of animal bites and factors associated with delays in initiating post-exposure prophylaxis for rabies prevention among animal bite cases: A opulation-based study. *J Prev Med Public Health* 2017;50:210–6.
18. Khazaei S, Rezaeian S, Soheylizad M, Gholamaliev B. Factors associated with delay in post-exposure prophylaxis in bitten people. *Med J Islam Repub Iran* 2014;28:158.
19. Vyas S, Gupta K, Bhatt G, Hemant T. Animal bite management practices: study at three municipal corporation hospitals of Ahmedabad. *Nat J Community Med* 2010;1:75–8.
20. Torun M. Giresun ilinde kuduz şüpheli ısırık olgularının irdelenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:685–7.
21. Mendoza K, Benkouiten S, Brouqui P, Gautret P. Epidemiology of injuries caused by mammals treated in emergency departments in Marseille, France. *Wounds* 2015;27:253–7.
22. Ramos JM, Melendez N, Reyes F, Gudiso G, Biru D, Fano G et al. Epidemiology of animal bites and other potential rabies exposures and anti-rabies vaccine utilization in a rural area in Southern Ethiopia. *Ann Agric Environ Med* 2015;22:76–9.
23. 237 sayılı Türk Ceza Kanunu. (Kabul tarihi:26 9 2004. Yayın tarihi:12 10 2004. /25611 no'lu Resmî Gazete)
24. Birhane MG, Cleaton JM, Monroe BP, Wadhwa A, Orciari LA, Yager P et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc* 2017;250:1117–30.
25. Tok D, Akçaer M, Coşkun Ö, Karakaş A, Çekli Y. Kuduz riskli temas nedeni ile bir aşı merkezine başvuran olguların değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull* 2016;15:248–51.
26. Karbeyaz K, Ayrancı U. A forensic and medical evaluation of dog bites in a province of western Turkey. *J Forensic Sci* 2014;59:505–9.
27. Karakas A, İlhan H, Turhan V. Animal and human bites: Prophylaxis and approach to the treatment. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2010;67:153–60.
28. Erickson BP, Cavuoto K, Rachitskaya A. Zone 3 ruptured globe from a dog bite. *J AAPOS* 2015;19:89–90.
29. Garvey EM, Twitchell DK, Ragar R, Egan JC, Jamshidi R. Morbidity of pediatric dog bites: A case series at a level one pediatric trauma center. *J Pediatr Surg* 2015;50:343–6.
30. Ó Súilleabháin P. Human hospitalisations due to dog bites in Ireland(1998–2013): Implications for current breed specific legislation. *Vet J* 2015;204:357–9.
31. Kabeta T, Deresa B, Tigre W, Ward MP, Mor SM. Knowledge, attitudes and practices of animal bite victims attending an anti-rabies health center in Jimma Town, Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9: e0003867.



Is There Any Contribution of Pancreatic Exocrine Dysfunction to the Malnutrition in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease?

Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı'nda Malnütrisyon Pankreatik Ekzokrin Disfonksiyon ile İlişkili Olabilir mi?

Bülent Huddam¹, Alper Azak², Özgür Demirhan³, Nilüfer Bayraktar⁴, Volkan Karakuş⁵, Yelda Dere⁶, Siren Sezer⁷

¹Department of Internal Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Muğla; ²Department of Nephrology, Ankara Training and Research Hospital; ³Department of Internal Medicine, ⁴Department of Biochemistry, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara; ⁵Department of Hematology, ⁶Department of Pathology, Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Muğla; ⁷Department of Nephrology, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Aim: Pancreatic exocrine dysfunction has many causes and often results in malnutrition. The relationship between chronic renal disease related malnutrition and pancreatic exocrine function has not been understood clearly yet. There is lack of data in the literature regarding pancreas exocrine dysfunction in kidney diseases. This study aimed to show whether existence of this relationship.

Material and Method: 40 End stage renal disease (ESRD) patients, 40 chronic renal disease (CKD) patients and 42 healthy volunteers without any diagnosed systemic diseases were included. 'Mini Nutritional Assessment' (MNA) form has been filled up to determine the nutritional status of the participants. Fecal elastase 1 (FE1) levels measured in order to evaluate the exocrine function of pancreas.

Results: FE1 values of control group were significantly higher from CKD and ESRD patients both. When considering the sensitivity of FE1 to show pancreas exocrine function, these results worsen pancreas exocrine function in patients with kidney disease.

Conclusion: Malnutrition in kidney diseases has various reasons, and pancreatic exocrine dysfunction thought to be one of them. FE1 levels may be used in order to evaluate the exocrine functions of the pancreas.

Key words: malnutrition; chronic kidney disease; pancreas exocrine dysfunction; fecal elastase 1

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH) ilişkili malnütrisyon ile pankreatik ekzokrin disfonksiyon arasındaki ilişki henüz net olarak açıklanamamıştır. Böbrek hastalıklarında pankreatik ekzokrin

disfonksiyona ilişkin literatür yeterli değildir. Bu çalışmanın amacı böyle bir ilişkinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: 40 SDBH, 40 KBH ve 42 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği çalışmada katılımcıların beslenme durumlarının belirlenmesi amacıyla "Kısa Nütrisyonel Değerlendirme (KND)" formu doldurulmuş ve pankreasın ekzokrin işlevlerinin belirlenmesi için fekal elastaz 1 (FE1) düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Kontrol grubunda FE1 düzeyleri KBH ve SDBH ggruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. FE1'in pankreas ekzokrin fonksiyonunu göstermedeki duyarlılığı göz önüne alındığında, sonuçlar böbrek hastalarında kötü pankreatik ekzokrin fonksiyonunu işaret etmektedir.

Sonuç: Böbrek hastalığında malnütrisyonun çok farklı nedenleri olabilmesinin yanı sıra, pankreatik ekzokrin disfonksiyon bu nedenlerden biri olarak düşünülebilir. FE1 düzeyleri pankreasın ekzokrin fonksiyonunun belirlenmesinde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: malnütrisyon; kronik böbrek hastalığı; pankreatik ekzokrin disfonksiyon; fekal elastaz 1

Introduction

End stage renal disease (ESRD) and chronic renal disease (CRD) are serious health care problems with increasing incidences, and 5 year-mortality rates are about 60% which is due to the disease itself and the complications. Malnutrition is supposed to be one of the leading causes that contributing reasons. Malnutrition prevalence is predicted as 10–70%, and 18–50% receiving hemodialysis (HD) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) therapies respectively^{1–4}.

Volkan Karakuş, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Mentеше, Muğla - Türkiye, Tel. 0505 765 67 78 Email. dr_v.karakus@yahoo.com Geliş Tarihi: 20.03.2017 • Kabul Tarihi: 01.03.2018

There is no gold standard method in order to evaluate the nutritional status. Some tests that combine various parameters may be used; measures of energy and protein intake, visceral protein pools, muscle mass, other dimensions of body composition, serum albumin, pre-albumin, cholesterol, urea nitrogen, creatinin and also subjective global assessment (SGA) and mini nutritional assessment (MNA) tests are frequently used^{5,6}. The MNA was developed nearly 20 years ago and is one of the most well validated nutrition screening tool. Originally comprised of 18 questions, the current MNA now consists of 6 questions and streamlines the screening process. The current MNA retains the validity and accuracy of the original MNA in identifying older adults who are malnourished or at risk of malnutrition⁷. Malnutrition may be identified with greater sensitivity and specificity using a combination of these factors.

Pancreas has exocrine and endocrine functions that regulate glucose homeostasis, digestion of carbohydrates, proteins and lipids. Failure in these processes may occur in course of many diseases and may result with malnutrition. Determination of fecal elastase 1 (FE1) level may be used to evaluate exocrine function of the pancreas^{8,9}. FE1 is not affected during the passage through bowels, stays stable for a long time and its level is not influenced by medications, gastric operations, bowel dismotility or intestinal diseases. Also measuring FE1 level is faster and cheaper with adequate sensitivity and specificity when compared to the tests that evaluate direct exocrine dysfunctions⁵. Also FE1 levels are not influenced with age, sex, and underlying renal disease, duration of hemodialysis, creatinin or serum albumin levels¹⁰. Decreased FE1 levels is rather associated with malnutrition than CRD or hemodialysis.

The relationship between CRD and pancreatic exocrine functions has not been well understood yet, and also any possible association between CRD and pancreas exocrine dysfunction has not been demonstrated.

In this study it was aimed to evaluate the relationship between kidney disease associated malnutrition due to pancreatic exocrine functions in CRD and ESRD patients.

Materials and Method

In this study included 40 ESRD patients who are on hemodialysis therapy at least for 3 years (Group I), 40

CRD consisting stage 3 (estimated glomerular filtration rate between 30–59 ml/min/1.73 m²) and stage 4 (estimated glomerular filtration rate between 15–29 ml/min/1.73 m²) patients (Group II) and 42 healthy volunteers without any established disease (Group III). Exclusion criteria have been set as the presence of chronic pancreatitis, steatorrhea, cystic fibrosis, gluten enteropathy, Zollinger Ellison syndrome, Crohn's disease, diabetes mellitus, short bowel syndrome, prior gastrointestinal surgery, liver parenchymal disease, malignancy, alcohol abuse, proteinuria more than 3 g/day and presence active infection.

CRD patients were under a dietary restriction of 0.8 g/day protein and ESRD patients were under a dietary restriction of 1.2 g/day protein. Adherence to dietary restrictions are examined by using normalisation protein catabolic rate (nPCR) formula; $nPCR = 0.22 + (.036 * \text{interdialytic rise in BUN} * 24) / (\text{interdialytic interval})$

MNA forms have been filled up by participants in order to evaluate their nutritional status after their physical examination and collection of blood and stool samples. MNA scores below 17 has been considered as malnutrition.

One gram of fresh stool samples kept at -20°C for FE1 measurements which are performed using solid-phase enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) test (BIOSERV Diagnostics GmbH). FE1 levels below 100 µg/g stool, 100–200 µg/g stool and above 200 µg/g stool considered as severe pancreatic failure, mild pancreatic failure and normal respectively. Amylase and lipase activities have been measured by commercial kits (Roche Diagnostics GmbH, Mainheim-Germany) using enzymatic colorimetric assay. Serum albumin levels are measured by using Abbott Aeroset autoanalyser with photometric method.

The study was confirmed by the ethical committee of Başkent University with number of KA09/330.

Statistics analyses performed using software SPSS for Windows 11.5. The normality of the continuous variables is analyzed by using Shapiro Wilk test. Descriptive data expressed as mean ± standard deviation or median (minimum-maximum). Differences between the groups analyzed using Student's t test, also Kruskal Wallis and Mann Whitney U test when necessary. Categorical variables studied with chi-square test.

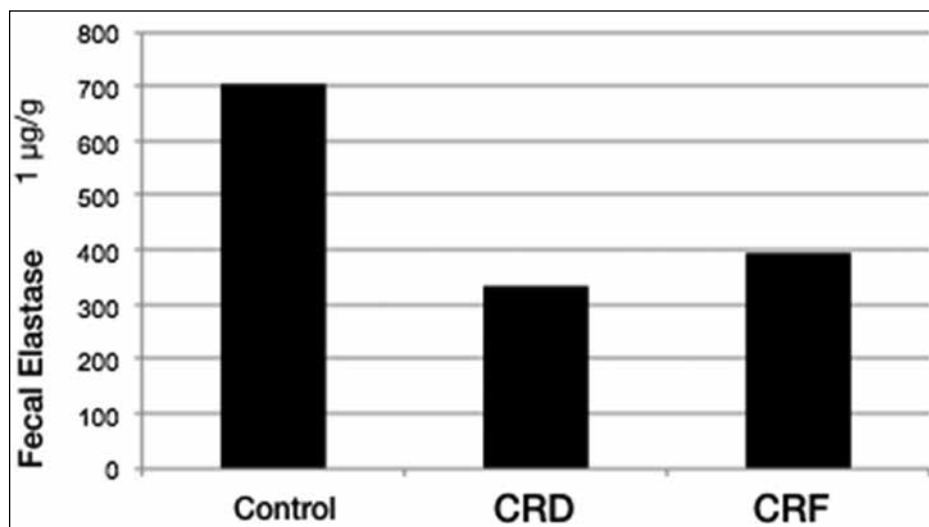


Figure 1. Fecal elastase level of Control, CRD and CRF groups (CRD: Chronic renal disease, CRF: Chronic renal failure)

Results

Mean age of the patients was; 45.4 ± 15.3 years consisting 91 males and 31 females (Group I: 45.6 ± 15.3 years, Group II: 45.2 ± 13.6 , Group III: 45.4 ± 13.3). There were no statistical differences between the groups in terms of sex and age. Demographical data of the participants are listed in Table 1. nPCR in hemodialysis patients calculated as 1.12 ± 0.21 .

Fecal elastase levels measured as 335.3 ± 152.9 µg/g, 395.9 ± 186.6 µg/g, 705.6 ± 225.8 µg/g in Groups I, II, III respectively (Fig. 1). Although there is statistically significant difference between three groups, it faded out when compared between Group I and II ($p > 0.05$).

MNA scores of the CRD, ESRD patients and controls were calculated as 18.7 ± 4.3 , 16.8 ± 7.4 , 26.9 ± 2.7 respectively. Difference between the groups was statistically significant.

Using MNA scores, we revealed malnutrition rates as 25%, 32.5% and 28.75% in CRD, ESRD and in total respectively.

After evaluating with MNA, 10 CRD and 13 ESRD patients diagnosed with malnutrition. There were not any significant difference in terms of age and sex but serum albumin levels were significantly lower and CRP levels were significantly higher in malnutrition group. FE1 levels in CRD patients were measured as 359.4 µg (299.0 – 486.5) and 368.5 µg (102.9 – 494.3) in groups diagnosed with and without malnutrition respectively ($p > 0.05$). Also there was no significant difference between the groups in terms of serum lipase and amylase activities ($p > 0.05$). FE1 levels of the malnutrition group were significantly lower than the patients without malnutrition in ESRD ($p < 0.05$) even amylase and lipase activities were similar. Data is shown in Table 2 and 3.

Table 1. Demographic features of Chronic renal disease and Chronic renal failure groups

Variables	CRD (n=40)	CRF (n=40)	Control (n=40)	p
Age	45.6 ± 15.3	45.2 ± 13.6	45.04 ± 13.3	> 0.05
Sex				0.309
Male	27 (% 67.5)	32 (% 80.0)	30 (% 75.0)	> 0.05
Female	13 (% 32.5)	8 (% 20.0)	10 (% 25.0)	> 0.05

Table 2. Activities of amylase, lipase and fecal elastase with the relation to malnutrition in CRD group

Variables	Malnutrition negative (n=30)	Malnutrition positive (n=10)	p
Amylase (IU/l)	92 (23–249)	111 (30–130)	0.612
Amylase activity			0.717
≤110	18 (% 60.0)	5 (% 50.0)	
>110	12 (% 40.0)	5 (% 50.0)	
Lipase (U/l)	58 (14–181)	64 (10–96)	0.701
Lipase Activity			1.000
≤60	16 (% 53.3)	5 (% 50.0)	
>60	14 (% 46.7)	5 (% 50.0)	
Fecal Elastase (µg/g)	368.5 (102.9–494.3)	359.4 (299.0–486.5)	0.988

CRD: Chronic renal disease

Table 3. Activities of amylase, lipase and fecal elastase with the relation to malnutrition in CRF group

Variables	Malnutrition negative (n=27)	Malnutrition positive (n=13)	p
Amylase (IU/l)	130 (46–221)	126 (30–293)	0.135
Amylase activity			0.154
≤110	6 (% 22.2)	6 (% 46.2)	
>110	21 (% 77.8)	7 (% 53.8)	
Lipase (U/l)	76 (12–254)	56 (7–150)	0.064
Lipase activity			0.031
≤60	6 (% 22.2)	8 (% 61.5)	
>60	21 (% 77.8)	5 (% 38.5)	
Fecal Elastase (µg/g)	399.0 (299.0–486.5)	368.5 (102.9–494.3)	0.264

CRF: Chronic renal failure

Discussion

This study showed that patients with CRD with malnutrition have lower FE1 levels in comparison to the healthy controls. Even there is no statistically significant difference between CRD and ESRD patients, being significantly lower from the healthy volunteers supports that pancreatic exocrine dysfunction contributes malnutrition in chronic kidney disease.

The prevalence of malnutrition in dialysis patients is reported as 10–54% in literature^{11,12}. Biochemical parameters in order to establish the diagnosis of malnutrition in dialysis patients has been described before and which may be evaluated by assessing serum albumin, prealbumin, transferrin, insulin like growth factor-1, creatinine, potassium, phosphorus and amino acid levels^{13,14}. Serum albumin levels were not significantly different between the groups I, II and III. But when grouping the participants according to status of

malnutrition, albumin levels were significantly lower and CRP levels were significantly higher, this finding may support the relationship between malnutrition and inflammation.

Establishing the diagnosis of malnutrition in course of chronic renal disease has great value. Even when using MNA in patients included in our study, we revealed malnutrition rates as 25%, 32.5% and 28.75% in CRD, ESRD and in total respectively, which are comply with the data reported in the literature¹¹. MNA scores were lowest in ESRD patients when compared to CRD patients and controls, also CRD patients had lower MNA scores than healthy volunteers with statistical significance. This finding supports that nutrition status is deteriorated in CRD and ESRD.

It has been demonstrated that mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency is not infrequent in patients on ESRD^{10,15}. Mild to moderate pancreatic

exocrine insufficiency is not uncommon in end-stage renal disease patients. Hypermetabolism is thought to be a major reason for malnutrition in CRD patients, our results point that pancreatic exocrine dysfunction may be considered as a contributing factor¹⁰. Even it has been reported that vitamin D levels are associated in individuals with high BMI (35–40 kg/m²) none of our patients had BMI higher than 25 kg/m²⁽⁹⁾.

Even there are some choices in order to evaluate exocrine functions of the pancreas; most of them are invasive and difficult to perform. It has been reported that measurement of FE1 levels may have a valuable role in evaluating the exocrine functions of pancreas¹⁶. There are some studies aimed to set the cut-off value of FE1 in chronic pancreatitis and to show the association with serum lipase level which is used to diagnose and monitor chronic pancreatitis^{17–19}.

Insufficiency in exocrine functions of pancreas is often associated with maldigestion and malabsorption causing excessive excretion of fat and nitrogenous organics with feces, so may result with malnutrition^{19,20}. Pancreatic exocrine dysfunction may be a contributing factor to the malnutrition in course of CRD and ESRD, which results in higher mortality and morbidity rates.

FE-1 not affected by intestinal motility, medications, gastric operations and stays stable for a long time and also faster and cheaper choice with reasonably high sensitivity and specificity when compared to conventional direct tests^{16,22,23}.

Loser et al.²⁴ reported that when comparing secretin-creolein test results in FE1 measurements; FE1 evaluation has 93% sensitivity and specificity in case that the margin value was set as <200 µg/g. In another study by Soldan et al.²⁵, 16 cystic fibrosis patient with established pancreatic failure using secretin-pancreozymin test, compared with healthy volunteers in same range of FE1 sensitivity and specificity were measured as 100% and 96% respectively with the threshold of <200 µg/g. Another study by Walkowiak et al.²⁶ aimed to compare FE1 and secretin-cholecystokinin test revealed that measuring FE1 levels has 100% sensitivity in cases of moderate and severe pancreas failure, in mild cases the sensitivity decreases to 25% with a specificity of 96.4%.

Even there was statistically significant difference between CRD and ESRD patients in terms of amylase levels, it faded out when compared according to the status of nutrition. It is well known that serum levels of amylase

rise in cases of CRD, because of this reason serum amylase levels are insignificant in establishing the diagnosis of pancreatic exocrine dysfunction in CRD²⁷.

Our data shows that in patients with CRD and ESRD have significantly lower levels of FE-1 levels in comparison with healthy volunteers. It may be stated that altered pancreatic functions may accompany with kidney diseases. Due to its high sensitivity and specificity of FE-1 is a useful marker in evaluation of pancreatic exocrine dysfunction. FE-1 levels were not statistically significant different between the groups diagnosed with malnutrition by using MNA test. There are many factors that may contribute the malnutrition in kidney diseases, it should be noted that pancreatic functions are affected in course of kidney diseases which may worsen malnutrition.

FE1 levels were not significantly different between groups in case of malnutrition using MNA. This result may rise because of being fewer patients in malnutrition group. Studies with more patients may light up the significance.

In case of kidney diseases, alterations in nutrition and complications due to these alterations are thought to be some the leading causes of mortality and morbidity. Malnutrition in these patients has various reasons, and pancreatic exocrine dysfunction may be one of these. FE-1 levels may be used in order to evaluate the exocrine functions of the pancreas, Even FE-1 levels are associated with pancreatic exocrine functions; it does not seem to be a suitable marker in order to establish the diagnosis of malnutrition, the value of this marker in diagnosing malnutrition needs further research.

References

1. U S Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
2. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1988;29:75–78.
3. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1094–1098.
4. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, Traverso G, Panarello G, Enia G et al. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995;26:475–486.

5. Tyler Stevens, Darwin L Conwell. Pancreatic exocrine function tests. www.uptodate.com. Accessed on 22 February 2012.
6. Raslan M, Gonzalez MC, Dias MC, Nascimento M, Castro M, Marques P et al. Comparison of nutritional risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. *Nutr* 2010;26(7-8):721-726.
7. Kaiser MJ, Bauer JM, R msch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T et al. Mini Nutritional Assessment International Group. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(9):1734-1738.
8. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(7):405-415.
9. Teichmann J, Riemann JF, Lange U. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in women with obesity syndrome: assessment by pancreatic fecal elastase 1. *ISRN Gastroenterol* 2011;2011:951686.
10. Griesche-Philippi J, Otto J, Schw rer H, Maisonneuve P, Lankisch PG. Exocrine pancreatic function in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2010;74(6):457-464.
11. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh EF, De Vecchi A, Scalamogna A et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: An international study. *Am J Kidney Dis* 1991;17:462-471.
12. Dwyer JT, Cunniff PJ, Maroni BJ, Kopple JD, Burrowes JD, Powers SN et al. The hemodialysis pilot study: nutrition program and participant characteristics at baseline. The HEMO Study Group. *J Renal Nutr* 1998;8:11-20.
13. Janardhan V, Soundararajan P, Rani NV, Kannan G, Thennarasu P, Chacko RA et al. Prediction of Malnutrition Using Modified Subjective Global Assessment-dialysis Malnutrition Score in Patients on Hemodialysis. *Indian J Pharm Sci* 2011;73(1):38-45.
14. Tayyem RF, Mrayyan MT. Assessing the prevalence of malnutrition in chronic kidney disease patients in Jordan. *J Ren Nutr* 2008;18(2):202-209.
15. Aguilera A, Bajo MA, Espinoza M, Oliveira A, Paiva AM, Codoceo R et al. Gastrointestinal and pancreatic function in peritoneal dialysis patients: their relationship with malnutrition and peritoneal membrane abnormalities. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):787-796.
16. Sziegoleit A, Linder D. Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase. *Gastroenterol* 1991;100:768-774.
17. Siegmund E, L hr JM, Schuff-Werner P. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests--a meta-analysis. *Z Gastroenterol* 2004;42(10):1117-1128.
18. Dominici R, Franzini C. Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(4):325-332.
19. Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, W sten O, Nalop J, Zekorn T et al. Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2002;25(1): e6-9.
20. Cano DA, Hebrok M, Zenker M. Pancreatic development and disease. *Gastroenterol* 2007;132:745-762.
21. Gorelick F, Pandol SJ, Topazian M. Pancreatic physiology, pathophysiology, acute and chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Teaching Project, Am Gastroenterol Assoc* 2003.
22. Muench R, Ammann R. Fecal immunoreactive lipase: atherosclerotic new tubeless pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:289-294.
23. Dominiguez-Munz JE, Hieronymus C, Saurerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1834-1837.
24. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-586.
25. Soldan W, Henker V, Sprossig C. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:53-55.
26. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Lisowska A, Piotrowski R, Strzykala K, Bychowicz B et al. Serum lipase after secretin stimulation detects mild pancreatic involvement in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(4):430-435.
27. Jiang CF, Ng KW, Tan SW, Wu CS, Chen HC, Liang CT et al. Serum level of amylase and lipase in various stages of chronic renal insufficiency. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002;65(2):49-54.



Seldinger Yöntemi ile Gerçekleştirilen Perkütan Nefrostomi Deneyimlerimiz

Our Experiences with Percutan Nephrostomy by Seldinger Technique

Mustafa Bilal Hamarat¹, Alper Kafkaslı², Özgür Yazıcı³, Serkan Özcan⁴, Murat Bağcıoğlu⁵, Murat Tuncer³, Mehmet Kutlu Demirkol³, Oktay Akça³

¹Artvin Devlet Hastanesi, Üroloji, ²İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul; ³Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, İstanbul; ⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir; ⁵Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: We aimed to assess the success, complications, ease of application and advantages of percutaneous nephrostomy procedure with seldinger technique which can be life saving for most patients with our clinical experience.

Material and Method: 692 patients which we applied percutaneous nephrostomy with Seldinger technique between 2010–2015 are included in this study. Demographic information, etiology of obstruction, success rate and duration of procedure are retrospectively studied.

Results: A total of 692 patients, 394 male and 298 female in the study (M/F: 1.3). Mean age of the patients was 56.6±5.4 years (16–87). 448 (59.49%) of the patients had been applied percutaneous nephrostomy because of oncologic obstruction-related hydronephrosis. 6 (0.79%) patients were not treated due to retrorenal colon. 10 (1.32%) patients could not be applied percutaneous nephrostomy. Technical success was 97.87%. The mean procedure time was 8.4 minutes. Mortality were not seen during the procedure. 14 (2.42%) patients were followed up for hematuria and 4 (0.71%) for fever after the procedure.

Conclusion: Ultrasound guided percutaneous nephrostomy procedure is a safe, rapid, effective, and dramatic way to improve the patient's clinical condition, which causes minimal complications and morbidity in experienced hands. Especially, it is a more advantageous method than Computed Tomography guided percutaneous nephrostomy in terms of cost, not exposed to radiation and practicable in polyclinic. We believe that this practice rescued a serious morbidity such as dialysis in especially patient with obstructive uropathy and eliminated the risk of a possible uremic syndrome is an indispensable part of urology practice and education.

Key words: obstruction; nephrostomy; Seldinger technique

ÖZET

Amaç: Çalışmamız da, birçok hasta için hayat kurtarıcı olan Seldinger yöntemiyle perkütan nefrostomi uygulamasının başarı, komplikasyon, uygulama kolaylığı ve avantajları açısından klinik verilerimizle birlikte değerlendirmeyi hedefledik.

Materyal ve Metot: 2010–2015 yılları içinde kliniğimizde seldinger tekniği ile perkütan nefrostomi takılan 692 hasta çalışmamıza dahil edildi. Demografik bulguları, obstrüksiyonun etyolojik sebepleri, işlemin başarı oranı, yapılan işlemin uygulama süresi ve komplikasyonları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların 394 tanesi erkek 298 tanesi kadın idi (E/K: 1,3). Hastaların yaş ortalaması 56,6±5,4 (16–87) yıl idi. Hastaların 448 (%59,49) tanesine onkolojik nedenli obstrüksiyona bağlı hidronefroz (HN) nedeniyle PKN takıldı. 6 (%0,79) hastada retrorenal kolon nedeniyle işlem yapılmadı. 10 (%1,32) hastada PKN takılamadı. Teknik başarı %97,87 idi. İşlem süresi ortalama 8,4 dakika idi. Yapılan işlem esnasında mortalite ile karşılaşılmadı. 14 (%2,42) hasta işlem sonrası hematüri nedeniyle ve 4 (%0,71) hasta ateş nedeniyle kliniğimizde takip edildi.

Sonuç: USG eşliğinde uygulanan PKN işlemi tecrübeli ellerde minimal komplikasyon ve morbiditeye neden olan hızlı, etkili ve hastanın kliniğini dramatik bir şekilde düzelteren güvenli bir yöntemdir. Özellikle BT eşliğinde uygulanan yöntemden farklı olarak poliklinik şartlarında uygulanabilmesi, hastanın radyasyona maruz kalmaması ve BT görüntüsü alınmadığından maliyet açısından da daha avantajlı bir yöntemdir. Özellikle obstrüktif üropatide hastayı diyaliz gibi ciddi bir morbiditeden kurtaran ve olası üremik sendrom riskini ortadan kaldıran bu uygulamanın üroloji pratiğinin ve eğitiminin vazgeçilmez bir parçası olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: obstrüksiyon; nefrostomi; Seldinger tekniği

Serkan Özcan, İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Basın Sitesi 35360 İzmir - Türkiye, Tel. 0505 263 15 61 Email. drserkanozcan@hotmail.com
Geliş Tarihi: 17.01.2017 • Kabul Tarihi: 10.07.2017

Giriş

Perkütan nefrostomi, idrar akımının engellendiği herhangi bir toplayıcı sistem obstrüksiyonunda kalıcı veya geçici drenajın sağlanması için kullanılan güvenilir bir tekniktir. Obstrüktif üropatide, toplayıcı sistemin basıncının artmasıyla ağrı, enfeksiyon, sepsis ve böbrek fonksiyon kaybı meydana gelebilir. Perkütan nefrostomi (PKN) ilk kez 1955 yılında Goodwin tarafından tanımlandıktan sonra gittikçe artan oranlarda kalıcı veya geçici olarak obstrükte üriner sistemin drenajı amacıyla uygulanmıştır¹. Seldinger tarafından ilk olarak damar girişlerinde tanımlanan daha sonra nefrostomi takılmasında uygulanan bu yöntemde istenilen boşluk, ultrason (USG) eşliğinde kılavuzlanan, trokar adı verilen keskin oyuk bir iğne ile delinir. Daha sonra yuvarlak uçlu bir kılavuz tel, trokarın lümeni boyunca ilerletilir ve trokar çekilir. Bir kılıf veya tüp kılavuz telin üzerinden boşluğa aktarılır. Kılıf veya tüp geçirildikten sonra, kılavuz tel çekilir².

Retrograd stent uygulamanın başarısız olduğu ya da üre/kreatinin yükselmesine bağlı genel anestezi uygulamasının ciddi risk teşkil ettiği hastalarda, PKN ile üriner diversiyon yapmak, olası morbidite ve mortalitenin önüne geçilebilmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada, bir üroloji kliniğinde USG kılavuzluğunda PKN uygulanan obstrüktif üropatili hastaları endikasyon, komplikasyon ve başarı oranlarını literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metot

2010–2015 yılları arasında Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğine başvuran ve perkütan nefrostomi endikasyonu konulan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde 692 hastaya 61'i bilateral olmak üzere toplam 753 ultrason eşliğinde PKN endikasyonu konulmuş. Hastaların tümüne işlem öncesinde profilaksi olarak seftriaxon 1 gr parenteral olarak uygulanmış ve hastalara hemogram, koagülometri ve ELİSA yöntemi ile bakılan testler (Hbs Ag, anti Hbs, anti HCV, anti HIV), tam idrar tahlili (TİT) ve İdrar kültür antibiyogram yapılmış. PKN işlemi, konusunda deneyimli üroloji uzmanı veya uzman eşliğinde kıdemli asistan tarafından gerçekleştirilmiş. Rutin olarak hastalara prone pozisyon verilerek işlem uygulanmış. Ancak ciddi solunum problemi olan, göğüs deformitesi bulunan olan yada yakın zamanda ciddi batın cerrahisi geçirmiş olan hastalarda prone pozisyon yerine işlem flank pozisyonda gerçekleştirilmiş. İşlemlerin hepsi lokal anestezi altında gerçekleştirilmiş. Tüm hastalara PKN

girişimi USG eşliğinde gerçekleştirilmiş olup ponksiyon alanına anestezi madde olarak 5–20 cc prilokain uygulanmak suretiyle lokal anestezi uygulanmış. Tüm işlemlerde 18 gauge (GA) perkütan giriş iğnesi kullanılarak sisteme giriş yapılmış olup; iğne içerisinden gönderilen 0,038 inç kılavuz telin üzerinden 8F nefrostomi kateteri kaydırılıp takılmış. Kullanılan perkütan nefrostomi kateterleri (Rüsh, Gallini, Porges vb.) farklı marka ve firmalar tarafından üretilen pigtail kateteri olarak kaydedilmiş. Hastaların tüm demografik verileri, obstrüksiyon nedenleri, PKN'ye bağlı minör ve majör komplikasyonları değerlendirildi.

Bulgular

Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde PKN uygulanan 692 hastanın, 395 tanesi erkek, 297 tanesi kadın idi (E/K: 1,3). Hastaların yaş ortalaması 56,6±5,4 (16–87) yıl idi. Tablo 1'de nefrostomi uygulanmasını gerektiren obstrüksiyon nedenleri gösterilmiştir. Bunların 448 (%59,49)'ine onkolojik nedenli obstrüksiyona bağlı HN nedeniyle, 207 (%27,49)' sine taşla bağlı obstrüksiyon nedeniyle, 71 (%9,42)'ine çeşitli nedenlerle (Üreteral darlık, Üreteropelvik Bileşke Darlığı, Üreterovezikal darlık yada nonfonksiyone görünümlü böbrekte separe fonksiyon amaçlı), 27 (%3,58) hastaya Üretero-vajinal veya üretero-kutanöz fistül nedeniyle PKN endikasyonu konulmuş (Tablo 1). Retrorenal kolon nedeniyle 6 (%0,79) PKN işlemi yapılamamış, 10 (%1,32) PKN işlemi de çeşitli nedenlerden ötürü başarılamamış ve girişimsel radyolojiye yönlendirilmiş. Tüm hastalara USG eşliğinde işlem uygulanmış. Teknik başarı %97,87 olarak hesaplandı. Yapılan işlem esnasında herhangi bir mortalite ile karşılaşılma. İşlem sonrası 78 (%10,35) PKN kataterinden hematürik idrar gelişi gözlenmiş ve bu hastalardan 9 (%1,30)'unda transfüzyon ihtiyacı olmuş. Nefrostomi kataterinin yerinde olmaması, yerinden çıkması yada efektif çalışmaması nedeniyle 31 (%4,11) hastada tekrar nefrostomi kateteri takılmış. Ürosepsis tablosu nedeniyle 4 (%0,57) hasta yatırılarak takip edilmiş. İşlem süresi ortalama 8,2 dakika, toplam komplikasyon oranı %16,20 olarak hesaplanmıştır. Clavien sınıflamasına göre komplikasyon oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma

PKN ilk kez 1955 yılında tanımlandıktan sonra üroloji pratiğinde obstrükte üriner sistemin kalıcı ya da geçici drenajında gittikçe artan oranda

Tablo 1. PKN girişim endikasyonları

Nefrostomi Endikasyonları	N (%)
Onkolojik hastalıklar	448 (59,49)
Taşa bağlı obstrüksiyon nedeniyle	207 (27,49)
Benign ürolojik patolojiler (BPH, UPB darlık, UVB darlık vb.)	71 (9,42)
Fistül nedenli (Üretero vajinal, üreterokutanöz fistül)	27 (3,58)

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi UPB: Üreteropelvik Bileşke UVB: Üreterovezikal Bileşke

Tablo 2. PKN girişimlerinin Clavian sınıflamasına göre değerlendirilmesi

Clavian Sınıflaması	N (%)
D I	
Geçici makroskopik hematüri	78 (10,35)
D II	
Hematüriye bağlı transfüzyon	9 (1,19)
D IIIa	
Sekonder PKN (kateterin yerinden çıkması, efektif çalışmaması)	31 (4,11)
D IIIb	
Cerrahi eksplorasyon gerektiren komplikasyon	0
D IVa	
Nefrektomi (Renal ven laserasyonu Komşu organ Yaralanması (Kolon, KC, Dalak)	0
D IVb	
Ürosepsis	4 (0,53)
D V	
Ölüm	0

kullanılmaktadır. PKN artık günümüzde yeni doğan döneminden başlayarak her yaşta kolaylıkla uygulanabilir³. PKN girişimi floroskopi, USG ve bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır⁴. Ancak günümüzde PKN takılması için tercih edilen görüntüleme sistemi ultrasonografidir⁵. Görüntüleme sistemine bağlı olarak PKN için başarı oranı ultrasonografi ve floroskopi eşliğinde sırasıyla %90,0–100,0 ve %98,0–100,0 olarak rapor edilmiştir⁶. İşlemin ultrasonografi eşliğinde yapılması ile radyasyon maruziyetinin, kontrast maddeye bağlı muhtemel komplikasyonların ve en önemlisi perirenal anatominin değerlendirilebilmesi ile iyatrojenik komşu organ yaralanmasının önüne geçilebilmektedir³. Literatüre baktığımızda PKN girişimlerinde başarı oranı %90,0–100,0 arasında değişmektedir^{5,7-9}. Bu çalışmada da başarı oranı %97,87 olarak

saptanmıştır. PKN takılan hastalarda obstrüksiyona neden olan sorunlar incelendiğinde; Sood ve arkadaşları %52 malign nedenli obstrüksiyona PKN uygularken, %48 hastada benign patoloji nedeniyle PKN uygulamışlardır¹⁰. Yine Kehinde ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obstrüksiyonun %69,81 (74 hasta) benign, %30,19 (32 hasta) ise malign hastalıklara bağlı geliştiği belirtilmiştir¹¹. Bu çalışmada ise malign etyoloji nedeniyle PKN takılan hasta sayısı 448 (%59,49) idi. Literatürden farklı olarak bu çalışmada malign hasta sayısının fazla olmasının sebebi, çalışma yapılan merkezin onkolojik hastalıklar ve bu hastalıkların cerrahi, kemoterapi (KT) yada radyoterapi (RT) tedavi yöntemleri konusunda referans bir merkez olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Majör komplikasyonlar kan transfüzyonu gerektiren makroskopik hematüriler, sepsis, organ ve damar yaralanmaları (plevra, kolon, dalak, karaciğer, vasküler yaralanmalar vb) olarak sayılabilir^{6,12,13}. Minör komplikasyonlar; geçici makroskopik hematüri, idrar ekstravazasyonu, hematüri sonucu oluşan pıhtıların neden olduğu kolik, kateterin yerinden çıkması ve tıkanması olarak görülebilir. Komplikasyonların hastaların yaklaşık %10'unda görülebileceği literatürdeki çalışmalar incelendiğinde görülmektedir¹². Literatürde majör komplikasyon oranları %3,1 ile %5,5 arasında değişirken, minör komplikasyon oranı %6,8 ile %23 arasında değişmektedir^{6,14}. Bu çalışmada majör komplikasyon oranı %1,72 iken minör komplikasyon oranı %14,47 olarak görülmüştür.

Perkütan yöntem uygulanacak hastalarda işlem öncesinde mutlaka idrar kültürü alınarak buna göre antibiyotik başlanmalıdır. Buna rağmen uygulama sırasında enfekte mayi gelirse hasta yakından gözlenmelidir. Literatürde birçok çalışmada PKN işlemi sonrası sepsis %3'e varan oranlarda görülebilir^{5,7,12,15,16}. Bu komplikasyon özellikle malign hastalığı olanlarda kötü sonuçlara yol açabilir. Pyonefroz, antibiyotik profilaksisi kullanılmaması, kontrast madde enjeksiyonu ve işlem sırasında intrapelvik basıncın artmasının sepsis riskini arttırdığı bildirilmiştir.4 Literatüre baktığımızda perkütan genitoüriner girişimler temiz kontamine olarak kabul edilse de Girişimsel Radyoloji Kılavuzu rutin profilaksi önermektedir¹⁷. Bu çalışmada sepsis %0,53 oranında saptanmıştır.

Kolon genellikle böbreğin anteromedialinde yerleşirken nadiren de retroperitoneal pozisyonda yer alabilmektedir. PKN işlemi sırasında retrorenal kolona bağlı olası bir yaralanmayı önlemek için mümkünse işlem öncesi BT çekilmeli, bu mümkün değilse USG ile perirenal alan iyi değerlendirilmelidir. Bu çalışmada 4 vakada işlem esnasında retrorenal kolon saptanmış ve girişimsel radyolojiye yönlendirilmiş. Literatürde PKN sonrası görülen mortalite oranı %0,05–0,30 arasında değişmektedir. Yine PKN girişimi sonrası transfüzyon gerektiren kanama yada cerrahi müdahale gerektirecek komplikasyon oranı %1–4 oranında görülmektedir^{12,18}. Bu çalışmada; komşu organ yaralanması, nefrektomiye neden olan yada eksplorasyon gereken vasküler bir yaralanma veya mortalite ile sonuçlanan bir girişimsel işlem olmamıştır. Bu sonucun; çalışma yapılan merkezde, perkütan nefrostomi ve perkütan nefrolitotomi operasyonlarında uzun yıllardan beri ultrason kılavuzluğunda access sağlanmasına bağlı olarak gelişen klinik tecrübenin etkili olduğu düşünülmüştür. Ultrasonografi ile renal ve perirenal anatomisinin iyi değerlendirilmesi olası major komplikasyonların önüne geçilebilmesini sağlamaktadır.

Çalışmamızın retrospektif olması kısıtlayıcı bir yönüdür. Ayrıca nefrostomi uygulanan hasta sayısının yüksek olması çalışmayı destekleyici olsa da, yöntemi uygulayan klinisyenin farklı kişiler olması çalışmanın bir başka dezavantajıdır. Onkolojik hasta popülasyonunu literatürde diğer çalışmalardaki hasta dağılımından farklıdır, bu da başarı ve komplikasyon sonuçlarını değiştirebilmektedir. Bu alanda iyi kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

PKN, işlem öncesinde hastanın koagulopati durumu, böbrek ve komşu organ anatomisi dikkatlice değerlendirildiğinde ve profilaktik antibiyoterapi uygulandığında hastanın kliniğini dramatik şekilde düzeltebilen oldukça pratik, güvenli ve başarı oranı yüksek bir seçenektir.

Özellikle Seldinger yöntemiyle PKN işlemi, BT eşliğinde uygulanan yöntemden farklı olarak poliklinik şartlarında uygulanabilmesi, hastanın radyasyona maruz kalmaması ve BT görüntüsü alınmadığından maliyet açısından da daha avantajlı bir yöntemdir. Özellikle obstruktif üropatide hastayı diyaliz gibi ciddi bir morbiditeden kurtaran ve olası üremik sendrom riskini ortadan kaldıran bu uygulamanın üroloji pratiğinin ve eğitimcinin vazgeçilmez bir parçası olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Goodwin, W. E., W. C. Casey, and W. Woolf. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. *J Am Med Assoc* 1955 157(11): p.891–4.
2. Seldinger, S. I., Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* 1953 39(5): p.368–76.
3. Hogan, M. J., B. D. Coley, V. R. Jayanthi, et al. Percutaneous Nephrostomy in Children and Adolescents: Outpatient Management I. *Radiology* 2001 218(1): p.207–210.
4. Egilmez, H., I. Oztoprak, M. Atalar, et al. The place of computed tomography as a guidance modality in percutaneous nephrostomy: analysis of a 10-year single-center experience. *Acta Radiol* 2007 48(7): p.806–813.
5. Grabe M, B. -J. T., Botto H, Wüllt B, Çek M, Naber KG. Guidelines on urological infections. *Eur Ass Urol (EAU)*, 2011: p.33–39.
6. Wäh, T., M. Weston, and H. Irving. Percutaneous nephrostomy insertion: outcome data from a prospective multi-operator study at a UK training centre. *Clin radiol* 2004 59(3): p.255–261.
7. Watson, R. A., M. Esposito, F. Richter, et al. Percutaneous nephrostomy as adjunct management in advanced upper urinary tract infection. *Urology* 1999 54(2): p.234–239.
8. Zegel, H., H. Pollack, M. Banner, et al. Percutaneous nephrostomy: comparison of sonographic and fluoroscopic guidance. *Am J of Roentgen* 1981 137(5): p.925–927.
9. Nielsen, O. S. and E. Grossmann. Ultrasonically guided percutaneous nephrostomy. *Scand J Urol Nephrol* 1990 24(3): p.219–21.
10. Sood, G., A. Sood, A. Jindal, et al. Ultrasound guided percutaneous nephrostomy for obstructive uropathy in benign and malignant diseases. *Int braz j urol* 2006 32(3): p.281–286.
11. Kehinde, E., C. Newland, T. Terry, et al. Percutaneous nephrostomies. *British journal of urology* 1993 71(6): p.664–666.
12. Ramchandani, P., J. F. Cardella, C. J. Grassi, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous nephrostomy. *J Vasc Interv Radiol* 2001 12(11): p.1247–51.
13. Li, A. C. and S. P. Regalado. Emergent percutaneous nephrostomy for the diagnosis and management of pyonephrosis. in *Seminars in interventional radiology* 2012. Thieme Medical Publishers.
14. Patel, U. Percutaneous nephrostomy insertion: outcome data from a prospective multi-operator study at a UK training centre. *Clin Radiol* 2004 59(3): p.253–4.
15. Farrell, T. A. and M. E. Hicks, A review of radiologically guided percutaneous nephrostomies in 303 patients. *J vasc and int radiol* 1997 8(5): p.769–774.
16. Gupta, S., M. Gulati, K. U. Shankar, et al. Percutaneous nephrostomy with real-time sonographic guidance. *Acta Radiol* 1997 38(3): p.454–457.
17. Sacks, D., T. E. McClenny, J. F. Cardella, et al., Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J vasc and int radiol* 2003 14(9): p. S199–S202.
18. Dagli, M. and P. Ramchandani. Percutaneous nephrostomy: technical aspects and indications. in *Seminars in interventional radiology* 2011. © Thieme Medical Publishers.



Quantitative and Morphometric Evaluation of the Foramina Nutricia in the Long Bones of the Upper and Lower Extremities in Anatolian Population

Anadolu Toplumunda Üst ile Alt Ektremite Uzun Kemiklerindeki Foramen Nutricium'ların Kantitatif ve Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi

Muhammet Bora Uzuner¹, Mert Ocak², Ferhat Geneci³, Necdet Kocabıyık⁴, Mustafa F. Sargon², Asaad Al-Shouk⁵

¹Department of Anatomy, Kafkas University Faculty of Medicine; ²Department of Anatomy, Hacettepe University Faculty of Medicine; ³Department of Anatomy, Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine; ⁴Department of Anatomy, Sağlık Bilimleri University Gülhane Medical School, Ankara, Turkey; ⁵Department of Anatomy, University of Al Qadisiyah Faculty of Medicine, Iraq

ABSTRACT

Aim: This study is aimed to examine the nutrient foramina of the upper and lower extremities regarding to their numbers and localizations.

Material and Method: Totally; 576 long bones of upper and lower extremities were examined. Each of these bones were divided into 3 regions equally as proximal, distal and middle parts. The measurements were done by using a 80*0.38 mm needle.

Results: In the comparison of humerus and femur; a single nutrient foramen was found in the middle part of humerus in 78.7% and in the proximal part of femur in 55.2% of the bones. Double nutrient foramina were detected in 70.8% on middle part of humerus and 44.2% on proximal part of femur and 48.3% on middle part of femur. We only observed a single foramen in radius and fibula. It was in proximal part of radius with a ratio of 52.7% and in middle part with a ratio of 47.3%. However in fibula, a single foramen was found in the middle part of the bones with a ratio of 79.7%. A single nutrient foramen was found in proximal part of ulna in 73.6% and in middle part in 26.4%. The tibia had a single nutrient foramen in its proximal part in 98.3%.

Conclusion: Statistical difference of localization of foramen nutrium in comparative bones was determined when this study was examined macroanatomically. These results give new data to the literature by the view of not only the side of anatomy but also the side of anthropology. However this is very important for the surgeons who are interested microvascular bone transfer and fracture treatment.

Key words: foramina nutricium; long bone; upper extremity; lower extremity; comparison; quantification

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada üst ve alt ekstremitelerde bulunan foramen nutricium'ların sayı ve lokalizasyonu açısından incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Toplam 576 üst ve alt ekstremitede bulunan uzun kemik incelendi. Bu kemiklerden her biri, proksimal, distal ve orta olmak üzere 3 eşit parçaya ayrıldı. Foramen nutricium'ların ölçümleri için 80 x 0,38 mm ölçülerinde iğne kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Humerus ve femur karşılaştırıldığında; humerus'ların orta kısmında %78,7'lik bir oranda, femur'ların ise proksimal kısmında %55,2'lik bir oranda tek bir foramen nutricium tespit edildi. Çift nutrient foramenler incelendiğinde; humerus'un orta kısmında %70,8, femur proksimalinde %44,2, femur orta kısmında %48,3 oranında bulundu. Sadece radius ve fibula'da tek bir nutrient foramen'e rastlandı. Radius'un proksimal kısmında %52,7 oranında, orta kısımda %47,3 oranında foramen nutricium'a rastlandı. Fibula'nın %79,7'sinde orta kısmında tek bir foramen nutricium, ulna'nın proksimalinde %73,6, orta bölümünde %26,4'ünde tek bir foramen nutricium bulundu. Tibia'nın proksimalinde %98,3 oranında tek bir nutrient foramene sahipti.

Sonuç: Makro anatomik olarak incelendiğinde; karşılaştırılan kemiklerde foramen nutricium lokalizasyonlarında istatistiksel olarak fark tespit edildi. Bu sonuçlar anatomik ve antropolojik açıdan literatüre yeni bilgiler katmaktadır. Bununla beraber mikrovasküler kemik transferi ve kırık tedavileri ile ilgilenen cerrahlar açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: foramen nutricium; uzun kemik; üst ekstremitede; alt ekstremitede; karşılaştırma; kantitatif

Muhammet Bora Uzuner, borauzuner1@hotmail.com Kars - Türkiye,
Tel. 0505 826 96 06 Email. borauzuner1@hotmail.com
Geliş Tarihi: 24.10.2017 • Kabul Tarihi: 01.03.2018

Introduction

Bones are richly supplied by blood vessels. The most evident blood supply is provided by arteria nutricia. These arteries are independent branches of adjacent arteries found outside of the periosteum. Located within the bones in a bent position, they face towards the compact part of the long bones through the foramina nutricia. Loss of blood flow in the epiphysis or other parts of the bone results in the death of the bone (avascular necrosis). In some type of fractures, bigger necrosis might occur¹. In the aftermath of a mandibular resection, Ferrari et al.² succeeded in using dental implants located upon the free fibula flap, during the treatment of the jaw osteonecrosis occurring in the mandible of a patient who had been using intravenous bisphosphonates. In Şengezer's³ study, the free osteocutaneous fibula flap and penis reconstruction has been applied. Data on the location and the number of the foramina nutricia is important in order to preserve blood circulation during certain surgeries or during trauma and fractures' treatment. In our study, the number and the locations of the foramina nutricia found in the long bones of the upper and lower extremities have been compared.

Material and Method

The study was conducted with the bones of cadavers amongst the Anatolian society, whose age and sex were unknown. A total of 576 long bones found in the Faculty of Medicine at Hacettepe University and in the GATA Anatomy Department were scrutinized. The examined bones consist of 132 humeri, 107 ulnae, 133 radii, 131 femora, 118 tibiae and 87 fibulae. Each of the bones measured by a ruler was divided into three sections; the proximal, middle and distal section. On the other hand we use foraminal index. Calculation of the foraminal index: The Location of all nutrient foramina was determined by calculating a foraminal index (FI) using the formula: $FI = (DNF/TL) \times 100$. DNF=the distance from the proximal end of the bone to the nutrient foramen. TL=total bone length^{7,14,16}. The number and the locations of the foramina nutricia found in these areas were defined. The gathered data was evaluated statistically. In this study a needle of dimensions 80 mmx0.38 mm (21 gauge) was used. Foramina nutricia into which the needle could not enter, were evaluated as secondary foramina nutricia and were not included in the study. Statistical data were analysed via the IBM SPSS statistics premium 23V program. Fisher's exact test were used in the analysis of data conducted via the SPSS program.

Results

In 94 of the humeri single foramen nutricium was observed (Fig. 1b). 9 of them were located in the proximal one-third of the corpus, 74 were located in the middle third and 11 were located in the distal third of the corpus. Meanwhile, double foramina nutricia were observed in 12 of the humeri. 7 of them were located in the proximal third and 17 in the middle third. The observed secondary foramina nutricia in 26 of the bones were not included in the study. Single foramen nutricium was found in the 58 femora (Fig. 2a). 32 of them were located in the proximal third, 25 in the middle third and 1 was located in the distal third. Double foramina nutricia in the femur were defined in a total of 60 bones. 53 of them were located in the proximal third, 58 in the middle third and 9 were located in the distal third. The secondary foramina nutricia which were found in 8 of the femora were not evaluated. The number of the single and double foramina nutricia which were found in the humerus and the femur were compared via the Pearson Chi-Square test. A significant difference was found among the numbers of the single foramina nutricia, but no significant difference was found among the numbers of the double foramina nutricia ($p < 0.09$). Nevertheless, the overall number of the double foramina nutricia was found to be the highest in the middle section. Meanwhile, in 5 of the femur; a triple foramina nutricia were observed. 5 of them were located in the proximal third, 7 in the middle third and 3 in the distal third. However, due to the fact that no triple foramina nutricia were found in the humerus, no comparison was made (Table 1). Single foramen nutricium was observed in all of 129 radii that were included in the study (Fig. 1a). 68 of them were located in the proximal third and 61 in the middle third. 14 radii where secondary foramina nutricia found were not included in the evaluation. Single foramen nutricium was found in all of the 79 fibulae that were part of the study (Fig. 2c). 4 of them were found in the proximal third, 63 in the middle third and 12 in the distal third. In 8 of the fibulae, secondary foramina nutricia were found and they were not evaluated. The numbers of foramina nutricia that were found in the radius and the fibula were compared via the Pearson Chi-Square Test and the difference between them was found to be statistically significant ($p < 0.0001$) (Table 2). In all of the 87 ulnae included in our research, a single foramen nutricium was found (Fig. 1c). 64 of them were located in the proximal third while 23 were in the middle third. 30 of the ulnae where secondary foramina nutricia found were not included in the evaluation. In almost all of the 118 tibiae,

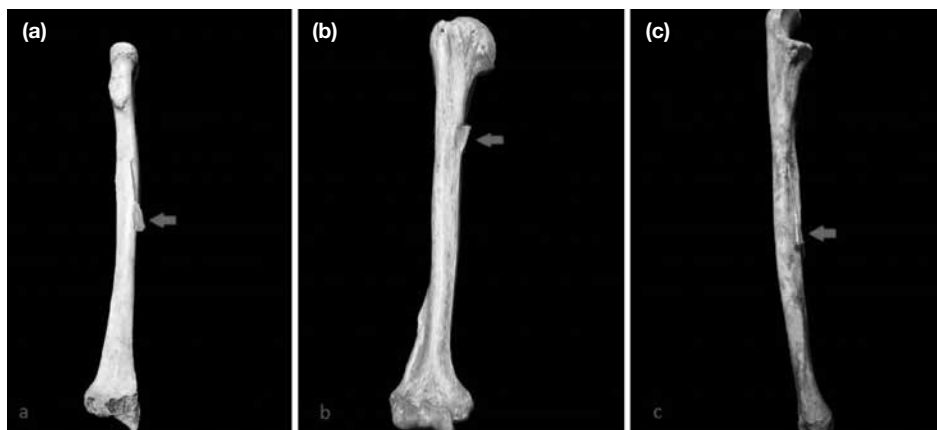


Figure 1. a–c. The nutrient foramen in radius (a). The nutrient foramen in humerus (b). The nutrient foramen in ulna (c).

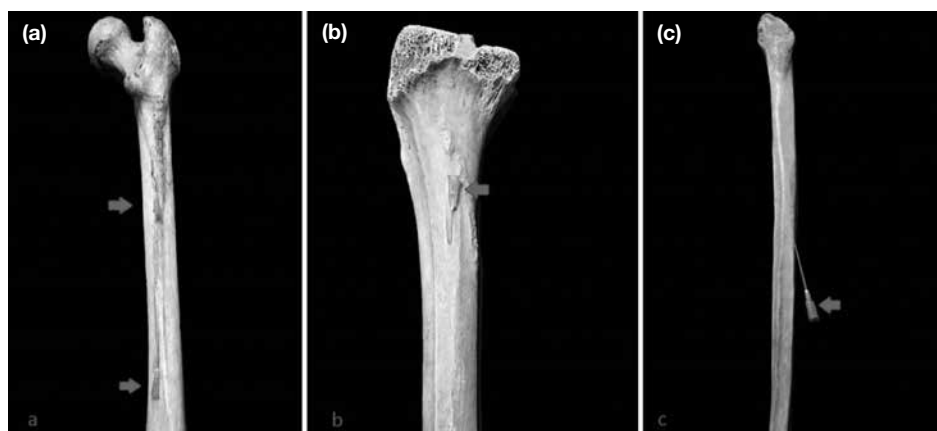


Figure 2. a–c. Photograph showing the nutrient foramina in femur (a). Photograph showing the nutrient foramen in tibia (b). Photograph showing the nutrient foramen in fibula (c).

a single foramen nutricium was observed, whereas only in 1 tibia double foramina nutricia was noticed (Fig. 2b). While a majority of 115 single foramina nutricia were located in the proximal third, only one single foramen nutricia was observed in each of the other two thirds (i.e.: in the middle and the distal third). When compared via the Pearson Chi-Square Test, the difference between the tibia and the ulna was found to be significant ($p < 0.0001$). In the proximal section of one of the tibiae two foramina nutricia were observed. However, due to the fact that no double foramina nutricia were found in the ulna, no comparison was able to be made (Table 3).

Discussion

The nutrient artery covers about 50% of the bone blood supply⁴. Kopuz et al.⁶ mentioned that nutrient foramina of radius and ulna are related with the region that has healing problems on forearm. Due to the existence of an injury risk in the bone artery of a fracture emerging very

close to the foramen nutricia, a problem in the bone blood supply might occur. Brakenbury et al.⁵ reported that in isolated ulnar diaphyseal fractures, the bonding problem is not related to the foramina nutricia, but it is observed more often in the middle and distal sections that are poorly supplied by the nutrient artery. For this reason, the number and locations of the foramen nutricia are important from a clinical viewpoint.

It is noted that in spite of the similarities in the materials used in studies about the foramen nutricia, these studies yield differing results due to the selected methods of the studies. In our study, we compared the number and the locations of the foramina nutricia found in the long bones of the upper and lower extremities. It is expected that the observed statistical differences related to the number and locations of the foramina nutricia will contribute to the way of the selection of the material that will be used in other studies as well as to future clinical studies.

Table 1. Comparison between number and location of nutrient foramen in humerus and femur

	Location	Humerus N (%)	Femur N (%)	Total N (%)
Single Foramen Nutricium	Proximal	9 (9.6%)	32 (55.2%)	41 (27%)
	Middle	74 (78.7%)	25 (43.1%)	99 (65.1%)
	Distal	11 (11.7%)	1 (1.7%)	12 (7.9%)
	Total	94 (100%)	58 (100%)	152 (100%)
Double Foramina Nutricia	Proximal	7 (29.2%)	53 (44.2%)	60 (41.7%)
	Middle	17 (70.8%)	58 (48.3%)	75 (52.1%)
	Distal	0	9 (7.5%)	9 (6.3%)
	Total	24 (100%)	120 (100%)	144 (100%)

Table 2. Comparison between number and location of nutrient foramen in radius and fibula

	Location	Radius N (%)	Fibula N (%)	Total N (%)
Single Foramen Nutricium	Proximal	68 (52.7%)	4 (5.1%)	72 (43.6%)
	Middle	61 (47.3%)	63 (79.7%)	124 (59.6%)
	Distal	0	12 (15.2%)	12 (5.8%)
	Total	129 (100%)	79 (100%)	208 (100%)

Table 3. Comparison between number and location of nutrient foramen in ulna and tibia

	Location	Ulna N (%)	Tibia N (%)	Total N (%)
Single Foramen Nutricium	Proximal	64 (73.6%)	115 (98.3%)	179 (87.7%)
	Middle	23 (26.4%)	1 (0.9%)	24 (11.8%)
	Distal	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
	Total	87 (100%)	117 (100%)	204 (100%)

In the measurement of the foramen nutricium, Kumar et al.⁷ were used the following formula: $I = (DNF/TL) \times 100 \ll I$: foraminal index. Whilst Chandrasekaran⁹ also divided the bone in three equal parts, Joshi et al.¹¹ divided the bones in six sections during his observations of the foramen nutricium. In our research, we used foraminal index and the method of dividing the bone into three equal sections by means of a ruler. But Kumar et al.⁷ were found of the total 150 foramina, 72 (48%) were in the proximal third and 78 (52%) in the middle third in femur. There were no foramina in the distal third in femur. But in our research; single foramen nutricium was found in the 58 femora. 32 of them were located in the proximal third, 25 in the middle third and one was located in the distal third. Double foramina nutricia in the femur were defined in a total of 60 bones. 53 of them were located in the proximal third, 58 in the middle third and nine were located in the distal third. Murlimanju et al.⁸ was studied 96 humerus, 72 radius and 75 ulna; single foramen nutricium was found in 93.8% of humerus. There was a double foramen nutricium at 3.1% of humerus. In Radius, only foramen nutricium was found in 94%, double foramen nutricium was found in 1.4% and

foramen in 4.2% was not foramen nutricium. There was only one foramen nutricium in 75% of ulna⁸. According to these results; it was understood that the numbers and localizations of foramen nutricium found in bones show variation different societies. The numbers and locations of the foramina nutricia can be determined through pre-operative angiography and the vascular malformations might be eliminated.

Based on Becton and Dickinson, Carroll¹³ suggests that there are three types of methods for the identification of foramina. In his study, Carroll used the 20 gauge and the 24 gauge hypodermic needle. Foramina that were equal to the 24G hypodermic needle were defined as dominant foramina, foramina that were equal to the 20G hypodermic needle were defined as middle foramina, and foramina that were smaller than the 20G hypodermic needle were defined as small foramina¹³. Meanwhile, in his measurements Chandrasekaran⁹ used the needle with the widest diameter to measure the dominant foramina, as well as the following needle dimensions: 18 gauge=1.2 mm, 20 gauge=0.9 mm, 24 gauge=0.55 mm and 26 gauge=0.45 mm. In our study a needle of dimensions 21 gauge was used.

When examining the arteria nutricia variations pertaining to the fibula, Kocabiyik et al.¹⁵ found the locations of these arteries to be in the middle third of the fibula. In our research we found out that 79.7% of the foramina nutricia in the fibula were located in the middle section. From this point of view, findings of the two studies support to each other.

According to Kizilkanat et al.'s¹⁰ study, in 8.1% of the humeri 3–4 foramen nutricia were observed. In Pereira's¹³ research and in our research no foramen nutricia were observed in the humerus.

According to Kizilkanat et al.'s¹⁰ study, single foramen nutricia were found in 69.7% of the humeri; according to Pereira's¹³ study single foramen nutricia were found in 89.7% of the humeri and in our study single foramen nutricia were found in 88.7% of the humeri.

While we found single foramen nutricia in 88.7% of the tibiae, this value was equal to 69.7% in Kizilkanat et al.'s¹⁰ study and to 89.7% in Pereira's¹³ study. Furthermore, double foramen nutricia were found in 10.3% of the tibiae according to Pereira¹³; in 11.3% of the tibia according to our study and in 22.2% of the tibiae according to Kizilkanat et al.

Kizilkanat et al.¹⁰ and Pereira¹³ found single foramen nutricia in 70.7% and 75% of the femora respectively; they further found double foramen nutricia in respectively 28.4% and 25% of the femora. Meanwhile, in our study we found single foramen nutricia in 47% of the femora and double foramen nutricia in 48.8% of the femora.

Furthermore, the following similar findings were observed in Kizilkanat et al.'s¹⁰, Pereira's¹³ and our study respectively; single foramen nutricia were found in 99%, 99% and 100% of the ulnae in each of the respective studies; single foramen nutricia were found in 99%, 99% and 100% of the radii in each of the respective studies and single foramen nutricia were found in 99%, 95% and 100% of the fibulae in each of the respective studies.

These variations in bones reveal the fact that differences and similarities in individuals might be related to periods in the embryological development. A number of theories have been developed as regards these differences in locations and numbers. The theory that has been more widely accepted is Digby's theory which states that nutrient arteries are responsible for the development of the nutrient foramen because of the development of the nutrient canal rather than the development of the osseous¹⁷.

It was noticed that there exist statistically significant differences among all the bones of the related area

when the number and locations of the foramina nutricia in the long bones of the upper and lower extremities are compared. The present study aimed to take the attention of the surgeons about the distribution patterns of foramina nutricia in the long bones of upper and lower extremities. Finally, the study's findings clearly emphasise the clinical importance of the foramina nutricia's locations in cases of various fractures.

References

1. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy 7th editions, Moore, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, A Wolter Kluwer Business 2014;23.
2. Ferrari S, Bianchi B, Savi A, et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:999–1003.
3. Şengezer M. Duyulu Osteokutanöz Fibula Flebi ile Penis Rekonstrüksiyonu. *Türk Plast Surg* 1998;6, 1.
4. Trueta J. The Role of the Vessels in Osteogenesis. *J Bone Joint Surg* 1963;45:402–18.
5. Brakenbury PH, Corea JR, Blakemore ME. Non-Union of the Isolated Fracture of the Ulnar Shaft in Adults. *Injury* 1981;12:371–75.
6. Kopuz C, Dabak N, Gülman B, Özyer D. Üst Ekstremité Uzun Kemiklerinin Diafizlerinde Foramen Nutricium'un Sayı ve Yerleşim Analizi. *Sbad* 1994;5:185–89.
7. Kumar R, Mandloi RS, Singh AK, Kumar D, Mahato P. Analytical and morphometric study of nutrient foramina of femur in Rohilkhand region. *IJMHS* 2013;3(2):52–4.
8. Murlımanju BV, Prashanth KU, Prabhu VL, Saralaya V, Pai M, Rai R. Morphological and Topographical Anatomy of Nutrient Foramina in Human Upper Limb Long Bones and Their Surgical Importance. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(3):859–62.
9. Chandrasekaran S, Shanthi KC. Study on the Nutrient Foramina of Adult Humerii. *J Clin Diagn Res* 2013;7(6):975–7.
10. Kizilkanat E, Boyan N, Ozsahin ET, Soames R, Oguz O. Location, number and clinical significance of nutrient foramina in human long bones. *Ann Anat* 2007;189:87–95.
11. Joshi H, Doshi B, Malukar O. A Study of the Nutrient Foramina of the Humeral Diaphysis. *Natl J Integr Res Med* 2011;2(2):14–7.
12. Carroll SE. A Study of the Nutrient Foramina of the Humeral Diaphysis. *J Bone Joint Surg* 1963;176–81.
13. Pereira GAM, Lopes PTC, Santos A, Silveira FHS. Nutrient Foramina in the Upper and Lower Limb Long Bones: Morphometric Study in Bones of Southern Brazilian Adults. *Int J Morphol* 2011;29(2):514–20.
14. Shulman SS. Observations on the nutrient foramina of the human radius and ulna. *Anat Rec* 1959;134:685–97.
15. Kocabiyik N, Yalcin B, Ozan H. Variations of the Nutrient Artery of the Fibula. *Clin Anat* 2007;20:440–43.
16. Hughes H. The factors determining the direction of the canal for the nutrient artery in the long bones of mammals and birds. *Acta Anat* 1952;15:261–80.
17. Digby KH. The Measurement of Diaphysial Growth in Proximal and Distal Directions. *J Anat Physiol* 1916;50 187–88.



Research of the Effect of Hyperthyroidism on Reaction Time Using the Oddball Paradigm

Hipertiroidilerde Reaksiyon Zamanının Oddball Paradigması ile Araştırılması

Nazan Dolu¹, Seval Keloğlan Müsüroğlu², Leyla Şahin³, Kürşad Ünlühizarcı⁴, Mustafa Tayfun Turan⁵

¹Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kayseri; ²Amasya University School of Health, Department of Nursing, Amasya; ³Mersin University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Mersin; ⁴Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, Kayseri; ⁵Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Mental Health and Disease, Kayseri, Turkey

ABSTRACT

Aim: Thyroid hormones are so important for the normal physiological functions and the cognitive functions of brain. It is known that hyperthyroidism, the presence of excessive thyroid hormone produced by the thyroid gland, causes changes in cognitive functions. In this study, we have examined the effect of hyperthyroidism on motor response that result from this cognitive process by measuring reaction time to auditory stimuli.

Material and Method: The study was conducted on newly diagnosed hyperthyroid patients (n=20) and healthy controls (n=20). The reaction time was evaluated in an auditory oddball paradigm. For that purpose, participants have been listened to 160 sound stimuli (120 standards, 40 targets). We asked them to press the button under their right hand when they hear the target sounds. The elapsed time between the presentation of the stimulus and the subsequent pressing button has been defined as reaction time.

Results: Reaction time was significantly prolonged in the hyperthyroid group compared with the control group ($p \leq 0.001$).

Conclusion: Hyperthyroid patients had prolonged perception time and significant decrease on attention and concentration. They can be result in prolonged reaction time because of impaired motor functions.

Key words: hyperthyroidism; Oddball paradigm; reaction time; human; cognition

ÖZET

Amaç: Tiroid hormonları beyinde fizyolojik ve bilişsel işlevler için oldukça önemlidir. Tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu üretimi ile karakterize olan hipertiroidizmin bilişsel işlevlerde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, işitsel uyarılara reaksiyon zamanı ölçülerek hipertiroidi'nin bilişsel süreçten kaynaklanan motor yanıt üzerine etkisi araştırıldı.

Materyal ve Metot: Çalışma, yeni tanı konmuş hipertiroidi hastaları (n=20) ve sağlıklı kontrol grubu (n=20) üzerinde yürütüldü. Tepki süresi işitsel oddball paradigması ile değerlendirildi. Bu amaçla katılımcılara 160 ses uyarısı verildi (120 standart, 40 hedef). Katılımcılara ses uyarısını duyduklarında sağ ellerinin altındaki butona basmalarını istendi. Uyarının verilmesi ve butona basma süresi arasında geçen süre reaksiyon zamanı olarak hesaplandı.

Bulgular: Reaksiyon zamanı anlamlı şekilde hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre uzadı ($p \leq 0,001$).

Sonuç: Hipertiroidili hastalarının algılama süreleri uzamakta, dikkat ve konsantrasyonda anlamlı azalma olmuştur. Bu duruma bozulmuş motor fonksiyondan kaynaklanan uzamış reaksiyon zamanı neden olmuş olabilir.

Anahtar kelimeler: reaksiyon zamanı; Oddball paradigması; hipertiroidi; insan; biliş

Introduction

Thyroid hormones are critical regulatory molecules which are quite important for the mammal physiology with their functions such as the development of fetal and post-natal nervous system, the maintenance of adult brain functions, as well as the development and organ functions¹. In addition to memory, cognitive and motor functions; thyroid hormones are closely related with numerous pathophysiologic conditions such as subfertility, mood disorders, depression and dementia^{2,3}. Although there are numerous studies examining the effects of thyroid hormones on cognitive dysfunction and psychiatric symptoms, the primary processes underlying these disorder have not exactly been clarified yet^{4,5}. These primary processes probably appear as a complex result of the effects of thyroid dysfunction on the cellular metabolic processes and its primary and secondary effects on the neural networks⁶.

Hyperthyroidism is an illness diagnosed with clinically decreased amount of thyroid stimulating hormone (TSH) and/or increased serum triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) levels⁷. Low or high TSH concentrations (within the reference range) and low cognitive performance have been associated^{8,9}. Hyperthyroid causes increased resting energy consumption, loss of weight, decreased cholesterol levels, increased lipolysis, and development of hypermetabolic conditions characterized by gluconeogenesis^{10,11}. The studies have revealed that hyperthyroidism leads to cognitive dysfunctions, the development of bipolar disorders and changes in brain size^{12,13}. The studies have also indicated that excessive thyroxine causes the oxidative stress and damage on neurons¹⁴. Among the patients with Graves, which is a type of hyperthyroidism illness, cognitive disorders have been observed in the toxic phase of thyrotoxicosis, but no cognitive disorders have been found in the neuropsychological tests¹⁵. Wijsman et al., determined no correlation regarding cognitive dysfunction among the elderly patients having hypo or hyperthyroid with no clinical characteristics¹⁶.

In the studies, it was seen that the temporary profound hypothyroid was characterized by reversible depression and it caused fine motor performance, reaction time and process rate to decrease¹⁷. Therefore, the aim of this study was to measure the reaction time in hyperthyroid patients and to investigate on whether they caused dysfunction in cognitive and motor functions through oddball paradigm.

Material and Method

Patient Selection

The study was performed in the Electrophysiology Laboratory of the Department of Physiology, Faculty of Medicine in Erciyes University. Patients having hyperthyroid disease were randomly enrolled in the study protocol. Randomization was carried by enrolling patients consecutively as they were referred to the endocrinology clinic at Erciyes University Hospital. Age and sex matched volunteers were taken as controls. The control group was healthy volunteers without no clinical evidence of thyroid dysfunction. The study was conducted on 20 newly diagnosed hyperthyroid female and male patients with mean age of 39.6 ± 1.8 years and 20 healthy individuals as control group with mean age of 42.2 ± 2.0 years. The hyperthyroid patients were diagnosed with general history, clinical examination and serum levels of fT3, fT4 and TSH. The patients were belonged to

middle socioeconomic status. Intelligence was not evaluated in this study, but all participants had completed high school. They also had hyperthyroid symptoms. The average interval between the diagnosis and start of symptoms was about 6–12 months. The subjects were categorized into 2 groups: group I=healthy controls; group II=hyperthyroid patients. All participants of the study gave informed consent to participate in accordance with the Helsinki declaration. All experiments were performed according to the guidelines of the Erciyes University Ethics Committee (08/236). Subjects suffering from any hearing impairment, systemic disease or any history of drug abuse (nicotine, alcohol, opium etc.) and pregnant women were excluded from the study.

Determination of Reaction Time

The reaction time was evaluated in an auditory oddball paradigm. For that purpose, participants have been listened to 160 sound stimuli (120 standards, 40 targets). We asked them to press the button under their right hand when they heard the target sounds. The elapsed time between the presentation of the stimulus and the subsequent pressing button has been defined as reaction time.

Correct response times to target stimuli were calculated Standard (2000 Hz) and target (1500 Hz) auditory stimuli were presented binaurally over headphones to the subject with duration of 1000 msec. The target tone occurred regularly with a 0.20 probability. The rise and fall time of each tone was 5 msec¹⁸.

The obtained data was analyzed by using SPSS software (version 13.0). The data is expressed as mean \pm standard deviation (SD). The statistical analysis for the comparison between control group and hyperthyroid patients for the thyroid hormone were done using ANOVA and reaction time Mann Whitney U. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results

Presence of a neurological or psychiatric disorder (especially, the taking of neuropsychiatric medications), another metabolic and endocrine disorder, malignancy and pregnancy were determined as the exclusion criteria for all participants (especially, the taking of neuropsychiatric medications). No statistically significant difference was found on the comparison of groups based on age ($p > 0.05$). On the other hand, in the comparison of hormone values, serum sT3 and sT4 levels of hyperthyroid patients were found to be higher than the control group ($p = 0.001$). In patients with hyperthyroid and

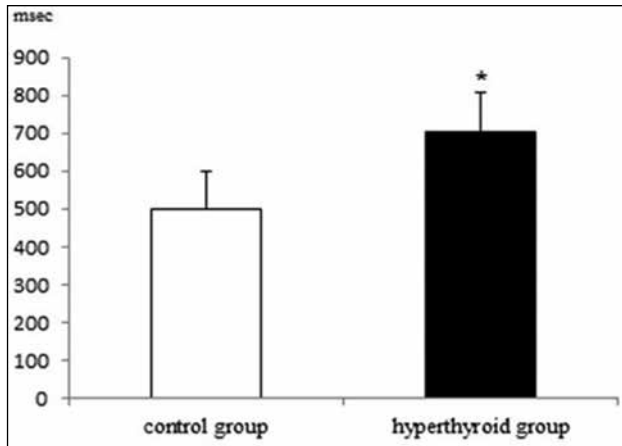


Figure 1. Comparison of reaction time determined by oddball paradigm between groups.

control groups, the hormone levels were respectively 4.38 ± 0.2 and 3.13 ± 0.07 ; ($F=14.79$) for sT_3 (pg/ml), and 16.49 ± 1.0 and 8.19 ± 0.21 ; ($F=43.75$) for sT_4 (pg/ml). The TSH ($\mu\text{u/ml}$) hormone was found as 0.05 ± 0.2 among the hyperthyroid group, and 2.6 ± 0.1 ($F=111.01$, $p=0.001$) in the control group. The normal levels of hormones were taken as: sT_3 : 2.5–3.9 pg/ml sT_4 : 6.1–11.2 pg/ml, and TSH: 0.35–5.5 $\mu\text{u/ml}$, while the reaction time determined by oddball paradigm in the present study was significantly ($z=-4.46$, $p \leq 0.001$) prolonged in the hyperthyroid group (704.06 ± 104.37) compared to the control group (500.27 ± 100.92) (Fig. 1).

Discussion

Thyroid hormone plays an important role in the cognitive disorders and it is obviously detected among mood disorders, neuropsychiatric disorders, and thyroid patients⁴. Additionally, cognitive functions are a complex processes with many determinants which are not only associated with the thyroid function¹⁹. In this study, we have examined the effect of hyperthyroidism on motor response that results from this cognitive process by measuring the reaction time to auditory stimuli.

Previous studies have revealed that the hyperthyroid patients display high anxiety and less weak executive functions⁷. In their studies Yuan et al., indicated that the untreated hyperthyroid patients had a significant lack of stimulation and executive function networks²⁰. Again, when hyperthyroid patients were compared with thyroid patients, it was found that there was a significant decrease in attention, concentration, verbal

memory and executive functions²¹. In these studies, the remarkable finding was that in addition to the other dysfunctions on the neural network functions, the decrease in the executive functions was a common feature among hyperthyroid patients. All these studies prove hyperthyroid patients have cognitive dysfunctions. However, Vogel et al., found that there was no difference between patients with hyperthyroid, who stated that they subjectively experienced a cognitive dysfunction, in terms of their neuropsychological test performances and then when the patients were evaluated again after a year of treatment, it was observed that the symptoms significantly disappeared¹⁵.

In another study, it was found that hyperthyroid formed for a short time with the administration of 250 μg T₄ for 8 weeks caused changes in the brain structures of cerebellum with motor-sensory function related to working memory in those with hyperthyroid²². This result can be a cause for the prolonged reaction time in hyperthyroid, which we obtained in the present study; on the other hand, Gottlicher et al., revealed that following an 8-week 250 μg T₄ administration, a significant increase took place in resting-state functional magnetic resonance (fMRI), especially in rostral temporal lobe; this result was interpreted as a possible increase in the connections between temporal lobe and cognitive control network²³. Although the connections between the temporal lobe and cognitive centers increased, the reason for the prolonged reaction time was considered to be a functional insufficiency among these increased connections. In a study conducted with patients with thyrotoxicosis showing no clinical symptom, it was determined that there was no change in the declarative and working memory, and motor learning was better²⁴. In this study, however, the patients with hypothyroid were administered with T₄ and thyrotoxicosis was formed. In addition to all this information, it is known that cerebral venous diseases, cerebral aneurism, and the development of subarachnoid hemorrhage have a relationship with thyroid disorders²⁵. Again, the studies indicated that myopathy and neuromuscular weakness were observed among those with hyperthyroid^{26,27}. It was considered that as a result of these holistic effects of thyroid hormones on the nervous system, there was a prolonged reaction time of those with hyperthyroid.

The previous study showed that there was a significant increase in audio-visual reaction time in hypothyroid as well as hyperthyroid patients and auditory reaction time decreased significantly after treatment²⁸. In

another study, either in hypothyroidism or in hyperthyroidism the reaction time was considerably prolonged²⁹. The findings from these studies support the findings of our hyperthyroid patients prolonged reaction time. In conclusion, thyroid hormone is essential for the normal functioning of auditory mechanisms. Consequently, hyperthyroid patients had prolonged perception time and a significant decrease on attention and concentration. They can result in prolonged reaction time despite lack of impaired motor functions.

Acknowledgements

This study was supported by TUBITAK (project number: 108S249)

References

- Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid Hormones, T3 and T4, in the Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;40(5):1–6.
- Lillevang-Johansen M, Petersen I, Christensen K, et al. Is previous hyperthyroidism associated with long-term cognitive dysfunction? A twin study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(2):290–295.
- Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42(4):131–5.
- Ritchie M, Yeap BB. Thyroid hormone: Influences on mood and cognition in adults. *Maturitas* 2015;81(2):266–75.
- Beydoun MA, Beydoun HA, Kitner-Triolo MH, et al. Thyroid hormones are associated with cognitive function: moderation by sex, race, and depressive symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3470–81.
- Kurian MA, Jungbluth H. Genetic disorders of thyroid metabolism and brain development. *Dev Med Child Neurol* 2014;56(7):627–34.
- Yuan L, Tian Y, Zhang F, et al. Decision-Making in Patients with Hyperthyroidism: A Neuropsychological Study. *PLoS One* 2015;10: e0129773.
- Wahlin A, Wahlin TB, Small BJ, et al. Influences of thyroid stimulating hormone on cognitive functioning in very old age. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998;53:234–239.
- Winkler A, Weimar C, Jockel KH, et al. Thyroid-Stimulating Hormone and Mild Cognitive Impairment: Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Alzheimers Dis* 2015;49(3):797–807.
- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358(24):2594–2605.
- Motomura K, Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. Implications for the clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998;27:1–23.
- Hu LY, Shen CC, Hu YW, et al. Hyperthyroidism and Risk for Bipolar Disorders: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One* 2013;8(8): e73057.
- Oatridge A, Barnard ML, Puri BK, et al. Changes in brain size with treatment in patients with hyper- or hypothyroidism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(9):1539–1544.
- Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, et al. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinol* 2008;33(7):1013–1022.
- Vogel A, Elberling TV, Hørding M, et al. Affective symptoms and cognitive functions in the acute phase of Graves' thyrotoxicosis. *Psychoneuroendocrinol* 2007;32(1):36–43.
- Wijsman LW, de Craen AJ, Trompet S, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Cognitive Decline in Old Age. *PLoS One* 2013;8(3): e59199.
- Smith CD, Grondin R, LeMaster W, et al. Thyroid Reversible cognitive, motor, and driving impairments in severe hypothyroidism. *Thyroid* 2015;25(1):28–36.
- Ascioglu M, Dolu N, Golgeli A, et al. Effects of cigarette smoking on cognitive processing. *Int J Neurosci* 2004;114(3):381–90.
- Moncayo R, Ortner K. Multifactorial determinants of cognition - Thyroid function is not the only one. *BBA Clin* 2015;3:289–98.
- Yuan L, Tian Y, Zhang F, et al. Impairment of attention networks in patients with untreated hyperthyroidism. *Neurosci Lett* 2014;574:26–30.
- Yudiarto FL, Muliadi L, Moeljanto D, et al. Neuropsychological findings in hyperthyroid patients. *Acta Med Indones* 2006;38(1):6–10.
- Gobel A, Heldmann M, Gottlich M, et al. Effect of Experimental Thyrotoxicosis on Brain Gray Matter: A Voxel-Based Morphometry Study. *Eur Thyroid J* 2015;1:113–8.
- Gottlich M, Heldmann M, Gobel A, et al. Experimentally induced thyrotoxicosis leads to increased connectivity in temporal lobe structures: a resting state fMRI study. *Psychoneuroendocrinol* 2015;56:100–9.
- Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, et al. Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1730–6.
- Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, et al. Thyroid Diseases and Cerebrovascular Diseases. *Stroke* 2005;36(10):2302–2310.
- Yin J, Zhu J, Huang D, et al. Unilateral symptomatic intracranial arterial stenosis and myopathy in an adolescent with Graves disease: a case report of an high-resolution magnetic resonance imaging study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24(1): e49–52.
- Munir A. Thyrotoxic periodic paralysis: an endocrine cause of paraparesis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014;2:99–100.
- Shah SH, Nahar PS. Reaction time in hypothyroid and hyperthyroid patients before and after drug treatment. *IOSR J Pharmacy* 2012;2(2):218–221.
- Jonderko G, Straszeka J, Marcisz C, et al. Influence of treating hypothyroidism and hyperthyroidism upon psychical reaction time. *Pol Arch Med Wewn* 1992;88(5):295–301.



The Common Cause of Visual Impairment and Blindness Among an Elderly Population in the Province of Kars

Kars Şehrindeki Yaşlı Nüfusta Görme Bozukluğu ve Körlüğün Yaygın Nedenleri

Yaran Koban¹, Mustafa Koç², Halil Hüseyin Çağatay³

¹Department of Ophthalmology, Kafkas University Faculty of Medicine, Kars; ²Department of Ophthalmology, Ankara Ulucanlar Eye Training and Research Hospital, Ankara; ³Karşıyaka Eye Hospital, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Aim: To describe the common causes of visual impairment and blindness in an elderly population in the province of Kars.

Material and Method: The study design was cross-sectional and observational. A total of 1820 women and men were successfully enumerated and recruited for the study. All selected subjects were interviewed and underwent detailed ophthalmic examinations. Visual impairment was defined as best corrected visual acuity (BCVA) worse than 20/40 and better than 20/200. Blindness was defined as a BCVA of 20/200 or worse in the better eye.

Results: The most frequent ophthalmologic disabilities were cataract (40.44%) and age-related macular degeneration (AMD) (17.75%). We identified 291 subjects (173 women, 118 men) who were visually impaired in at least one eye with mean age of 77.22±6.17 and 381 subjects (174 women, 207 men) who were blind in at least one eye. In descending order, the causes of bilateral and unilateral blindness in geriatric patients were AMD and cataract.

Conclusion: This study may help to determine possible precautions by identifying the common causes of visual impairment and blindness in the elderly population in the northeast Anatolia region, specifically Kars.

Key words: cataract; prevalence; age-related macular degeneration

ÖZET

Amaç: Kars şehrindeki yaşlı nüfusta görme bozukluğu ve körlüğün yaygın nedenlerini tanımlamak.

Materyal ve Metot: Bu kesitsel ve gözlemsel çalışmaya toplam 1820 kadın ve erkek dahil edildi. Seçilen tüm gönüllüler ile görüşüldü ve detaylı oftalmik muayeneleri yapıldı. Görme bozukluğu, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 20/40'tan daha kötü ve 20/200'den daha iyi olarak tanımlandı. Körlük, EİDGK 20/200 veya daha kötü olarak tanımlandı.

Bulgular: En sık görülen oftalmolojik özürülülük katarakt (%40,44) ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) (%17,75) idi. Yaş ortalaması 77,22±6,17 olan, en az bir gözünde görme bozukluğu bulunan

291 olgu (173 kadın, 118 erkek) ile yaş ortalaması 78,45±5,98 olan, en az bir gözünde körlük bulunan 381 olgu (174 kadın, 207 erkek) tespit edildi. Azalan sıra ile geriatrik hastalarda bilateral ve tek taraflı körlük nedenleri YBMD ve katarakt idi.

Sonuç: Bu çalışma, Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nde, özellikle Kars'da, yaşlı nüfusta görme bozukluğu ve körlüğün yaygın nedenlerini belirleyerek olası önlemlerin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: katarakt; prevalans; yaşa bağlı makula dejenerasyonu

Introduction

Currently the life expectancy in many countries is increasing. According to population projection studies, in 2050 the proportion of the population above the age of 65 will be 16.1%, with the population above the age of 80 expected to reach 4.2%¹. Similarly, in Turkey the proportion of the geriatric population is rapidly increasing. According to 2008 data from the Turkish Demographic Health Survey, the proportion of the population above 65 years is 7.2% with mean life expectancy of 74.3 years². Together with increasing age, the rates of visual impairment and blindness are increasing³. The most important cause of visual impairment in the elderly population is cataract, with the most important cause of blindness age-related macular degeneration (AMD)^{4,5}. Thus, knowing the epidemiologic properties of these two diseases is important in terms of increasing the quality of life of the geriatric population, avoiding preventable blindness and for appropriate planning of treatment and rehabilitation services.

The aim of this study is to assess the epidemiologic properties of cataracts and AMD in the population above 65 years of age in the northeast Anatolia region in Turkey.

Yaran Koban, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı 36000 Kars 36000 Kars - Türkiye, Tel. 0507 707 81 80
Email: yarankoban@yahoo.com.au
Geliş Tarihi: 16.11.2016 • Kabul Tarihi: 20.03.2018

Material and Method

This cross-sectional study was carried out between January 2014 and August 2015 among individuals aged 65 years and older who were living in Kars province. Kars is a province located in north east Turkey (43.05° E and 40.36° N), at altitude of 1768 meters, and has a cold climate. The total number of people aged 65 years and older in the rural area of Kars was 3115 according to the 2013 census^{2,3}. Using the Epi-info Statcalc package 2000, the required sample size was calculated to be 168 for a 95% cluster interval, 50% observation frequency, and 10% deviation (sample error) with 20% backup.

The participant's addresses were obtained from their family physicians. We invited 2000 individuals to participate and enrolled 1820 participants over a 19-month period. The 1820 subjects comprised of 950 (52.2%) females and 870 (47.8%) males. The study adhered to the Helsinki Declaration. Ethics approval was obtained from the Ethics Committee of Kafkas University Faculty of Medicine.

The patients' demographic data, detailed ocular and systemic histories were recorded. The eye examinations were conducted according to a standardized protocol that included visual acuity measurement with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) charts and recorded in each eye separately with best corrected visual acuity (BCVA), noncontact tonometry (iCare, Tiolat Oy, Helsinki, Finland), slit-lamp biomicroscopy, and fourier-domain RTVue optical coherence tomography (Optovue, Inc. Fremont, CA, USA). Fundus photography was undertaken with a fundus camera (Topcon, TRC 50IX, Japan) in a darkened room. Digital images of fundus photographs were uploaded and analyzed with an IMAGeNet digital imaging system. Lens opacities were graded by slit lamp biomicroscopy according to the Lens Opacities Classification System III (LOCS III)⁶. Patients with pseudophakia and aphakia were excluded when evaluating cataract rates. Grading of AMD was based on a modified version of Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System (WARMGS)⁷. Features of AMD were classified into five mutually exclusive grades: grade 0, no pathological changes; grade 1, only soft distinct drusen ($\geq 63 \mu\text{m}$) or pigmentary irregularities only; grade 2, soft indistinct ($\geq 125 \mu\text{m}$) or only reticular drusen or soft distinct drusen ($\geq 63 \mu\text{m}$) with pigmentary irregularities; grade 3, soft indistinct ($\geq 125 \mu\text{m}$) or reticular drusen with pigmentary

irregularities; and grade 4, either choroidal neovascularization (CNV; presence of any of the following: serous or hemorrhagic retinal or RPE detachment, sub-retinal neovascular membrane, and periretinal fibrous scar) or geographic atrophy (GA; well-demarcated area of retinal pigment atrophy with visible choroidal vessels). Early AMD was defined as grades 1 to 3 and late AMD as grade 4⁽⁷⁾. When both eyes of participant had lesions with different severity, AMD was defined according to the worse eye.

Visual impairment was defined as BCVA worse than 20/40 and better than 20/200. Blindness was defined as a BCVA of 20/200 or worse in the better eye⁴.

The data were evaluated using the SPSS (version 10.0) computer program. Pearson chi-square tests were performed to test for an association between demographic variables (age and gender). For prevalence estimates, the 95% confidence intervals are provided. A P value of 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

There were 1820 subjects randomly recruited and comprising 870 (47.80%) males and 950 (52.20%) females with a male to female ratio of 1/1.1. The age interval for males was 66–86 years with mean age of 74.54 ± 6.64 , while the age interval for females 65–87 years with mean age of 75.71 ± 5.54 (Table 1). The most frequent ophthalmologic disabilities were cataracts (40.44%) and AMD (17.75%). The other age-related ophthalmologic diseases causing visual impairment in the geriatric population are shown in Table 2. We identified 291 subjects (173 women, 118 men) who were visually impaired in at least one eye and their mean age was 77.22 ± 6.17 . We identified 381 subjects who were blind (174 women, 207 men) in at least one eye and their mean age was 78.45 ± 5.98 . In descending order, the causes of bilateral low vision were cataracts and AMD; the causes of low vision in a single eye were cataracts and AMD; the causes of bilateral blindness in geriatric patients were AMD and cataract; and the causes of unilateral blindness were AMD and cataract.

How many patients are visually impaired or blind due to cataract?

When pseudoaphakia and aphakia patients were removed, 736 (40.44%, 95% CI 37.18–43.71) of the remaining 827 subjects had cataract in at least one eye. Of patients with cataracts, 390 were female (53.80%) and 340 were male (46.20%). The sexual predilection

of cataract towards females was seen only in the group aged 75 years and above. The distribution of cataract types is shown in Table 3.

Disease was due to cataract for 30.95% of patients with unilateral visual impairment, for 27.11% of patients with bilateral visual impairment, for 22% of patients with bilateral blindness and 8.51% of patients with bilateral blindness (Table 4).

How many patients are visually impaired or blind due to AMD?

AMD was identified in 323 patients (17.75%). These patients included 180 females (55.73%) and 143 males (44.27%) with no significant difference in AMD identified according to gender ($p=0.14$). Of female patients with AMD, 164 (91.11%) had early AMD, while 16 (8.89%) had late-type AMD. Significantly early-type AMD was higher ($p=0.001$). For male patients with AMD, 110 (76.92%) had early AMD and 33 (23.08%) had late-type AMD. Significantly early-type AMD was higher ($p=0.003$). In males late-type AMD was significantly higher as a proportion of all AMD compared to females ($p=0.002$).

Disease was caused by AMD for 35.71% of unilateral visual impairment patients, 20.34% of bilateral visual impairment patients, 28% of unilateral blindness patients and 17.02% of bilateral blindness patients (Table 4).

How many patients have both cataract and AMD?

In 271 patients (17.75%) both cataract and AMD were identified. Of these patients 180 were female (55.73%) and 143 were male (44.27%) with no significant difference according to sex identified for AMD ($p=0.14$).

Discussion

It is thought that the proportion of the geriatric population (65 years and older) in the whole population will increase with time. This rate of increase will be more dramatic in developed societies⁸. As a result, the need for treatment of eye diseases and low-vision rehabilitation will increase. Societal-based studies including a large number of patients are very important to plan health services to meet these needs. The aim of our study was to identify the most common causes of visual impairment and blindness in the geriatric population in Kars in Turkey for appropriate health services planning. Previous studies in different countries have found that nearly 85% of patients with visual impairment are above the age of 65, so this age group was evaluated in

our study^{4,8}. There was a higher rate of females in our study group compared to males. This difference between the sexes increases with age. The reason for this is most likely the higher life expectancy for women (in Turkey male life expectancy is 71.8 years, female is 76.8 years)².

In many societies, the most common cause of reversible loss of vision in the elderly population is senile cataract, which may be successfully treated with modern surgical techniques⁹. In the same population the most common cause of irreversible blindness is AMD with blindness rates reduced by applications of anti-vascular endothelial growth factor^{10,11}. Similar studies in our group found the most common cause of visual impairment was cataract (30.69%), with the most common cause of blindness AMD (20.83%). However, it is difficult to compare our results to previous studies for many reasons. Firstly the patient groups in the studies live in different geographical areas, with different living conditions and nutritional habits and have different rates of systemic diseases. Both cataract and AMD are closely related to these factors mentioned above. For example, these diseases are more common among those who are undernourished, live close to the equator and have systemic disease like diabetes mellitus¹²⁻¹⁵. Another difficulty of comparing studies is that clinicians who diagnose and those who classify the diseases are different within studies and between studies.

In the Danish population, an industrialized society, 39.7% of visual impairment in the elderly age group is related to cataract while 42.8% of blindness is related to AMD. However, this study was completed in the year 2000 when anti-VEGF applications were not common. This study did not include 17% of the patient group who had undergone cataract surgery and there was no difference identified for cataract patients in terms of sex⁴. In our study, patients who had undergone cataract surgery were excluded only when evaluating cataract rates. Again a study in the rural region of Denmark from 2010–2013 found 26.7% of visual impairment was related to cataract while 46.7% of blindness was related to AMD. Though anti-VEGF treatment was more common in this period, the rates of blindness linked to AMD did not reduce. However, these two studies in Denmark were completed on different populations¹⁶. A study in Iran found the major visual impairment cause was cataract (41.5%) while the major blindness cause was diabetic retinopathy. AMD was the 3rd cause of blindness (13.8%). This

Table 1. Distribution of elderly by gender and selected characteristics

Characteristic	Women, n (%)	Men, n (%)	Total, n (%)
Age			
65–74	410 (22.53)	430 (23.63)	840 (46.15)
75+	540 (29.67)	440 (24.18)	980 (53.85)
Diabetes			
Yes	146 (15.37)	234 (26.95)	380 (20.88)
No	804 (84.63)	616 (70.80)	1420 (78.02)
Hypertension			
Yes	310 (32.63)	460 (52.88)	770 (42.31)
No	640 (67.37)	410 (47.13)	1050 (57.69)
Total	950 (52.20)	870 (47.80)	1820 (100.00)

Table 2. Age-related ophthalmologic diseases causing visual impairment in the geriatric population

Age Group (y)	Women, n (%)	Men, n (%)	Total, n (%)
Cataract	396 (41.68)	340 (39.08)	736 (40.44)
AMD	180 (18.95)	143 (16.44)	323 (17.75)
Early	164 (17.3)	110 (12.6)	274 (15.05)
Late	16 (1.7)	33 (3.8)	49 (2.69)
Glaucoma	48 (5.52)	61 (6.42)	109 (6)
RVOD	40 (4.21)	64 (6.74)	104 (5.71)
BRVO	37 (3.9)	50 (5.8)	87 (4.78)
CRVO	2 (0.2)	11 (1.3)	13 (0.71)
BRAO	1 (0.1)	3 (0.34)	4 (0.22)
CRAO	0	0	0
DRP	35 (3.68)	61 (7.01)	96 (5.26)
NPDR	32 (3.37)	53 (6.09)	85 (4.67)
PDR	4 (0.42)	7 (0.8)	11 (0.6)

AMD: Age-related macular disease; RVOD: Retinal vein occlusion disease; BRVO: Branch retinal vein occlusion; CRVO: Central retinal vein occlusion; BRAO: Branch retinal artery occlusion; CRAO: Central retinal artery occlusion; DRP: Diabetic retinopathy; NPDR: Non-proliferative diabetic retinopathy; PDR: Proliferative diabetic retinopathy

Table 3. Prevalance of the different type cataract in older adults

Age Group (y)	Women, n (%)	Men, n (%)	Total, n (%)
Nuclear Cataract	239 (60.35)	211 (62.06)	450 (61.14)
65–74	197 (49.75)	177 (52.06)	374 (50.82)
75+	42 (10.61)	34 (10.00)	76 (10.33)
Cortical Cataract	94 (23.73)	58 (17.06)	152 (20.65)
65–74	61 (15.40)	39 (11.47)	100 (13.59)
75+	33 (8.33)*	19 (5.58)	52 (7.07)
Posterior Subcapsular Cataract	63 (15.91)	71 (20.88)	136 (18.48)
65–74	44 (11.11)	46 (13.53)	90 (12.23)
75+	19 (4.80)	25 (7.35)	46 (6.25)
Total Cataract	396 (100.00)	340 (100.00)	736 (100.00)
65–74	302 (76.26)	262 (77.06)	564 (76.63)
75+	94 (23.74)*	78 (22.94)	172 (23.37)

Table 4. Prevalence of visual impairment and blindness in patients with cataract and age-related macular degeneration

n (%)	Low vision in at least one eye	Low vision in both eyes	Blindness in at least one eye	Blindness in both eyes
Cataract	15 (35.71%)	16 (27.11%)	11 (22%)	8 (8.51%)
AMD	13 (30.95%)	12 (20.34)	14 (28%)	16 (17.02%)

AMD: Age-related macular disease

study found that vision problems were more common in women and in rural areas¹⁷. An epidemiology study from Malawi identified cataract as the most common cause of both visual impairment and blindness¹⁸. The reason for this may be the limited access to health services preventing patients from having surgery in the early period. In our study the most common cause of visual impairment in the elderly population in northeast Anatolia was cataract, followed by AMD, glaucoma, retinal vascular obstructive diseases and diabetic retinopathy. The most common cause of blindness was AMD followed by retinal vascular obstructive diseases, diabetic retinopathy, glaucoma and cataract.

Prevalence and sex-distribution studies of cataract have found differences. The most significant risk factor is aging and as women have longer average life expectancy, women are observed more in the geriatric population¹⁹. Prevalence studies in developed western societies have reported lens opacity of 24–27% in women above 65 years and 14–20% in men above 65 years^{20–22}. However, this rate may increase to 76% in less developed societies²³. In our study, overall 59.56% (95% CI 57.44–61.64) of subjects had cataract surgery in both eyes. After excluding subjects with bilateral cataract surgery, the prevalence of cataract in at least one eye was 40.44% (95% CI 38.18–42.03) among all subjects. Among them, the prevalence of different types of cataract was 61.14% for nuclear cataract, 20.65% for cortical cataract, and 18.48% for posterior subcapsular cataract (Table 3). These results support previous studies^{24,25}. Patients aged 65–74 years were defined as younger elderly and those aged ≥ 75 years as older elderly. The sexual predilection of cataract towards females was seen only in age group of 75 years and above.

The prevalence of AMD shows severe difference between studies, similar to cataract. As the most important risk factor is age, the prevalence increases with age¹¹. Apart from this, as mentioned before prevalence varies with nutritional habits, systemic diseases, ethnicity and geographical location²⁶. In the population above 50 years of age, the early AMD prevalence is 9.5% in China with late AMD rate of 1%; in India the early AMD prevalence in rural regions is 20.91% and late AMD is 2.26%, while in urban areas these rates are 16.4% and 2.32%, respectively^{27,28}. Another study in Poland reported the early AMD rate was 3.25% while the late AMD rate was 1.08%²⁹. Our results showed that the total prevalence of AMD among older adults in Northeast Anatolia was 17.75% (95%

CI 15.17–19.54). This included 15.05% of subjects with early AMD and 2.69% subjects with late AMD. This high rate may be linked to the people of northeast Anatolia having a diet different to the Mediterranean diet, lower socioeconomic development levels and the high rate of cigarette use in the region.

The major limitation of this study is that patients with pseudophakia and aphakia were excluded when evaluating cataract rates. This may affect the results and change the prevalence of different types of cataract.

The results of this study provide insight into the pattern of eye problems among elderly people in northeast Turkey. Due to diseases in the geriatric population being preventable and controllable, it is important to increase societal knowledge and awareness. This study provides a summary of the prevalence of clinically relevant age-related eye diseases among older adults in Turkey for the second time. Olcaysü et al. evaluated the causes of blindness and low vision according to ages of patients and, similar to our study, found the most common ophthalmologic disabilities were cataract (32.6%), AMD (24.1%) and glaucoma (10%)³⁰.

Further investigation is needed to identify the causes of variations in the prevalence rates and the relationships between incidence and risk factors.

References

1. World Health Organization. World Health Statistics 2009. Geneva, Switzerland: World Press; 2009:10–12.
2. Turkey census 2007. The Turkish demographic health survey, <http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul>.
3. Wang JJ, Foran S, Mitchell P. Age-specific prevalence and causes of bilateral and unilateral visual impairment in older Australians: the Blue Mountains eye study. *Clin Exp Ophthalmol* 2000;28(4):268–73.
4. Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City eye study. *Ophthalmol* 2004;111(1):53–61.
5. Nowak MS, Smigielski J. The prevalence of age-related eye diseases and cataract surgery among older adults in the city of Lodz, Poland. *J Ophthalmol* 2015;2015:605814.
6. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The lens opacity classification system III. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):831–6.
7. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmol* 1991;98(7):1128–34.

8. Foran S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Projected number of Australians with visual impairment in 2000 and 2030. *Clin Exp Ophthalmol* 2000;28(3):143–5.
9. Alio JL, Abdelghany AA, Fernandez-Buenaga R. Enhancements after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(1):50–5.
10. Lindsley K, Li T, Ssemanda E, Virgili G, Dickersin K. Interventions for age-related macular degeneration: are practice guidelines based on systematic reviews? *Ophthalmology* 2016;123(4):884–97.
11. Wolfram C, Pfeiffer N. Blindness and low vision in Germany 1993–2009. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19(1):3–7.
12. Khairallah M, Kahloun R, Bourne R, Limburg H, Flaxman SR, Jonas JB, et al. Number of people blind or visually impaired by cataract worldwide and in world regions, 1990 to 2010. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6762–9.
13. Joachim ND, Mitchell P, Kifley A, Wang JJ. Incidence, progression, and associated risk factors of medium drusen in age-related macular degeneration: findings from the 15-year follow-up of an Australian cohort. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(6):698–705.
14. Li L, Wan XH, Zhao GH. Meta-analysis of the risk of cataract in type 2 diabetes. *BMC Ophthalmol* 2014(1):14:94.
15. Theodoropoulou S, Samoli E, Theodossiadis PG, Papatthanassiou M, Lagiou A, Lagiou P, et al. Diet and cataract: a case-control study. *Int Ophthalmol* 2014;34(1):59–68.
16. Høeg TB, Ellervik C, Buch H, La Cour M, Klemp K, Kvetny J, et al. Danish rural eye study: epidemiology of adult visual impairment. *Ophthalmic Epidemiol* 2016;23(1):53–62.
17. Katibeh M, Pakravan M, Yaseri M, Pakbin M, Soleimanizad R. Prevalence and causes of visual impairment and blindness in central Iran; the Yazd eye study. *J Ophthalmic Vis Res* 2015;10(3):279–85.
18. Kalua K, L, ndfield R, Mtupanyama M, Mtumodzi D, Msiska V. Findings from a rapid assessment of avoidable blindness (RAAB) in southern Malawi. *PLoS One* 2011;6(4): e19226.
19. Stevens GA, White RA, Flaxman SR, Price H, Jonas JB, Keeffe J, et al. Global prevalence of vision impairment and blindness; magnitude and temporal trends, 1990–2010. *Ophthalmol* 2013;120(12):2377–84.
20. Klein BE, Klein R, Linton KL. Prevalence of age-related lens opacities in a population: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmol* 1992;99(4):546–52.
21. Lundstrom M, Stenevi U, Thorburn W. The Swedish National Cataract Register: a 9-year review. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(3):248–57.
22. Mitchell P, Cumming RG, Attebo K, Panchapakesan J. Prevalence of cataract in Australia: the Blue Mountains eye study. *Ophthalmol* 1997;104(4):581–8.
23. Sharma M, Kumar D, Mangat C, Bhatia V. An epidemiological study of correlates of cataract among elderly population aged over 65 years in UT, Chandigarh. *J Geriatr Gerontol* 2009;4(2):1–5.
24. Congdon N, West SK, Buhmann RR, Kouzis A, Muñoz B, Mkocho H. Prevalence of the different types of age-related cataract in an African population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(11):2478–82.
25. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman L, Schachat A. Prevalence of lens opacities in the Barbados eye study. *Arch Ophthalmol* 1997;115(1):105–111.
26. Chen X, Rong SS, Xu Q, Tang FY, Liu Y, Gu H, et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9): e108196.
27. Ye H, Zhang Q, Liu X, Cai X, Yu W, Yu S, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in an elderly urban chinese population in China: the Jiangning eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6374–80.
28. Raman R, Pal SS, Ganesan S, Gella L, Vaitheeswaran K, Sharma T. The prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in rural-urban India, Sankara Nethralaya rural-urban age-related macular degeneration study, report no 1. *Eye* 2016;30(5):688–97.
29. Nowak MS, Smigielski J. The prevalence of age-related eye diseases and cataract surgery among older adults in the city of Lodz, Poland. *J Ophthalmol* 2015;2015:605814.
30. Olcaysü OO, Kıvanç SA, Altun A, Cincici E, Altinkaynak H, Ceylan E. Causes of disability, low vision and blindness in old age. *Turk J Geriatr* 2014;17(1):44–9.



The Relationship Between Coronary Collateral Circulation and In-hospital Mortality in Patients with First Acute Anterior STEMI

İlk Akut Öndüvar ST Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü Geçiren Hastalarda Koroner Kollateral Dolaşım ile Hastane İçi Ölüm Arasındaki İlişki

Bernas Altıntaş¹, Barış Yaylak²

¹Diyarbakır Gazi Yaşargil Education and Research Hospital, Department of Cardiology, Diyarbakır; ²Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiology, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of the present study is to investigate the prognostic value of Coronary Collateral Circulation (CCC) in patients with the first acute anterior wall ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention w (p-PCI).

Material and Method: A total of 220 Patients with first acute Anterior STEMI within first 6th hours undergoing p-PCI were divided into 2 groups with respect to absence of CCC and presence of CCC. Coronary collateral flow to the infarct related artery (IRA) was graded on baseline angiograms with the use of qualitative classification by Rentrop.

Results: A total of 220 patients mean age was of 61.4±12.3 years with first acute Anterior STEMI undergoing p-PCI were included the study. 34% of patients had CCC. The present study consisted of 64 female (29%) and 156 male (71%) patients. There were no statistically significant differences in respect to demographic characteristics, risk factors of coronary artery disease, LVEF, KILLIP classes, time from symptoms onset to PCI, door to balloon time, preprocedural and postprocedural angiographic characteristics and clinical outcomes which included cardiogenic shock on admission, cardiogenic shock in-hospital, fatal ventricular arrhythmias, complet AV block, mechanical complications and in-hospital mortality between the groups. In a stepwise backward multivariable logistic regression model, the independent prognostic indicators for in-hospital mortality were age (odds ratio [OR] 1.08, 95% CI 1.07 to 1.26, p=0.03), Time from symptoms onset to PCI (odds ratio [OR] 1.6, 95% CI 1.06 to 2.59, p=0.04) and unsuccessful p-PCI (odds ratio [OR] 3.3, 95% CI 1.04 to 10.9, p=0.04).

Conclusion: Presence of CCC was not associated with in-hospital mortality in patients presenting with first acute Anterior STEMI undergoing p-PCI within first 6th hours.

Key words: acute anterior STEMI; coronary collateral circulation; in-hospital mortality

ÖZET

Amaç: Çalışmada ilk akut öndüvar ST Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü (STEMI) geçirip Primer Perkütan Koroner Girişim (p-PKG) uygulanmış hastalarda Koroner Kollateral Dolaşımın (KKD) prognostik değerinin araştırılmasını amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: İlk akut öndüvar STEMI geçiren, ilk 6 saat içinde p-PKG uygulanan toplam 220 hasta KKD varlığı ve yokluğuna göre 2 gruba ayrıldı. Başlangıç anjiogramlarında, enfarktten sorumlu artere doğru oluşan koroner kollateral kan akımı Rentrop kalitatif sınıflama yöntemi kullanılarak derecelendirildi.

Bulgular: İlk akut öndüvar STEMI geçiren p-PKG uygulanan ortalama yaşları 61,4±12,3 olan toplam 220 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların %34'ünde KKD mevcuttu. Çalışmamıza alınan hastaların 64'ü (%29) kadın 156'sı (%71) erkekler oluşturmaktaydı. Gruplar arasında demografik özellikler, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, KILLIP sınıfları, koroner arter hastalığı risk faktörleri, semptomların başlangıcından p-PCI yapılincaya kadar geçen süre, balon-kapı süresi, periprocedürel ve postprocedürel anjiyografik özellikler ile başvuru anında Kardiyojenik Şok, Hastane içi Kardiyojenik Şok, Ölümcül Ventriküler Aritmiler, Komplet AV blok, Mekanik Komplikasyonlar ve Hastane içi Ölümü içeren klinik sonlanımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi. Çoklu değişkenli logistik regresyon analizinde yaş ([OR] 1,08, 95 %CI 1,07 to 1,26, p=0,03), Semptomların başlangıcından p-PKG yapılincaya kadar geçen süre ([OR] 1,6, 95 %CI 1,06 to 2,59, p=0,04), başarısız p-PKG ([OR] 3,3, 95 %CI 1,04 to 10,9, p=0,04) hastane-içi ölüm için bağımsız tahmin ettiriciler olarak olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmada ilk akut öndüvar STEMI geçiren, ilk 6 saat içinde p-PKG uygulanan hastalarda KKD ile hastane-içi ölüm arasında ilişki tespit edilememiştir.

Anahtar kelimeler: akut öndüvar STEMI; koroner kollateral dolaşım; hastane içi ölüm

Bernas Altıntaş, Peyas Mahallesi Selahaddin Eyyubi Bulvarı 229. Sokak Hamzaoğulları Sitesi B/20 Kayapınar/Diyarbakır 21070 Diyarbakır - Türkiye, Tel. 0533 025 50 45 Email. drbernasemre@yahoo.com

Geliş Tarihi: 25.07.2017 • Kabul Tarihi: 21.12.2017

Introduction

Coronary Collateral Circulation (CCC) is an alternative source of blood supply for myocardium. Theoretically CCC is assumed to play an important role for keeping viability of jeopardized myocardium in critical stenosis of related epicardial coronary arteries. Protective effect of CCC on myocardium have been shown in several animal and human angiographic experimental studies¹⁻³. Also presence of well developed CCC and its impact on jeopardized myocardium and clinical outcomes were investigated especially in studies on chronic stable coronary artery disease with total occlusion (CTO) of coronary artery⁴⁻⁷.

Despite advances in medical and interventional therapies, acute myocardial infarction (AMI) is still a significant cause of mortality and morbidity. Percutaneous coronary intervention (PCI) has proven to be the best therapeutic option in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Anterior STEMI are still associated with an increased mortality compared to other forms and locations of myocardial infarction⁸. Thus, various clinical and angiographic parameters have been searched to predict clinical outcomes among patients with anterior STEMI in the era of PCI. CCC can be one of those parameters.

Aim of this study was evaluate the preintervention angiographic evidence of CCC and in-hospital outcomes in patients with anterior STEMI who were undergone PCI.

Material and Method

Patients with first acute anterior STEMI undergoing primary PCI (p-PCI) were enrolled in this prospective study between February 2012 and June 2015. Inclusion criteria were as follows: onset of symptoms <6 hours before p-PCI; ST-segment elevation >0.2 mV in 2 contiguous precordial V1, V2 leads and >0.1 mV in precordial V3-V6 leads with the left anterior descending artery (LAD) occlusion (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade 0–1) as the infarct-related artery at baseline coronary angiography.

Left and right coronary angiograms were obtained before the attempted angioplasty with sufficient quality to assess the presence of collateral circulation via the filling of LAD and side branches by. Exclusion criteria were prior anterior MI, venous graft-related infarcts, non-gradable collateral flow due to technical reasons, concurrent pericardial disease, chronic pulmonary

disease, pulmonary hypertension, valvular heart disease (moderate to severe insufficiency and/or stenosis), acute pulmonary embolism, history of cardiac arrest before admission, renal failure (serum creatinin level >1.5 mg/dl on admission). Informed consent of each subject and approval of the Local Ethics Committee were obtained.

Coronary Angiography

Coronary angiography (CAG) was performed within 90 minutes of hospital admission. All patients received dual antiplatelet therapy with aspirin (300 mg) and clopidogrel (600 mg) or ticagrelor (180 mg) loading dose before CAG. Preprocedural anticoagulation consisted of intravenous unfractionated heparin (70 IU/kg) in all cases. Primary PCI with stent implantation was performed according to current guidelines⁹. The purpose of the p-PCI procedure was to obtain a residual stenosis of <20% in the infarct-related artery (IRA) by visual evaluation. An optimal angiographic result was defined as presence TIMI grade 3 flow in the LAD following p-PCI. An unsuccessful procedure was defined as a procedure resulting in TIMI grade 0–1 or 2 flow¹⁰. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (i. e. tirofiban) was left to the discretion of the attending physician. Complete ST-segment resolution was defined as a reduction of >70% in the summed 12-lead extent of ST-segment elevation from baseline to the post-procedural electrocardiogram, which was recorded at 90th minute after the first balloon inflation.

Coronary Collateral Circulation

Coronary collateral flow to the infarct-related artery was graded on baseline angiograms with the use of a 4-degree qualitative classification by Rentrop and Cohen²: 0 - no collateral vessels; 1 - filling of side branches of infarct related artery (IRA) via collateral channels without visualization of the epicardial segment; 2 - partial filling of the epicardial segment of IRA via collateral channels; 3 - complete filling of the epicardial segment of IRA via collateral channels. Two experienced cardiologists assessed the coronary angiograms in a blinded fashion and reached a consensus regarding the TIMI flow grade, the collateral flow grade and myocardial blush grade. Patients were divided into 2 groups based on level of CCC as follows: absence of coronary collateral flow (Rentrop 0) and presence of coronary collateral flow (Rentrop 1, 2, 3) Angiographic myocardial blush was graded in a core

laboratory according to the method described by van't Hof¹: 0, no contrast density or persistent staining; 1, minimal contrast density; 2, moderate contrast density, but less than that obtained during angiography of a non-IRA; or 3, normal contrast density, comparable to that obtained during angiography of a non-IRA.

Echocardiography

Following successful recanalization of LAD, a significant improvement of the LV function can be observed echocardiographically approximately 3–5 hours after the intervention. Therefore, standard two-dimensional echocardiography with a digital ultrasonic device system (iE33; Philips, Netherlands) was performed for each patient in left lateral decubitus position 5 hours after p-PCI. At least 5 consecutive beats were recorded, and the average of values was used for statistical analyses. All recordings were made using a sweep speed of 100 mm/s, with an electrocardiogram (lead II). Echocardiographic evaluation of the LV function was completed by the assessment of systolic and diastolic diameters, systolic and diastolic volume. Modified Simpson's method was used to assess the left ventricular ejection fraction (LVEF).

In-hospital clinical course

Adjunctive medical therapy followed the standards of the coronary care unit. The primary objective of this study was to examine in-hospital death. Secondary objectives were to examine the occurrence of advanced heart block, ventricular arrhythmias (ventricular fibrillation and ventricular tachycardia) requiring treatment, hypotension necessitating intra-aortic balloon pump (IABP) or pharmacological hemodynamic support. Mechanical complications included free wall rupture, ventricular septal rupture and severe mitral regurgitation secondary to chord tendineae or papillary muscle rupture. Cardiogenic shock was characterized by hypotension (defined as systolic blood pressure below 90 mmHg lasting more than 15 minutes or above 90 mmHg under positive inotrop/vasopressor treatment and IABP support), and elevated LV filling pressures in association with signs of tissue hypo-perfusion (cold extremities, cyanosis, oliguria or altered mental status) which were not caused by extra-cardiac causes.

All statistical analyses were performed using the IBM SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Continuous

variables were presented as mean \pm SD whereas categorical variables as count and percentages. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the distribution of continuous variables. Continuous variables were compared with Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test according to the distribution of the data. Categorical variables were compared with chi-square or Fisher's exact tests when ever appropriate. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to assess association of CCC and in-hospital mortality. In stepwise multivariate regression analysis (Backward, Wald), effect size was adjusted for all variables with a univariate significance level of <0.2 . Adjusted odds ratios (OR), along with their 95% CIs were presented. A 2-tailed *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 220 patients 34% of patients had CCC, mean age was of 61.4 ± 12.3 years with first acute Anterior STEMI undergoing p-PCI were included the study. The present study consisted of 64 female (29%) and 156 male (71%) patients. There were no statistically significant differences in respect to demographic characteristics, risk factors of coronary artery disease, LVEF, KILLIP classes, time from symptoms onset to PCI and door to balloon time between the groups. Also there were no statistically significant differences in respect to antiaggregant therapies, other medications given in the hospital and IABP support between the groups (Table 1). There were not found statistically differences in respect to number of diseased coronary arteries, preprocedural TIMI flow and MBG grade and postprocedural TIMI flow (successful/unsuccessful PCI) between the groups (Table 2). Clinical outcomes were shown in Table 3. There were not found statistically significant differences when compared to the groups with clinical outcomes which included cardiogenic shock on admission, cardiogenic shock in-hospital, fatal ventricular arrhythmias, complete AV block, mechanical complications and in-hospital mortality. In a stepwise backward multivariable model, when all univariate ($p < 0.05$) predictors of in-hospital mortality were considered, the independent prognostic indicators were age (odds ratio [OR] 1.08, 95% CI 1.07 to 1.26, $p = 0.03$, Time from symptoms onset to PCI; odds ratio [OR] 1.6, 95% CI 1.06 to 2.59, $p = 0.04$) and unsuccessful p-PCI (OR 3.3, 95% CI 1.04 to 10.9, $p = 0.04$).

Table 1. Baseline clinical, echocardiographic characteristic sand in-hospital therapy

Variables	Coronary collateral circulation		p value
	Absent (n=144)	Present (n=76)	
Age (years)	60.5±11.9	63.3±13.2	0.11
Male [n (%)]	116 (80.6)	57 (75.0)	0.34
Hypertension [n (%)]	44 (30.6)	20 (26.3)	0.51
Hyperlipidemia [n (%)]	32 (22.2)	14 (18.4)	0.50
DiabetesMellitus [n (%)]	31 (21.5)	16 (21.1)	0.93
Smoke [n (%)]	65 (45.1)	35 (46.1)	0.89
Family History of CAD [n (%)]	59 (41.0)	29 (38.2)	0.68
Previous PCI[n (%)]	18 (12.5)	10 (13.2)	0.89
Time from symptoms onset to PCI (hours)	3.1±1.11	3.17±0.95	0.15
Door to balloon time (minutes)	42±6.2	41.7±6.3	0.24
LV EF (%)	41.0±10.5	45.2±10.0	0.06
KILLIP Class			0.80
KILLIP I	87 (60.4)	46 (60.5)	
KILLIP II	39 (27.1)	22 (28.9)	
KILLIP III	7 (4.9)	3 (3.9)	
KILLIP IV	11 (7.6)	5 (6.6)	
In-hospital therapy			
Aspirin [n (%)]	137 (95.1)	71 (93.4)	0.59
ACEI-ARA [n (%)]	91 (63.2)	49 (64.5)	0.85
Clopidogrel [n (%)]	123 (85.5)	64 (84.3)	0.80
Ticagrelor [n (%)]	21 (14.5)	12 (15.7)	0.68
Statin [n (%)]	128 (88.9)	68 (89.5)	0.89
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor [n (%)]	40 (27.8)	24 (31.6)	0.58
IABP [n (%)]	20 (13.8)	9 (11.8)	0.80

Data are expressed as mean ± SD for normally distributed data or count (percentage) for categorical va-riables; ACEI-ARA, angiotensin-converting enzyme inhibitor-angiotensin II receptor antagonist; CAD, Coronary artery disease; IABP; intra-aortic balon pump; LV EF, Left ventricular ejection fraction; MI, Myocardial infarction; PCI, Percutaneous coronary intervention

Table 2. Preprocedural and postprocedural angiographic characteristics related to coronary collateral circulation

Variable	Coronary collateral circulation		p value
	Absent (n=144)	Present (n=76)	
Preprocedural			
Number of diseased coronary arteries			0.25
1 [n (%)]	90 (62.5)	41 (53.9)	
2 [n (%)]	39 (27.1)	25 (32.9)	
3 [n (%)]	15 (10.4)	10 (13.2)	
TIMI flow before PCI			0.98
TIMI 0 [n (%)]	123 (85.4)	65 (85.5)	
TIMI 1 [n (%)]	21 (14.6)	11 (14.5)	
MBG grade before PCI			0.59
MBG 0–1	132 (91.7)	68 (89.5)	
MBG 2	12 (8.3)	8 (10.5)	
Postprocedural			
TIMI flow after PCI			0.95
Unsuccesful (TIMI 0–1) [n (%)]	15 (10.4)	8 (10.5)	
Succesful (TIMI 2–3) [n (%)]	129 (89.6)	68 (89.5)	

Data are expressed as mean ± SD for normally distributed data or count (percentage) for categorical variables; MBG, myocardial blush grade; PCI, Percutaneous coronary intervention; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction

Table 3. Clinical Outcome according to presence and absence of CCC

Outcome	CCC		p value
	Absent n=144	Present n=76	
Cardiogenic Shock on Admission [n (%)]	15 (10.4)	7 (9.2)	0.77
Cardiogenic Shock in hospital [n (%)]	10 (6.9)	6 (7.8)	0.55
Complete AV block [n (%)]	14 (9.7)	7 (9.2)	0.90
VT/VF [n (%)]	19 (13.2)	9 (11.2)	0.77
Mechanical Complications [n (%)]	4 (2.7)	2 (2.6)	0.96
Death [n (%)]	16 (11.1)	10 (13.2)	0.67

AV, Atrioventricular; CCC, Coronary Collateral Circulation; RV, Right Ventricular; VT/VF, Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation

Discussion

In the present study, we found that the presence of CCC to the ischemic myocardium in the early hours of infarction was not an independent predictor of in-hospital mortality in patients with anterior STEMI undergone PCI. However by multivariate analysis, age, unsuccessful primary angioplasty and time from symptoms onset to PCI were independent predictor of mortality in our study. Although EF didn't reach statistical significance between the groups, it was detected higher in the group with CCC which may be limiting the infarct size.

In patients with acute STEMI, a relevant protective role of collaterals has been observed as smaller infarct size, preservation of post-MI cardiac function, reduction in post-MI ventricular dilatation and post-infarct aneurysm formation¹². Increased collateral flow was also associated with less need for IABP post-PCI and better myocardial blush grade¹³. However, the impact of the CCC on short and long term prognosis of MI is unclear.

Although the exact underlying mechanism for the protective role of collaterals are unclear, different mechanisms have been proposed in the literature. Acute myocardial ischaemia itself leads to QT interval prolongation and QT dispersion, which is associated with fatal arrhythmias. In a study, it was shown that CCC reduced further QT prolongation during vessel occlusion and this may contribute to the reduced mortality in patients with a well-developed CCC¹⁴. The collateral circulation has been also demonstrated to have clinical benefits regarding smaller infarct size, preservation of post-MI cardiac function, and reduction

in post-infarct ventricular dilatation¹⁵. Over the long term, these effects are likely to contribute to a reduced mortality.

Despite the above mentioned mechanisms, clinical trials revealed conflicting results. A meta-analysis of 12 studies and 6529 patients showed that the CCC is associated with relatively improved survival. The result was consistent both in patients underwent PCI or a diagnostic angiogram only, or in case of collaterals detected visually or with CFI. Subgroup analyses indicated a clearly prolonged survival of well-collateralized patients with stable CAD while the analyses for subacute and acute MI showed comparable risk reductions but without statistical significance¹⁶. Another meta-analysis of nine studies comprising 6791 patients showed that the coronary collateral circulation was associated with relatively improved survival and fewer re-infarctions with statistical significance¹⁷.

Several factors may cause these conflicting results. Firstly different study population such as patient with stable CAD, acute MI and subacute MI were included in these meta analysis. Also in most of the studies involving acute STEMI, localization of the myocardial infarction was not specified. Whereas, it is known that anterior wall STEMI have highest in-hospital mortality among patients with acute STEMI. There are only a few studies investigated impact of CCC on in-hospital mortality in the literature. One of these studies enrolled 190 patients with anterior STEMI treated by primary angioplasty within the first 6 h of the onset of symptoms investigated association between CCC and in-hospital outcomes¹⁸. Collateral flow to the infarct-related artery before angioplasty was angiographically assessed by Rentrop classification, 65 patients (36%)

were detected to have collateral vessels. They found that CCC decreased in-hospital mortality by reducing the incidence of cardiogenic shock. Subgroup analysis of another acute STEMI study reported that presence of CCC with LAD-related infarcts was associated with lower Killip class, smaller infarct size and lower IABP support but without significant in-hospital mortality¹³. Saroja et al.¹⁹ reported that among patients undergoing primary PCI for acute STEMI within 6 hours of symptom onset, the presence of collateral flow to the infarct zone was dependent on the IRA and, following statistical adjustment for infarct location, was not associated with significant differences in myocardial or microvascular reperfusion rates, infarct size, or subsequent clinical outcomes.

Symptom onset to reperfusion time may play important role both in development of collateral vessels or in-hospital outcomes. During the first 3 to 6 hours of acute coronary syndrome, angiographically well visible collateral vessels develop in nearly half of patients, and the rate increases in the presence of continuing vascular occlusion²⁰. Desch et al.²¹ reported a larger proportion of patients showing well-developed collateral flow after 6th hour of the symptom onset. But in the study by Steg et al.²², angiographic collaterals were only marginally beneficial on all cause mortality which is directly related to the inclusion of about half the patients in subacute MI population with delayed arteriogenesis occurring only after the myocardial salvaging window of the 1st 3 to 6 hours after symptom onset. Similar to other studies, 34.5% of patients with anterior STMI undergone PCI with high success rate within first 6 hours after symptoms onset had CCC in our study. Additionally, it is known that various factors such as age, DM, previous angina and genetic features have impact on development of collateral vessels⁶. But these factors were not investigated in our study.

Different methods are used to quantify the coronary collateral circulation. In the past, only angiographic methods have been used to measure the extent of the human coronary collateral circulation². Several studies also investigated collateral flow assessment using a Doppler wire as compared with angiographically measured collateral flow^{23,24}. CFI is closely correlated with signs of ischaemia on a intracoronary ECG or angina pectoris during coronary occlusion by balloon inflation and is considered the gold standard to assess the capacity of the coronary collateral circulation^{25,26}.

Limitation

This study included only patients who were able to visit hospitals within 24 hours after anterior STEMI onset, and who could be undergone emergent coronary angiography which revealed complete occlusion of IRA; therefore, there could be a selection bias in this study and it is not clear whether identical conclusions can be drawn for all patients with STEMI. Angiographically detected collateral flow provides only an estimate of existing absolute collateral flow since only collaterals 100 μm or more in diameter can be identified. Collateral flow can also be evaluated with methods such as myocardial contrast echocardiography, cardiac nuclear imaging, and pressure-derived collateral flow index with better quantification but indirectly. However their routine uses in clinical practice are not feasible in the setting of acute myocardial infarction treated with PCI.

Conclusions

The result of this study involving the patients with first acute anterior STEMI revealed that the presence of CCC before PCI may not be associated with in-hospital mortality in contemporary PCI era. Association CCC and mortality should be investigated by large-scale studies.

References

1. Bache RJ, Schwartz JS. Myocardial blood flow during exercise after gradual coronary occlusion in the dog. *Am J Physiol* 1983, 245: H131-H138.
2. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985, 5:587-92.
3. Wustmann K, Zbinden S, Windecker S, Meier B, Seiler C. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation* 2003;107:2213-20.
4. Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation* 2001, 104:2784-90.
5. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osheroov AB, Yalonetsky S et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: The Canadian multicenter chronic total occlusions registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:991-7.

6. Van der Hoeven NW, Teunissen PF, Werner GS, Delewi R, Schirmer SH, Traupe T et al. Clinical parameters associated with collateral development in patients with chronic total coronary occlusion. *Heart* 2013 Aug; 99(15):1100–5.
7. Lee JH, Kim CY, Kim N, Jang SY, Bae MH, Yang DH et al. Coronary collateral function and clinical outcome between patients with acute and chronic total occlusion. *JACC Cardiovasc Interv* 2017 Mar 27;10(6):585–93.
8. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsström-Lundqvist C, Borger MA et al. *Eur Heart J* 2012 Oct; 33(20):2569–619.
9. Kolh P, Wijns W. Joint esc/ects guidelines on myocardial revascularization. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;12:264–7.
10. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I. a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142–54.
11. Van't Hof AWJ, Lief A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial blush grade. *Circulation* 1998;97:2302–6.
12. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Eur J Clin Invest* 2010;40:465–76.
13. Elsmann P, van't Hof AWJ, de Boer MJ, Hoorntje JC, Suryapranata H, Dambrink JH et al. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J* 2004; 25:854–8.
14. Meier P, Gloekler S, de Marchi SF, Zbinden R, Delacretaz E, Seiler C. An indicator of sudden cardiac death during brief coronary occlusion: electrocardiogram QT time and the role of collaterals. *Eur Heart J* 2010;31:1197–1204.
15. Kim EK, Choi JH, Song YB, Hahn JY, Chang SA, Park SJ et al. A protective role of early collateral blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2016 Jan; 171(1):56–63.
16. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, Knapp G, Pitt B, Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33(5):614–21.
17. Akin S, Yetgin T, Brugs JJ, Dirkali A, Zijlstra F, Cleophas TJ. Effect of collaterals on deaths and re-infarctions in patients with coronary artery disease: a meta analysis. *Neth Heart J* 2013;21:146–51.
18. Pe' rez-Castellano N, Garcia E, Abeytua M, Soriano J, Serrano JA, Elizaqa J et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:512–8.
19. Sorajja P, Gersh BJ, Mehran R, Lansky AJ, Krucoff MW, Webb J et al. Impact of collateral flow on myocardial reperfusion and infarct size in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007;154(2):379–84.
20. Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, Voss R, Wiecha J, Tillmanns H. Prevalence and significance of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarct. *Z Kardiol* 2002;91:243–8.
21. Desch S, de Waha S, Eitel I, Koch A, Gutberlet M, Schuler G et al. Effect of coronary collaterals on long-term prognosis in patients undergoing primary angioplasty for acute ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106(5):605–11.
22. Steg PG, Kerner A, Mancini GB, Reynolds HR, Carvalho AC, Fridrich V et al; OAT Investigators. Impact of collateral flow to the occluded infarct-related artery on clinical outcomes in patients with recent myocardial infarction: a report from the randomized occluded artery trial. *Circulation* 2010;121:2724–30.
23. Tron C, Donohue TJ, Bach RG, Watford T, Caracciolo EA, Aquirre VF et al. Differential characterization of human coronary collateral blood flow velocity. *Am Heart J* 1996;132:508–15.
24. Yamada T, Okamoto M, Sueda T, Hashimoto M, Kajiyama G. Relation between collateral flow assessed by Doppler guide wire and angiographic collateral grades. *Am Heart J* 1995;130:32–7.
25. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1272–9.
26. de Marchi SF, Gloekler S, Meier P, Traupe T, Steck H, Cook S et al. Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease. *Cardiol* 2011;118:198–206.



Alt Ekstremitte Venöz Yetmezliğinin Plantar Fasiit Etiyolojisindeki Rolü

The Role of Lower Extremity Venous Insufficiency in Plantar Fasciitis Etiology

Gökhan Ragıp Ulusoy¹, Ali Bilge¹, Hamit Serdar Başbuğ², Ömür Öztürk³

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ²Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, ³Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Plantar fasciitis (PF) is one of the most important causes of heel pain. Although the pathophysiology is not well understood, the current consideration is a degenerative process at the calcaneal insertion site of the plantar fascia. There are different conservative and surgical treatment methods. Etiology is multifactorial. In this study, it was aimed to investigate if there is a role of lower extremity venous insufficiency on the etiopathogenesis of PF.

Material and Method: Sixty-seven patients (n=67) with diagnosis of PF (Group-1, male/female: 20/47) and fifty-two patients patients (n=52) with venous insufficiency (Group-2, male/female: 26/26) were examined in two different groups. Statistical analysis of the relationship between two groups was performed with Minitap-17 normality test and then paired samples t-test.

Results: Among the doppler ultrasound examinations of sixty-seven patients in Group-1, no venous insufficiency was determined. Among the fifty-two patients in Group-2, only two patients were diagnosed as PF.

Conclusion: It was found that there is no influence of lower extremity venous insufficiency on the etiopathology of PF.

Key words: plantar fasciitis; venous insufficiency; etiopathogenesis

ÖZET

Amaç: Plantar (PF) topuk ağrısının en önemli sebeplerinden birisidir. Patofizyolojisi tam anlaşılmamakla birlikte güncel görüş plantar fasya ile kalkaneusun yapışma yerinde dejeneratif bozukluğun olmasıdır. Çeşitli konservatif ve cerrahi tedavi yöntemleri mevcuttur. Etiyolojisi multifaktoriyeldir. Bu çalışmada, PF etyopatogenezinde alt ekstremitte venöz yetmezliğin yeri olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: PF tanısı olan atmış yedi hasta (n=67) (Grup-1, erkek/kadın: 20/47) ve alt ekstremitte venöz yetmezlik tanısı olan elli iki hasta (n=52) (Grup-2, male/female: 26/26) iki ayrı grupta incelendi.

İki grup arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi, Minitap-17 normalite testi ve sonrasında paired t-test ile yapıldı.

Bulgular: Grup-1 hastalarının Doppler ultrasonografi incelemelerinde, atmışyedi hastanın hiçbirinde venöz yetmezlik saptanmadı. Grup-2'deki elli iki hastada yapılan incelemelerde ise sadece iki kişide PF tespit edildi.

Sonuç: Alt ekstremitte venöz yetmezliğinin, PF etiyojisi üzerine bir etkisi olmadığı bulundu.

Anahtar kelimeler: plantar fasiit; venöz yetmezlik; etyopatogenez

Giriş

Plantar fasiit (PF) topuk ağrısının en önemli sebeplerinden bir tanesidir. Ayak problemlerinin yaklaşık %10–15 ini oluşturmaktadır^{1–3}. Özellikle kronik formu günlük hayatı çok olumsuz etkilemektedir. Sıklıkla görülüyor olmasına rağmen patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır¹. Güncel olarak inflamatuvar bir süreç olmasından çok plantar fasya içerisinde mikro yırtıklar, mikroid dejenerasyon, kollajen nekrozu, plantar aponevrozun anjiofibroblastik hiperplazisine ve artmış vaskülariteye sekonder olduğuna inanılmaktadır^{4–6}. Ancak bazı çalışmalar alt ekstremitte posterior kaslarda meydana gelen zorlanma ve enflamasyonu da sorumlu tutmaktadır^{6,7}. Uzun dinlenme süreci sonrası ayağa kalkıldığı anda ortaya çıkan ağrı tipiktir⁸. Risk faktörleri çokludur ve muhtemel sebepler arasında obezite, uzun süreli ayakta kalma gerektiren aktiviteler, pes planus, ayak bileği dorsal fleksiyonun azalmış olması, inferior kalkaneal ekzositoz bazı sınırlı çalışmalarda gösterilmektedir⁹.

Bu çalışmada, diğer bir çok etyolojik faktör arasında yer alan alt ekstremitte venöz yetmezliğinin PF etiolojisindeki rolü araştırılmaktadır.

Gökhan Ragıp Ulusoy, ulusoyg@gmail.com 36100 Kars - Türkiye, Tel. 05454575773 Email. ulusoyg@gmail.com Geliş Tarihi: 14.08.2016 • Kabul Tarihi: 21.11.2017

Materyal ve Metot

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandıktan sonra Kafkas Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde gerçekleştirildi. PF tanısı konan 67 hastanın 47 tanesini kadın 20 tanesini erkek idi (Grup-1). Yaş aralığı 24–80 ve ortalama yaş 49 idi. Kontrol grubu 26'sı kadın, 26'sı erkekten oluşan 52 alt ekstremite venöz yetmezlik tanısı olan kişiler (Grup-2) yaş aralığı 29–75 olup ortalama yaş 52 idi.

Ortopedi ve ağrı polikliniğine topuk ağrısı ile başvuran hastalar iki klinisyen tarafından değerlendirildi ve PF tanısı kesinleştirilmeden 3 ay takip edildi. Daha önce alt ekstremite yaralanması geçirmiş, veya vasküler patolojisi olan hastalar ve gebe olan hastalar çalışma harici tutuldu. PF tanısı, anamnez, klinik ve radyolojik değerlendirme sonrası kesinleştirildikten sonra hastalar alt ekstremite Doppler ultrasonografi (USG) (*USFR-790A, Toshiba, Japan*) yapılmak üzere Kalp ve Damar Cerrahisi polikliniğine yönlendirildi. Tüm hastaların her iki ayak iki yönlü karşılaştırılmalı direk grafisi çekilip PF tanısı alan 67 hasta Grup-1 olarak tanımlandı. Ayrıca Kalp ve Damar Cerrahisi kliniği tarafından haritalama yöntemi yapılarak alt ekstremite venöz yetmezliği tanısı alan 52 hasta, Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğinde PF açısından fizik muayene ve radyolojik olarak değerlendirilerek Grup-2 olarak tanımlandı. İstatiksel değerlendirme Minitap 17 paket programında önce normalite testine tabi tutuldu ve daha sonra paired t-testi ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil olan 67 hastanın yapılan doppler USG incelemelerinde hiçbirinde venöz yetmezlik görülmedi. Kontrol grubu olarak seçilen 52 venöz yetmezlik tanılı hastanın yapılan incelemelerinde sadece 2 tanesinde PF tespit edildi.

İstatiksel değerlendirme Minitap 17 paket programında önce normalite testine tabi tutuldu ve daha sonra paired T testi ile yapıldı. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve klinik yönden istatistiksel olarak fark bulunmadı ($P > 0,05$).

Tartışma

Günlük pratikte pek çok hasta topuk altında ağrı nedeniyle ortopedistleri ziyaret eder. Şikayetler bazen kendiliğinden geçebilse de sıklıkla devam eden ısrarlı bir ağrı mevcuttur. Tedavi genellikle kotrikosteroid

enjeksiyonu, ortopedik cihaz kullanımı ve diğer standart metodlarla yapılır¹⁰. Işıkan ve ark.¹¹ yaptıkları çalışmada konservatif tedaviler denendikten sonra başarılı olmayan hastalarda cerrahi yöntemin uygulanması gerektiğini savunmuştur.

Birçok çalışmada gösterildiği üzere PF, kalkaneus medial tuberosite plantar fasya yapışma yerinde meydana gelen inflamatuvar bir süreçten öte, dejeneratif bir durumdur^{4,9}. PF intrensek ve ekstrensek faktörlerin rol aldığı bir aşırı kullanma yaralanması olarak düşünülmektedir. Literatüre baktığımız zaman aşırı antrenman, antrenman yapılan yüzey uygunsuzluğu ve uygunsuz ayakkabı kullanımı ekstrensek faktörler olarak belirtilmiştir^{12–13}. Obezite, ayak yapısal bozuklukları, alt ekstremite torsiyonel bozuklukları, plantar fleksör kas esneme bozuklukları da intrensek faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır¹⁴. Bu çalışmada alt ekstremite venöz yetmezliğin PF etyolojisinde yeri olup olmadığını incelenip, aralarında herhangi bir bağlantı olmadığı tespit edildi.

PF için öngörülen patolojik mekanizmalardan biri mikro yırtık teorisidir. Bu teoriye göre yük taşıma esnasında plantar fasyanın tekrarlayıcı bir şekilde gerilme kuvvetlerine maruz kalması nedeni ile zaman içerisinde plantar fasyada süregelen mikro yırtıklar oluşur ve yatkınlığı olan bireylerde bu mikro yırtıklarda yetersiz iyileşme dokusu ile karakterize kronik inflamatuvar fasiit tablosu gelişir. DeMaio ve ark.¹⁵ yaptığı birbirinden bağımsız olarak yürütülen iki çalışma mikro yırtık teorisini desteklemektedir¹⁶. Yazarlar bu bulguları mekanik yüklenme ve gerilme kuvvetleri sonucu oluşan mikro yırtıkların iyileşememesi ve bu durumun sonucu olarak tedavisi zor olan kronik inflamasyon gelişimi lehine yorumlamışlardır. Ancak Lemont ve ark.⁴ yaptıkları çalışmada bu teoriyi desteklememektedir. Bu çalışmada da PF etyolojisinde venöz dolaşım yetmezliğinin rolü olduğu desteklenememiştir. Bu ve benzer başka çalışmalar ışığında PF patolojisi ile ilgili güncel düşünceler, gerçek bir inflamasyondan ziyade dejeneratif süreçler sonucunda oluşan bir çeşit fasiosis olduğu yönüne kaymıştır.

İster fasiit ister fasiosis, PF'in temel patolojik mekanizması ne olursa olsun mekanik yüklenme şu anki en geçerli hipotezdir. Nitekim 2001 yılında yapılmış bir çalışmada PF'li hastalar, topuk ağrısı şikayeti olmayan kontrol grubu ile vücut kitle indeksi (VKİ) temel alınarak karşılaştırılmış ve plantar fasitli hastaların VKİ'lerinin plantar fasiit olmayanlara göre anlamlı şekilde fazla olduğunu saptanmıştır¹⁷. Yazarlar bu sonucu,

vücut kitle indeksinin yüksek olmasının plantar fasiit gelişmesinde önemli rol oynadığı şeklinde yorumlanmışlardır. Bu sonuç 2005 yılında Özdemir ve ark.¹⁸ tarafından yapılmış başka bir çalışma ile de desteklenmiştir. Bu çalışmada yazarlar tek taraflı plantar fasiit tanısı almış hastaların her iki ayağında ve kontrol grubunda ultrasonografi ile plantar fasya kalınlığını ölçmüşler ve grupların VKİ profillerini çıkartmışlardır¹⁸.

PF risk faktörleri üzerine yapılmış ve 2003 yılında yayınlanmış başka bir çalışmada ise araştırmacılar PF tanısı almış hasta grubunu benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu ile vücut kitle indeksi, ayak bileği dorsifleksiyon kısıtlılığı ve çalışma saatlerinde ayakta kalma süresi gibi üç farklı bağımsız değişken kullanarak karşılaştırmışlardır¹⁹. Bu çalışmanın sonucuna göre PF gelişme riskinin, pasif ayak bileği dorsifleksiyonu azaldıkça, vücut kitle indeksi arttıkça ve çalışma esnasında ayakta kalma süresi fazlaştıkça artmakta olduğu bulunmuştur. Ancak bu değişkenler arasında en önemli ve etkili olan faktörün vücut kitle indeksinin değil, kısıtlı pasif ayak bileği dorsifleksiyonu olduğu saptanmıştır. Bütün bu çalışmalar sonucu PF'in risk faktörlerine bakıldığında hepsinin altında yatan temel mekanizmanın mekanik aşırı yüklenme ve tekrarlayıcı ve aşırı bir şekilde plantar fasyanın gerilme kuvvetlerine maruz kalması olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak literatürden de anlaşılacağı üzere PF multifaktöriyel bir patolojidir. Yaptığımız çalışma sonucunda alt ekstremitte venöz yetmezlik ile PF gelişimi arasında bir ilişki bulamadık. Ancak bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. League AC. Current concepts review: plantar fasciitis. *Foot Ankle Int* 2008;29:358–66.
2. Cottom JM, Baker JM, Richardson P, Baker JS. Endoscopic debridement for treatment of chronic plantar fasciitis: An innovative technique and prospective study of 46 consecutive patients. *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 2016;55:748–52.
3. Agyekum EK, Ma K. Heel Pain: A systematic review. *Chinese Journal of Traumatology* 2015;18(3):164–9.
4. Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar Fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. *J Am Podiatr Assoc* 2003;93:234–7.
5. Lim AT, How CH, Tan B. Management of plantar fasciitis in the outpatient setting. *Singapore Med J* 2016;57(4):168–71.
6. Kamonseki DH, Gonçalves GA, Liu CY, Junior IL. Effect of stretching with and without muscle strengthening exercises for the foot and hip in patients with plantar fasciitis: A randomized controlled single-blind clinical trial. *Manual Therapy* 2015;23:76–82.
7. Wearing SC, Smeathers JE, Urry SR, et al. The pathomechanics of plantar fasciitis. *Sports Med* 2006;36:585–611.
8. Thing J, Maruthappu M, Rogers J. Diagnosis and management of plantar fasciitis in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62:443–4.
9. Buchbinder R. Clinical Practice: plantar fasciitis. *N Engl J Med* 2004;350:2159–66.
10. Wang AA, Hutchinson DTJ. The effect of corticosteroid injection for trigger finger on blood glucose level in diabetic patients. *Hand Surg Am* 2006;31(6):979–81.
11. Işkan UE, Pehlivan M. The results of conservative treatment and partial plantar fasciotomy in patients with plantar fasciitis. *Magy Traumatol Ortop Kezseb Plasztikai Seb* 2002;45(2):97–102.
12. Krivickas LS. Anatomical factors associated with overuse sports injuries. *Sports Med* 1997;24:132–46.
13. Işkan UE. Topuk Ağrılı Hastalardaki Biomekanik Faktörlerin Değerlendirilmesi. *TCDD Hastaneleri Tıp Bülteni* 2001;1:26–8.
14. Chandler TJ, Kibler WB. A biomechanical approach to the prevention, treatment and rehabilitation of plantar fasciitis. *Sports Med* 1999;15:344–52.
15. DeMaio M, Paine R, Mangine RE, Drez D. Plantar fasciitis. *Orthopaedics* 1993;16(10):1153–63.
16. Leach RE, Seavey MS, Salter DK. Results of surgery in athletes with plantar fasciitis. *Foot Ankle* 1986;7:156–61.
17. Rano JA, Fallat LM, Savoy-Moore RT. Correlation of heel pain with body mass index and other characteristics of heel pain. *J Foot Ankle Surg* 2001;40(6):351–6.
18. Özdemir H, Yılmaz E, Murat A, Karakurt L, Poyraz AK, Oğur E. Sonographic evaluation of plantar fasciitis and relation to body mass index. *Eur J Radiol* 2005;54(3):443–7.
19. Riddle DL, Pulisic M, Pidcoe P, Johnson RE. Risk factors for Plantar fasciitis: a matched case-control study. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85(5):872–7.



The Turkish Version of Reliability and Validity of Nine Item-European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale

Dokuz Maddelik Avrupa Kalp Yetmezliği Özbakım Ölçeği'nin Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirliği

Esra Yıldız¹, Behice Erci²

¹Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Erzurum; ²İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Malatya, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to develop and assess the validity and the Turkish version of reliability of Nine Item European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale (EHFScB Scale-9).

Material and Method: This methodological study was conducted with 123 heart failure (HF) patients whose mean age was 61.82±11.39 years. The language adaptation, validity assessment and Cronbach's alpha coefficients and the item-total correlation were examined.

Results: Factor analysis of the scale found a KMO index of 0.757, a Bartlett's sphericity of $X^2=384.870$, $df=36$, and $p=0.000$. Two factors explain 56.5% of the total variance. Internal consistency reliability of the whole questionnaire was 0.820. All items of factor loadings were above 0.40 and factor loadings of the items ranged from 0.511–0.817 in the scales. Item-total correlations were 0.381 and 0.639 for the two dimensions.

Conclusion: The Turkish version of the EHFScB-9 scale is a valid, reliable tool, which can be used to measure HF self-care behavior.

Key words: heart failure; self-care; validity; reliability

ÖZET

Amaç: Bu çalışma 9 maddelik Avrupa Kalp Yetmezliği Özbakım Davranışları ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin test edilmesi amacı ile yapıldı (AKYÖB-9).

Materyal ve Metot: Metodolojik olan bu çalışma yaş ortalaması 61,82±11,39 olan kalp yetmezliği tanısı almış 123 kalp hastası ile yapıldı. Dil adaptasyonu geçerlilik değerlendirmesi Cronbach's alfa iç tutarlılık katsayısı ve madde toplam korelasyonu hesaplandı.

Bulgular: Yapılan factor analizinde KMO indeks değeri 0,757, Bartlett's sphericity X^2 değeri 384,870, df : 36, p : 0,000. Cronbach's alfa değeri 0,820 olduğu saptandı. Ölçeğin iki faktör toplam varyansın %56,5'ini açıklamaktadır. Ölçeğin tamamı

için iç tutarlılık güvenilirliği 0,820'dir. Ölçeğin tüm factor yükleri 0,40'ın üstünde ve maddelerin factor yükleri 0,511–0,817 arasında değişiyordu. Madde-toplam korelasyonları iki boyut için 0,381 ve 0,639'dı.

Sonuç: AKYÖB-9 ölçeğinin Türkçe versiyonu kalp yetmezlikli hastaların özbakım davranışlarını ölçmede kullanılabilecek güvenilir bir araçtır.

Anahtar kelimeler: kalpyetmezliği; özbakım; geçerlilik; güvenilirlik

Introduction

The current heart failure (HF) epidemic is one of the most serious and challenging public health problems. In recent years, there has been an increase in both the number of patients diagnosed with heart failure and the related hospitalizations, the results of which have led to an increased economic burden on the health-care system¹. Among chronic diseases, HF ranks high in terms of prevalence, incidence, and cost. It often requires immediate aid and hospital treatment². To enable the provision of better healthcare, the effects of HF on self-care must be examined³. Two HF-specific scales are currently available to measure self-care behaviors: The Self-Care of Heart Failure Index (SCHFI) and The European Heart Failure Self-care Behavior Scale (EHFScBS-12-9)⁴⁻⁶.

Gonzales et al. found in their studies conducted on patients with heart failure in the Netherlands, Italy and Sweden that the patients' self-care behaviors changed over time⁷.

Camerun et al. found that the severity of heart failure, time of diagnosis, and patients' depression and mental status affected their self-care ability⁸.

Self-care behaviors for HF include using medications, as prescribed by healthcare professionals, restricting salt and fluid intake, limiting activities and making decisions about treatment and care depending on symptoms and indications of worsening illness.

Patient education and support for patients with heart failure (HF) to improve self-care behaviors. The effectiveness of these programs is often evaluated based on their impact on readmission, costs, and quality of life. Hospitalization rates, the need for emergency room visits, and decreased quality of life due to heart failure can be improved by better self-care. In contrast, the inability of HF patients to maintain a sufficient level of self-care increases the frequency of their hospitalizations^{9,10}. To enhance self-care in HF patients and to assess the effectiveness of related interventions, a measurement tool is needed⁵. The European Heart Failure Self-care Behavior was developed to be this tool, and it has proved to be an important, valid, and reliable measurement for HF patients^{5,11}. The EHFScBS-9 is the short version of the EHFScB scale and has been translated into English, Brazilian Portuguese, Swedish, Chinese, Italian, German, Finnish, Spanish, Greek, Dutch, Polish and Japanese languages¹¹⁻¹⁹. A study using a scale to analyze the self-care behaviors of patients with heart failure in 15 countries showed that most patients took their medicine but did a low level of exercise, and did not regularly or daily monitor their weight; Austria was found to have the lowest rate of weight monitoring. In addition, the rate of being vaccinated against flu and limiting salt consumption were found to differ by country¹⁹. To date, there is no Turkish version of the EHFScBS-9 available. This study aimed to evaluate the validity and reliability of a Turkish version of the EHFScBS-9.

Material and Method

Translation

The initial step in the adaptation of a scale is to analyze the validity of the language by using Davis method. The main criteria used for language adaptation and translation of a measurement tool that has been developed in a foreign language are that the adapted tool has minimal differences in conceptualization and expression from the original tool and that the tool is made meaningful in the target language without making major changes to the scale's composition²⁰. To achieve these criteria, we consulted a linguist for back translation. First, the EHFScBS-9 (English version) was

translated into Turkish. Used two different translation centers working independently. Then, two researchers created the Turkish text by using the the most appropriate expression for all item and changing some words and sentences to make the meaning and conceptual equivalence more accurate. Next, the scale was translated into English using back translation by a linguist well versed in English and Turkish, and then, it was compared to its original form. To achieve linguistic validity, inappropriate expressions were revised.

Content Validity

To test the scales clarity and content, the translated version presented a panel of seven experts. The author was informed about the measures and concepts.

This multidisciplinary panel was the subject of research in cardiology by two public health nursing, two cardiologists and three medical nursing specialists. Panel members were asked to rate the content of the latest version of EHFScBS-9 when compared to the original instrument.

Experts asked for each items of scales EHFScBS-9 using a 4-point Likert Scale: 4=very available, 3=available but needs little improvement, 2=your item needs too much revision, 1=not available.

When scales and content validity index (CVI) are evaluated, the items values were found to be between 0.85 and 1.00. The Content validity Index calculated for all items of EHFScBS-9 Turkish version was found to be 0.93.

In addition to the EHFScBS-9, the present study administered a 3-question survey asking patients their age, duration of HF and gender.

The study was conducted between June and September of 2013 in the city of Erzurum in eastern Turkey, using patients recruited from the cardiology polyclinics of a university hospital. The data were collected on Mondays by researchers using the self-report method. The interviews were generally completed in 10-15 minutes.

The data were evaluated using SPSS 20.0 and Amos 21.0 software.

Reliability

To test the internal consistency of the scale, Cronbach's alpha coefficients and the item-total correlation were examined.

Validity

While to test its structural validity, exploratory factor analysis was used, followed by confirmatory factor analysis.

Bartlett's sphericity test was used to determine whether the correlation matrix was a unit matrix and to decide, depending on its results, the appropriateness of using a factor model. To test sample-size sufficiency, the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) Index was used. For comparison of the correlations between items and the total score, Pearson moment correlation was used. The threshold of statistical significance was $p < 0.05$.

Results

The mean age of the participants was 61.82 ± 11.39 years. The mean time since diagnosis of HF was 6.38 ± 5.84 years. Of the 123 participants, 53 were female (43.1%) and 70 were male (56.9%). Confirmatory factor analysis was used to evaluate the structural validity of the EHFSBS-9 scale. The Cronbach's alpha coefficient was 0.820 for all scale items, while for items in the first subdimension, it was 0.783, and for items in the second subdimension, it was 0.728.

Analyzing Items and Internal Consistency

To determine the EHFSBS-9 scale's reliability, its items were analyzed. First, exploratory factor analysis was performed to examine the factor structure of the nine-item scale, including how many factors composed the scale and the distribution of items under these factors. Which items are weighted by which factor and their weight levels can be found under the factors, to which Varimax rotation was applied.

The KMO Index was used to determine the sample sufficiency value. Table 1 shows the KMO coefficient, which was 0.757, and the results of the Bartlett's sphericity test, which were $X^2=384.87$, $df=36$, and $p=0.000$, all of which indicate the appropriateness of the data set for factor analysis. As Table 1 shows, the KMO coefficient was >0.70 , and the sphericity test resulted in $p < 0.05$, an indication that the data set was appropriate for factor analysis. The KMO values signify the adequacy of the sample. The results of the exploratory factor analysis and the principle components analysis indicated that the scale has a two factor-structure, where the two-factors explained a total of 56.54% of the total variance.

According to Table 2, of the 9 items weighted under the 2 factors, items 2, 3, 4, 6, and 9 are weighted under the first factor, consulting behavior, and items 1, 5, 7, and 8 are weighted under the second factor, adherence to regimen.

According to Table 3, the item-total correlation values vary between 0.366 and 0.639. In the Turkish version, the items' Cronbach alpha coefficient values vary between 0.786 and 0.818.

Table 1. KMO coefficient and the results of Bartlett's sphericity test

KMO Sample Sufficiency coefficient		0.757
Bartlett Sphericity Test	Chi-square	384.870
	Degrees of Freedom	36
	p	0.000

KMO: Kaiser-Meyer-Olkin

Table 2. Items' factor loadings and components

	Component	
	1	2
Item 2	0.799	
Item 4	0.726	
Item 9	0.692	
Item 3	0.688	
Item 6	0.637	
Item 8		0.817
Item 7		0.803
Item 5		0.689
Item 1		0.511
% of Variance	30.58%	25.95%

Extraction Method: Principal Component Analysis.
Rotation Method: Varimax with Kaiser Normalization.
a. Rotation converged in 3 iterations.

Table 3. Items' Corrected Item-Total Correlation and Cronbach's alpha of EHFSBS 9

	Corrected Item Total Correlation	Cronbach's alpha when item is deleted
Item 1	0.480	0.807
Item 2	0.580	0.794
Item 3	0.615	0.790
Item 4	0.639	0.786
Item 5	0.522	0.801
Item 6	0.521	0.801
Item 7	0.563	0.796
Item 8	0.381	0.817
Item 9	0.366	0.818

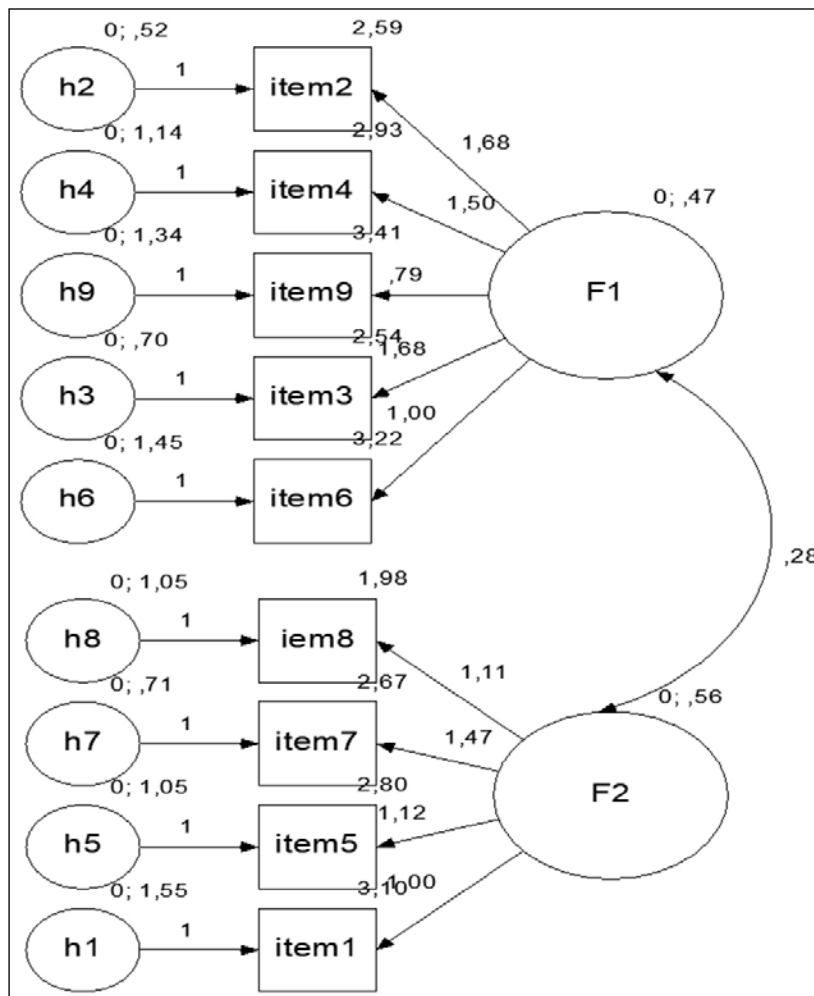


Figure 1. Path of The Turkish Version of EHFScBS-9.

To test the concordance of the model that was composed in this way, which is diagrammed in Figure 1, confirmatory factor analysis was used. As can be seen in Table 4, the goodness of fit indices for the Turkish version of the EHFScBS-9 had a Chi-square value of 65.598. As a finding <math>< 3</math> indicates a good concordance, the Comparative Fit Index (CFI) value of 0.92 qualifies as good concordance, as does the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) value of 0.06.

Based on these findings, this model was found to have good concordance²¹⁻²³.

Discussion

Due to population aging and treatments that allow patients to live longer, the frequency of HF is increasing in the member countries of the European Society of Cardiology, of which Turkey is one²⁴. In addition, HF

Table 4. Goodness of fit indices for the Turkish Version of EHFScBS-9

Chi-square	sd	p	Chi-square/sd	GFI	CFI	RMSEA
65.598	26	0.000	2.523	0.91	0.923	0.06

SD: Standard Deviation; CFI: Comparative Fit Index; GFI: Goodness of Fit Index; RMSEA: Root Mean Square Error of Approximation

is one of the most serious, difficult public health problems worldwide, with increasing mortality, morbidity, and hospitalizations and decreasing self-care abilities, all of which cause increased economic burden on the healthcare system. Self-care, in particular, is effective in treating HF patients' symptoms and complications and in maintaining their quality of life²⁵.

The present study analyzed the validity and reliability of a Turkish form of the EHFSBS-9, first developed by Jaarsma et al. in 2003 as the EHFSBS, before being reduced to a nine-item scale, the EHFSBS-9, in 2009. The scale consists of two factors: consulting behavior and adherence to regimen⁵.

Exploratory factor analysis was used to establish the scale's construct validity. Results of this analysis showed a KMO coefficient of 0.757 and Bartlett's test results of $X^2=384.87$, $df=36$, and $p=0.000$, all of which indicate that the sample was adequate for exploratory factor analysis. The scale was determined to have two subdimensions, like the original scale⁵. Allscale items fit into one or the other of the two dimensions, and all item factor loadings had values of 0.30 or greater²². The Cronbach's alpha coefficient of all scale items was 0.820, a result equivalent to the 0.80 alpha value of the original scale. For items in the first subdimension, the alpha coefficient was 0.783, and for items in the second subdimension, it was 0.728. These results indicate that the scale is sufficient to evaluate the self-care of HF patients. The reliability coefficient for the entire scale was found to be high. A study by Koeberich et al.¹² on German HF patients found the Cronbach's alpha coefficient for the EHFSB-9 scale to be 0.71. Furthermore, a US study by Lee et al.¹³ determined the Cronbach's alpha coefficient to 0.80, while Lambrinou et al.¹⁶ found it to be 0.66 for the Greek version.

The two factors explain 56.5% of the total variance. The total item correlations of the scale were at a high level, having a score greater than 0.30 (0.366 to 0.639). Jaarsma et al.⁵ reported that only the item "I take my medication as prescribed" showed a correlation value lower than 0.30 in the original scale; other total item correlation values were higher than 0.30, as in the present study. Köberich et al.¹² found the total item correlations to range between 0.09 and 0.63 for the German version of the scale and the total item correlation values of items 8 and 9 to be lower than 0.20 (item 8:0.13; item 9:0.09). Lee et al.¹³ reported the total item correlation scores to range between 0.25 and 0.65 in the

USA. It can be concluded based on these results that all items show a high reliability for the Turkish version of the scale. In confirmation of the two-factor model of the scale, the principal component analysis using Varimax rotation showed that two factors do in fact lie within the scale. The present study determined that the factor structure of the original scale, which was composed of two factors, was appropriate for Turkish cultural values. Surprisingly, the items in both dimensions were the same as those in the study by Jaarsma et al.⁵, except for the ninth item, namely, "I exercise regularly." This may indicate that the concepts of exercise and its regularity may be perceived differently in Turkish society than in European society; that is, the exercise may be less strenuous in Turkish society.

This study's examination of the validity and reliability of a Turkish version of the EHFSB-9 scale indicated that healthcare professionals can use the scale for HF patients. Its Chi-square value of below 3 indicates good concordance²³, as do its CFI value of 0.92, GFI value of 0.91 and its RMSEA value of 0.06. A RMSA value equal to or lower than 0.08 indicates a good concordance. CFI and GFI values equal to or higher than 0.90 indicate concordance²⁶. Jaarsma et al.⁶ found higher concordance index values in the original scale than those for the EHFSB-12, the former of which were similar to the findings of the present study. Lee et al.¹³ and Vellone et al.¹¹ also reported findings similar to the concordance index findings of the present study.

As the results of the present study show that the EHFSBS-9 has good psychometric properties of validity, reliability, and precision, it can be recommended for use in measuring self-care behavior in clinical practice, homecare, phone and web monitoring, and research. The EHFSB scale is very important because it provides standardized data patient's behaviour related heart failure self-care behaviour regarding adult's health.

In addition, similar HF scales that have been developed in foreign languages should be tested to evaluate their appropriateness for Turkish cultural values, as these adaptation studies can contribute to the HF literature.

Acknowledgements

We are grateful to the patients who participated in the study and to the staff members of the cardiology polyclinics.

References

1. Kosiborod M, Krumholz H. Epidemiology of Heart Failure In: William T. Abraham HK, ed. Heart Failure A Practical Approach To Treatment 1 ed. İstanbul: AND 2007:9.
2. Dickson VV, Knafelz GJ, Wald J, Riegel B. Racial Differences in Clinical Treatment and Self Care Behaviors of Adults With Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2015;4(4):1–13.
3. Heo S, Lennie TA, Okoli C, Moser DK. Quality of life in patients with heart failure: ask the patients. *Heart Lung* 2009;38(2):100–8.
4. Riegel B, Lee CS, Dickson VV, Carlson B. An update on the self-care of heart failure index. *J Cardiovasc Nurs* 2009;24(6):485–97.
5. Jaarsma T, Årestedt KF, Mårtensson J, Dracup K, Strömberg A. The European Heart Failure Self-care Behaviour scale revised into a nine-item scale (EHFScB-9): a reliable and valid international instrument. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009;11(1):99–105.
6. Jaarsma T, Strömberg A, Mårtensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003;5(3):363–70.
7. Cameron J, Worrall-Carter L, Page K, Riegel B, Lo SK, Stewart S. Does cognitive impairment predict poor self care in patients with heart failure? *Eur J Heart Fail* 2010;12(5):508–15.
8. González B, Lupón J, Parajón T, Urrutia A, Herreros J, Valle V. Use of the European Heart Failure Self-care Behaviour Scale (EHFScBS) in a heart failure unit in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(2):166–70.
9. Riegel B, Moser DK, Anker SD, et al. State of the science promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120(12):1141–63.
10. Badır A. Chronic Heart Failure and Care In: Durna A, ed. Chronic Diseases and Care İstanbul: Nobel Medical Bookstore 2012: p.147–59.
11. Vellone E, Jaarsma T, Strömberg A, et al. The European Heart Failure Self-care Behaviour Scale: new insights into factorial structure, reliability, precision and scoring procedure. *Patient Educ Couns* 2014;94(1):97–102.
12. Köberich S, Glattacker M, Jaarsma T, Lohrmann C, Dassen T. Validity and reliability of the German version of the 9-item European Heart Failure Self-care Behaviour Scale. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013;12(2):150–8.
13. Lee CS, Lyons KS, Gelow JM, et al. Validity and reliability of the European Heart Failure Self-care Behavior Scale among adults from the United States with symptomatic heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013;12(2):214–8.
14. Pulignano G, Del Sindaco D, Minardi G, et al. Translation and validation of the Italian version of the European Heart Failure Self-care Behaviour Scale. *J Cardiovasc Med* 2010;11(7):493–8.
15. Doris S, Lee DT, Thompson DR, Jaarsma T, Woo J, Leung EM. Psychometric properties of the Chinese version of the European Heart Failure Self-care Behaviour Scale. *Int J Nurs Stud* 2011;48(4):458–67.
16. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnisis D, et al. The Greek version of the 9-item European heart failure self-care behaviour scale: A multidimensional or a uni-dimensional scale? *Heart Lung* 2014;43(6):494–9.
17. Uchmanowicz I, Łoboz-Rudnicka M, Jaarsma T, Łoboz-Grudziń K. Cross-cultural adaptation and reliability testing of Polish adaptation of the European Heart Failure Self-care Behavior Scale (EHFScBS). *Patient Prefer Adherence* 2014;8:1521–6.
18. Sedlar N, Lainscak M, Mårtensson J, Strömberg A, Jaarsma T, Farkas J. Factors related to self-care behaviours in heart failure: A systematic review of European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale studies. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2017;16(4):272–82.
19. Jaarsma T, Strömberg A, Gal TB, et al. Comparison of self-care behaviors of heart failure patients in 15 countries worldwide. *Patient Educ Couns* 2013;92(1):114–20.
20. Polit DF, Beck CT. Essentials of nursing research: Appraising evidence for nursing practice: Lippincott Williams & Wilkins 2013.
21. Sun J. Assessing goodness of fit in confirmatory factor analysis. *Meas Eval Couns Dev* 2005;37(4):240–56.
22. Burns N, Grove SK. Understanding nursing research: Building an evidence-based practice: Elsevier Health Sciences 2010.
23. Özdamar K. Paket programlar ile istatistiksel veri analizi (Statistical data analysis with package programs). Eskişehir, Turkey: Kaan Publications 2004.
24. Çavuşoğlu Y, Seferovic PM, Mebazaa A. Heart Failure and Importance of Collaboration of Professional Organizations: The Role of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and Its Committee on National Heart Failure Societies. *Anatol J Cardiol* 2015;15(4):344–5.
25. Evangelista LS, Shinnick MA. What do we know about adherence and self-care? *J Cardiovasc Nurs* 2008;23(3):250–7.
26. Esin N. Veri Tolama Yöntem Ve Araçları & Veri Toplama Araçlarının Güvenilirlik Ve Geçerliliği. Hemşirelikte Araştırma Süreç, Uygulama ve Kritik. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2014:222–31.



A Mild Type Propofol Infusion Syndrome Presentation in Critical Care

Yoğun Bakımda Hafif Şiddetli Bir Propofol İnfüzyon Sendromu

Aysu Hayriye Tezcan¹, Mesut Öterkuş¹, İlksen Dönmez¹, Ömür Öztürk², Zeynep Yavuzekinci¹

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kars; ²Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ABSTRACT

Propofol infusion syndrome (PRIS) is a rare but fatal disease. It was occurred mostly after high dose of propofol infusions for long times. Metabolic acidosis, hypotension, myoglobinuria, elevated muscle and liver enzymes, cardiac arrhythmias, cardiac arrest are common manifestations of the syndrome. This case report concluded a mild type of PRIS which was presented after low dose (25–50 mcg/kg/min) infusion for long time. In this case significant metabolic acidosis, hypotension and arrhythmias were not detected during drug infusion. Syndrome was manifested with only significantly elevated AST, ALT, CK, CKMB, LDH levels. Persistence of these findings during propofol infusion without patient's further clinical impairments defined as mild type of PRIS. In addition, the improvements in the biochemical parameters deteriorated after the drug was discontinued proved the validity of our diagnosis.

Key words: propofol; critical care; sedation

ÖZET

Propofol infüzyon sendromu (PRİS) nadir ama ölümcül bir hastalıktır. Bu sendrom çoğunlukla ilacın yüksek dozda uzun süreli infüzyonundan sonra oluşur. Metabolik asidoz, hipotansiyon, miyoglobinüri, artmış karaciğer ve kas enzimleri, kardiyak aritmiler ve kalp durması sendromun genel özellikleridir. Bu olgu sunumunda uzun süreli düşük doz (25–50 mcg/kg/dk) ilaç infüzyonundan sonra ortaya çıkan hafif tipte bir PRİS tartışılmıştır. Bu olguda ilaç infüzyonu esnasında ciddi metabolik asidoz, hipotansiyon yada aritmi gözlenmemiştir. Sadece AST, ALT, CK, CKMB, LDH düzeylerinde artış saptanmıştır. Propofol infüzyonu boyunca hastanın hiç klinik durumunda bozulma olmadan sadece bahsedilen parametrelerdeki bozukluğun devam etmesi olguyu hafif tipte bir PRİS olarak tanımlamamıza neden oldu. Ek olarak ilacın kesilmesi sonrası bozulan kimyasal parametrelerdeki düzelmeler teşhisimizin doğruluğunu da kanıtlamış oldu.

Anahtar kelimeler: propofol; yoğun bakım; sedasyon

Introduction

Propofol is a widely used anesthetic and sedative drug that with its safety profile in critical care. Minimal side effects, short half-life, minimum residual cognitive effects are the reason of the propofol selection. Frequently, propofol is used via intravenous infusion in critical care and long term infusion may cause a fatal complication named as propofol infusion syndrome (PRIS). Lactic acidosis, hypotension, myoglobinuria, rhabdomyolysis, cardiac arrhythmia and cardiovascular collars are the clinical findings of the syndrome¹. Even the exact therapy of the syndrome is unknown, early diagnosis may increase survival rate. We try to demonstrate an early diagnosed mild type PRIS in critical care.

Case Report

46 year old male patient was brought to the hospital for sudden loss of consciousness. His physical examination showed that his glasgow coma scale was 3E (patient was intubated in ambulance and mechanically ventilated), direct and consensual pupillary reflexes were negative, spontaneous breathing was weak and irregular. In history, there is none of systemic comorbidities and trauma. His blood pressure was 190/100 mmHg, pulse rate was 99/min, peripheral oxygen saturation was 94%. Cranial computed tomography (CT) demonstrated mesencephalic hemorrhage and significant brain edema. The patient was scheduled for external ventricular drainage system (EVD) placement. After surgery, patient was sedatized in critical care with midazolam infusion. In critical care, all vital signs (electrocardiogram, blood pressure, pulse rate, peripheral oxygen saturation, temperature) and

urine output were monitorized. Daily complete blood count, biochemical variables, arterial blood gases were measured (myoglobin levels could not be measured in our hospital). For significant brain edema, daily mannitol and dexamethasone therapy was initiated. Ceftriaxone is administered for postoperative antibiotic prophylaxis. Intravenous antihypertensive therapy was administered for brain perfusion protection. Intraarterial catheterization was applied for closed blood pressure monitorization. None of cerebral edema reduction was detected in control cranial CT in the third day of the hospitalization. Secondary of significant brain edema and resistant hypertension, propofol infusion was added to the therapy. The intravenous infusion was maintained between 25–50 mcg/kg/min. Patient was evaluated daily by neurosurgeons. Biochemical parameter analyses showed significant elevations in creatine kinase (CK), muscle band of creatine kinase (CKMB), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) levels at the second day of the propofol infusion. (CK=6524 IU/L, CKMB=73 U/L, LDH=584 IU/L, AST=311 U/L, ALT=109 U/L). Lactic acidosis or troponin level elevation was not demonstrated at this day. At the second day deep hypotension was not demonstrated and secondary to significant brain edema propofol infusion was continued. Similar clinical and laboratory findings were recorded in the third day of the infusion. At the fourth day of the infusion CK, CKMB, LDH, ALT, AST levels elevated more significantly (CK=11014 IU/L, CKMB=104 U/L, LDH=883 IU/L, ALT=214 U/L, AST=660 U/L). At the fourth day lactic acidosis or troponin level elevation was not demonstrated still. Hemodynamic variables were still stable. Secondary to these biochemical parameters' alteration, propofol infusion was terminated. The biochemical parameters started to decrease at the 24th hour of the infusion cessation. Five days after the infusion termination biochemical parameters reached almost baseline levels. Unchanged mesencephalic hematoma, slightly decreased brain edema was demonstrated by control cranial CT scans but none of clinically neurologic impairment was detected. Daily clinical and laboratory assessments continued. At the 19th day of the hospitalization, hypotension was occurred secondary to sepsis and dopamine, norepinephrine infusions were initiated. And at the 20th day of the hospitalization sudden cardiac arrest occurred and patient died.

Discussion

Several case reports were published about PRIS. In these reports; lactic acidosis, rhabdomyolysis, elevated liver enzymes, hypotension, fatal cardiac arrhythmias were most seen clinical presentations¹⁻⁵. Authors concluded that PRIS occurred after long term infusions (48 hours) and high drug doses (>4 mg/kg/h)⁶. In our case report patient received lower doses of propofol but infusion persisted for longer than mentioned above. Laboratory parameters' alteration started at the second day of the infusion as mentioned in literature but any clinical deterioration could not be observed. Hypotension or malignant arrhythmias were not observed. The clinical and hemodynamic stability encourage the clinicians to continue propofol infusion because there was still need to sedate the patient for significant brain edema. But significantly daily increasing liver enzymes, CK and CKMB alterations resulted the termination of propofol infusion at fourth day. The absence of the clinical impairment or lactic acidosis may be secondary to low doses of the drug. Authors concluded that clinicians must be aware of PRIS by following all these biochemical markers mentioned above and absence of lactic acidosis do not exclude PRIS. In this case report patients biochemical parameters were decreased to baseline values in a few days after the termination of the drug. But patient had a fatal disease like mesencephalic hemorrhage still and sepsis added to the process which caused the death of the patient.

In critical care to be male, younger than 18yr old, to receive vasopressor drugs, metabolic acidosis, rhabdomyolysis are the main mortality risk factors of PRIS⁶. Our case consists only one risk factor such being male during propofol infusion. Besides, our patient was collapsed thirteen days after propofol infusion termination. Authors concluded that not propofol infusion, intracranial pathology and sepsis were the reasons of the death. It was thought that propofol impaired mitochondrial respiratory chain reactions and energy production get insufficient especially in heart and muscle cells. These pathophysiology manifested with high AST, CK, CKMB, LDH levels and myoglobinuria like our case. The most important deficiency of our case report was not to demonstrate myoglobin levels secondary to hospital's laboratory limitations. The literature can not demonstrate exact therapy for the PRIS. Cessation of the drug infusion and supportive therapies were recommended⁷. In this case, these recommendations were applied and sufficed to get better laboratory findings with stable hemodynamic changes.

In conclusion, we want to emphasize that, clinicians must be aware of different degrees of PRIS like our case. PRIS may not be always manifest as its perfect definition which was defined above. Muscle enzymes' alterations alone may be the early signs of the syndrome. In these conditions; closed follow up, consideration of mortality risk factors and true timing for cessation of the drug infusion may increase survival.

References

1. Kam PCA, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62(7):690–701.
2. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AMG, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357(9250):117–18.
3. Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome--report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(3):316–319.
4. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem* 2000 Apr; 46(4):577–81.
5. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(4):404–10.
6. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol* 2009;75(5):339–44.
7. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29(9):1417–25.



Hyperprolactinemia Due to the Sulpiride Addition to Venlafaxine Treatment: A Case Report

Venlafaksin Tedavisine Sülpirid Eklenmesi Sonrası Görülen Hiperprolaktinemi: Olgu Sunumu

İbrahim Yağcı¹, Yasin Taşdelen², Yüksel Kıvrak³

¹Department of Psychiatry, Kars Harakani State Hospital, Kars; ²Department of Psychiatry, Edremit State Hospital, Balıkesir;

³Department of Psychiatry, Kafkas University, Kars, Turkey

ABSTRACT

Hyperprolactinemia, is the most common hypothalamo-hypophysial endocrine disorder. The most common etiologies are; hypophysis adenoma, chronic kidney failure and antipsychotic drug use. Normal range of prolactin blood level is below 20–25 ng/ml. Antipsychotic drugs cause hyperprolactinemia by blocking the D2 dopamine receptors in the frontal lobe of the hypophysis. The most common symptoms of hyperprolactinemia due to antipsychotic drug use are: galactorrhea, menstrual cycle dysregulation, amenorrhea, decrease in libido, breast sensitivity, decrease in the bone mineral density. Therefore, it is important to diagnose galactorrhea as early as possible. As far as we know there is no reported cases of hyperprolactinemia induced galactorrhea due to very low dose (50 mg/day) sulpiride use. In this study, we report a case of galactorrhea due to hyperprolactinemia as a result of sulpiride 50 mg/daily drug addition to the venlafaxine 150 mg/daily treatment in a depressive patient.

Key words: sulpiride; hyperprolactinemia; antipsychotic drugs; depression

ÖZET

Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizyal eksenin en çok karşılaşılan endokrin bozukluğudur. En sık nedenleri hipofiz adenomları, kronik böbrek yetersizliği ve antipsikotik ilaç kullanımıdır. Prolaktinin normal düzeyi 20–25 ng/ml altındadır. Antipsikotik ilaçlar hiperprolaktinemiye ön hipofizdeki D2 dopamin reseptörlerini bloke ederek neden olurlar. Antipsikotiklerin neden olduğu hiperprolaktineminin en sık belirtileri; galaktore, menstrüel döngü düzensizlikleri, amenore, libidoda azalma, göğüste duyarlılık, kemik mineral dansitesinde azalmadır. Bu nedenle de galaktoreyi erken fark etmek önemlidir. Bilebildiğimiz kadarı ile literatürde sülpiridin çok düşük dozda (50 mg/gün) kullanımı sonrası görülen hiperprolaktinemiye bağlı galaktore olgusu bulunmamaktadır. Bu yazıda depresyon tanısı ile venlafaksin 150 mg/gün kullanan hastanın tedavisine sülpirid 50 mg/gün eklenilmesi sonucu hiperprolaktinemiye bağlı galaktore görülen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: sülpirid; hiperprolaktinemi; antipsikotik ilaçlar; depresyon

Yüksel Kıvrak, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Paşacıyırı Mah., Kars, Türkiye 36000 Kars - Türkiye, Tel. 0474 225 11 50
Email: ykivrak21@gmail.com
Geliş Tarihi: 07.04.2017 • Kabul Tarihi: 21.12.2017

Introduction

Hyperprolactinemia, is the most common hypothalamo-hypophysial endocrine disorder of the hypothalamo-hypophysial axis¹. In this disorder, plasma prolactin level is higher than 18 ng/ml and 30 ng/ml in men and women, respectively². The most common causes are pituitary adenomas, chronic renal failure, and the use of antipsychotic drugs. Antipsychotic drugs block D2 dopamine receptors in the frontal lobe of the hypophysis and therefore cause hyperprolactinemia³. Most common symptoms of the antipsychotic drug induced hyperprolactinemia are: galactorrhea, menstrual dysregulation, amenorrhea, decrease of libido, breast sensitivity and reduction of the bone mineral density⁴. Early diagnosis and treatment of galactorrhea is important since it can effect the patient both physically and emotionally.

Sulpiride is a second generation antipsychotic drug. Such as the other first and second generation antipsychotic drugs, sulpiride is commonly used in both psychotic and non-psychotic disorders by clinicians. We report a patient who complained of galactorrhea due to hyperprolactinemia, after she was prescribed 50 mg/day sulpiride in addition to her current depression treatment with 150 mg/day venlafaxine.

Case

Our case was a 36 year old married housewife who had two children. Her education background was high school graduation. She had been treated for depression for four years and had used various antidepressant drugs. In the initial physical examination, she was noted to have mild self-care loss and her appearance was in accordance with her age. Her intelligence level was normal and she did not have any perception-memory

disorders. Her emotional status was dysphoric, there was a decrease in her libido, her sleep condition and her affectivity were normal. In her family history no psychiatric disorder history was present. She did not have alcohol or drug use, operation and chronic disorder history. Her menstrual cycle was regular, there was no pregnancy suspicion or any related drug use. Although her current treatment with venlafaxine 150 mg/day, had lessened her depressive symptoms, she was complaining of headache and migratory pain. Therefore sulpiride 50 mg/day was prescribed in addition to her current treatment. In the follow-up examination that was one month later, her previous complaints were partially recovered but she complained of abnormal breast milk from both breasts and breast pain. Hyperprolactinemia induced galactorrhea due to antipsychotic drug use was thought to be the possible etiology. In order to exclude other possible organic etiologies, the patient was consulted by the neurology, endocrinology, gynaecology and obstetrics departments. Plasma blood prolactin level was measured as 91.39 ng/ml. She had been using various antidepressant drugs for the last 4 years and she had never experienced these complaints before. No additional pathologies were detected in the other tests (plasma TSH, T3, T4, ALT, AST, urea, creatinine, glucose levels, hemogram, cranial MRI, hypophysis MRI) and examinations performed. Sulpiride was discontinued since it was considered as the possible etiology. In the next follow-up examination that was one month later her pain symptom had recovered and plasma prolactin level was found to have decreased to 17.94 ng/ml.

Discussion

Prolactin is a polypeptide hormone which is secreted in a circadian rhythm by the lactotroph cells in the frontal lobe of the hypophysis⁴. In drug induced galactorrhea cases, plasma prolactin level is normal or below 100 ng/ml⁵. In our case plasma prolactin level was 91.39 ng/ml and in accordance with the literature. In the first few minutes following the intramuscular injections prolactin level usually increases⁶. Following the oral drug use, plasma prolactin level usually increases gradually in a week and remains constant afterwards⁷. Usually after 48–96 hours after discontinuing the oral antipsychotic drug, plasma prolactin level decreases back to its normal value⁸. When hyperprolactinemia is detected, treatment options are to decrease the antipsychotic drug dosage, to change the current antipsychotic drug with another one that does not effect prolactin level or to add a partial dopamine antagonist to the current treatment.

Naranjo's drug adverse reaction probability scale is used to assess adverse drug reactions. According to this scale, if the score is 9 and higher the reaction is considered to be definite, if the score is 5 to 8 it is probable, if the score is 1 to 4 it is possible and if the score is 0 or less it is doubtful⁹. When this scale was applied to our case, total score was found to be 7 points with the presence of former literature reports about hyperprolactinemia due to sulpiride use (1 point), the initiation of hyperprolactinemia being after the suspected drug's use (2 points), decrease of plasma prolactin level after the discontinuation of the drug (1 point), there being no other possible causes for the hyperprolactinemia (2 points) and the adverse event's being confirmed by an objective evidence (1 point). This finding suggests that the probable cause of the hyperprolactinemia was the use of sulpiride.

Plasma prolactin level increase is frequently reported due to sulpiride use. While in low doses it acts as a partial dopamine agonist, in high doses it acts like a typical D2 antagonist. Although in antipsychotic treatment doses, sulpiride can cause EPS and plasma prolactin level increase, in low doses it can be useful for both activating the patient and aiding the depression treatment, since sulpiride tends to bind to D3 in low doses¹⁰. Its use in patients with depressive disorders and somatic complaints can also be useful for treating complaints like widespread pain and headache¹¹. As far as we know there is no reported cases of hyperprolactinemia induced galactorrhea due to very low dose (50 mg/day) sulpiride use. Due to the adverse effects of the antipsychotic drugs, the patient's life quality might decrease as a result of the negative effects of the drug on patient's social and sexual functions. Consistency of the treatment is worsened because of these adverse effects. When prescribing sulpiride, clinicians should keep in mind the possibility of galactorrhea development even in very low doses and especially in the high risk group. Clinicians should also question galactorrhea symptoms in the follow-up examinations. This might be useful for building better patient-clinician relationship.

References

1. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinol* 2003;28(2):69–82.

2. Wieck, A, Haddad P. Hyperprolactinaemia caused by antipsychotic drugs. *BMJ* 2002;324:250–2.
3. Green AI, Brown WA. Prolactin and neuroleptic drugs. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17(1):213–23.
4. Torre D, Falorni A, Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:929–51.
5. Edge DS, Segatore M. Assessment and management of galactorrhea. *Nurse Pract* 1993;18(6):35–49.
6. Langer G, Sachar EJ, Halpern FS. The prolactin response to neuroleptic drugs. A test of dopaminergic blockade: neuroendocrine. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:996–1002.
7. Spitzer M, Siajjad R, Benjamin F. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstet Gynecol* 1998;91:693–5.
8. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Drugs* 2004;64:2291–314.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. “A method for estimating the probability of adverse drug reactions” *Clin Pharmac Ther* 1981;30(2):239–45.
10. Stahl SM (2012) *Stahl’in Temel Psikofarmakolojisi*. (Çev. Ed. İT Uzbay). İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2012.
11. Rouillon F, Rahola G, Van Moffaert M. Sulpiride in the treatment of somatoform disorders: results of a European observational study to characterize the responder profile. *J Int Med Res* 2001;29:304–13.



Metastatic Invasive Lobular Breast Carcinoma Mimicking Synchronous Breast and Gastric Cancers

Senkron Meme ve Mide Kanserlerini Taklit Eden Metastatik İnvazif Lobüler Meme Karsinomu

Gökhan Tazegül¹, Melek Karakurt Eryılmaz², Fatma Yalçın Müsri², Betül Ünal³, Gülsüm Özlem Elpek³, Hasan Şenol Coşkun²

¹Department of Internal Medicine, ²Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, ³Department of Pathology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

ABSTRACT

Metastatic lobular carcinoma to stomach is seen as small round cells in linear cords within the normal tissue and it is not easily differentiated from signet cell adenocarcinoma of the stomach. Differentiating synchronous primary gastric carcinoma from metastatic involvement is vital in accurately planning treatment. Herein, we report a case of gastric metastatic invasive lobular breast carcinoma initially misdiagnosed as synchronous gastric and breast carcinoma and discuss the diagnostic and therapeutic challenges.

Key words: breast neoplasms; second primary; stomach neoplasms

ÖZET

Memenin lobüler karsinomunun mide metastazı küçük yuvarlak hücreler olarak gözlenir, lineer kordonlar yapar ve midenin taşlı yüzük hücreli kanserinden ayrımı zordur. Bu ayıncı tanı hastanın tedavisini uygun şekilde planlamada hayati öneme sahiptir. Bu vakada başlangıçta senkron gastrik ve meme karsinomu tanısı konulan, sonrasında metastatik invazif lobüler karsinom tanısı alan olgunun seyri ve bu konuda tanı ve tedavi yaklaşımlarının literatür tartışması sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: meme kanseri; ikinci primer; mide kanseri

Introduction

Breast cancer is the most common malignancy in women excluding skin cancers, and it is the second most common cause of cancer related deaths in women. Common metastatic sites of breast carcinoma are liver, bone, lung and brain. Gastrointestinal metastases from breast carcinomas are rare. Herein, we report a case of gastric metastatic invasive lobular breast

carcinoma initially misdiagnosed as synchronous gastric and breast carcinoma and discuss the diagnostic and therapeutic challenges.

Case

A fifty one years old female patient was admitted to general surgery outpatient clinic with dyspeptic complaints. Her symptoms progressively worsened over 6 months. She had hypertension and was on an angiotensin receptor blocker. Family history was positive for colon cancer in her grandfather. Physical examination and routine blood tests were unremarkable. Abdominal ultrasonography revealed multiple gallstones. On upper GI endoscopy, multiple lesions along the lesser curvature of the stomach were seen, biopsy from the lesions showed poorly differentiated adenocarcinoma. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) revealed multiple hypermetabolic nodular lesions on the upper outer quadrant of the right breast, amassing to a total of 3x1.5 centimeters (SUVmax: 4.1) and multiple gastric lesions were seen along lesser curvature of stomach (SUVmax: 7.1). Breast ultrasound revealed multiple lesions; the most prominent lesion was 12x9x7 millimeters in size. Biopsies from breast demonstrated invasive lobular carcinoma (ER:% 100 3+, PR:% 50 2+, c-erbB2 negative, Grade 3, no lymphovascular or perineural invasion). Patient was diagnosed as synchronous breast and gastric cancer. Biopsy results and PET-CT were both taken into consideration while planning the treatment: since gastric cancer was assessed as locally advanced and would be the main determinant of prognosis, patient was treated with paclitaxel-carboplatin-capecitabine (175 mg/m²

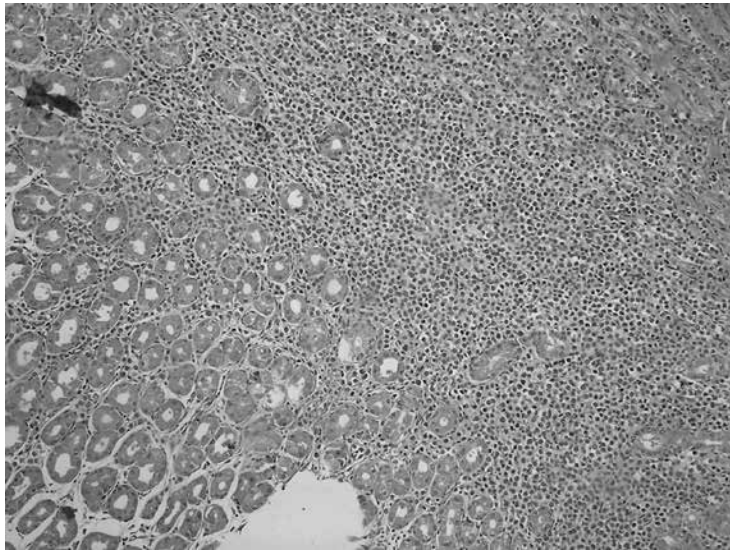


Figure 1. There is a neoplastic infiltration between gastric glandular structures and in lamina propria. (H&E)

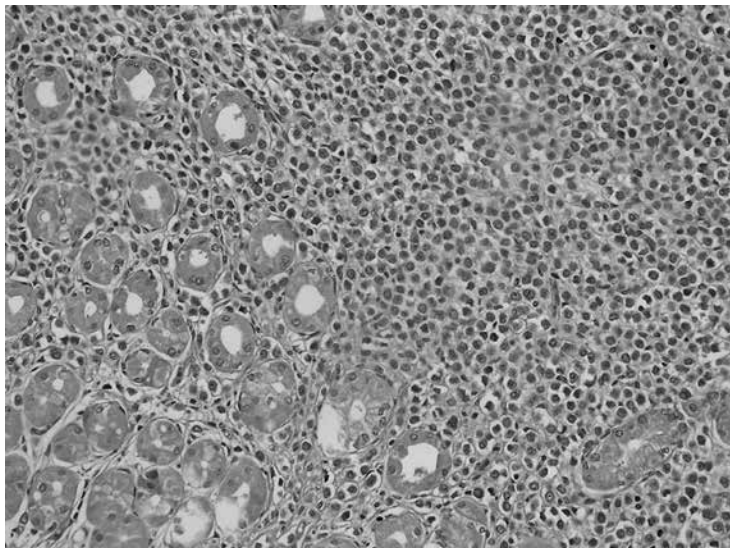


Figure 2. Infiltrative tumor composed of clusters and sheets of tumor cells. (H&E)

paclitaxel D1, 5AUC carboplatin D1, capecitabine 2000 mg/m²/day, D1–14, 21-day cycles) for 3 cycles. After cycle 3, PET-CT showed partial remission on both primaries. Breast mass was reduced to 2x1.5 centimeters (SUV_{max}: 2.5), and only one focus of FDG positivity remained on stomach (SUV_{max}: 7). After cycle 6, PET-CT showed stable disease on breast and gastric cancer showed complete remission. We planned curative surgery for both primary tumors. Firstly, total gastrectomy was performed. Pathological examination of the stomach displayed patchy distribution of poorly differentiated adenocarcinoma foci along the gastric

epithelium, surgical margins were negative for tumor infiltration, tumor cells were prominently located on serosa and muscularis propria rather than mucosa and there were no macroscopic lesions seen on epithelial surface. Twenty lymph nodes out of 26 along the lesser curvature and 6 lymph nodes of out 12 along the greater curvature were positive for metastases. Tumor cells were mucin and mammoglobin negative, they were ER (nuclear strong, 1+) and PR (% 10 nuclear, 2+), CK 7 (+), c-erbB2 (less than% 10 +) positive (Figures 1–3). Immunohistochemistry and pathological appearance of the tumor changed the diagnosis of

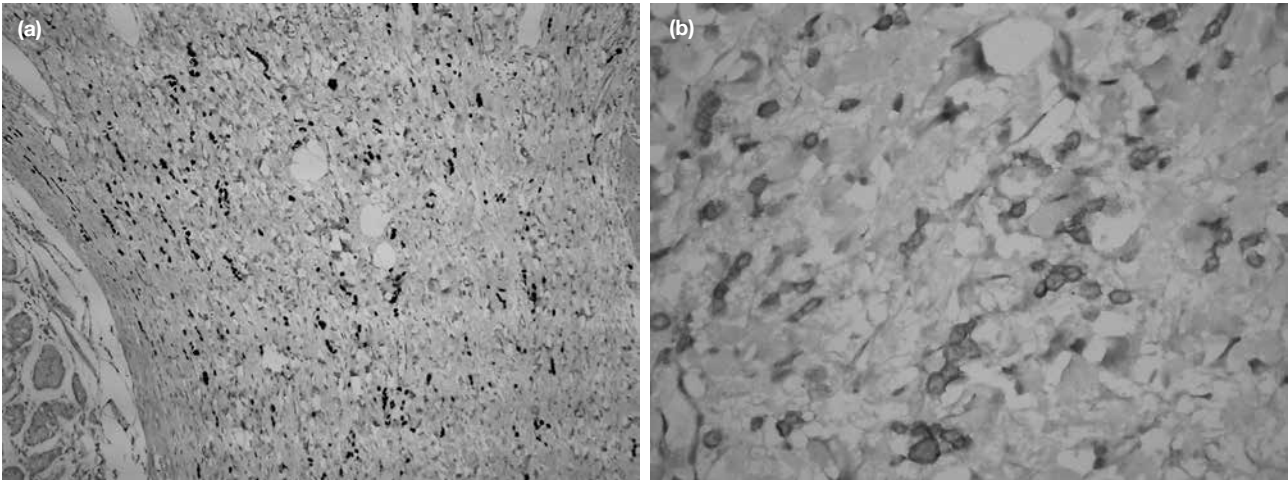


Figure 3. a–b. ER and PR are nuclear positive in tumor cells (a). There are membranous positivity with CK7 and c-erbB2 within the tumor cells (b).

the tumor as metastatic breast cancer rather than primary gastric adenocarcinoma. Patient was re-assessed as metastatic breast cancer and curative surgery of the breast was carried out. Histopathology of the breast revealed MUC-5AC, e-cadherin, mamoglobin and GCDFP-15 negative, CK-18 positive invasive lobular carcinoma (ER:% 95 3+, PR:% 55 3+, c-erbB2 negative, Grade 3). She is now in complete remission 6 months postoperatively.

Discussion

Breast cancer is the most common malignancy in women excluding skin cancers, and it is the second most common cause of cancer related deaths in women. Common metastatic sites of breast carcinoma are liver, bone, lung and brain. Nearly half of patients with breast carcinomas will develop metastases during the disease course. Gastrointestinal metastases from breast carcinomas are rare¹. Although in autopsy studies, presence of gastrointestinal lesions is shown to be 11% of all breast cancer metastases, the overall clinical incidence of gastrointestinal metastases is estimated to be as low as 0.5%. In approximately 1% of cases, gastrointestinal lesions may be the first metastasis². However, isolated gastrointestinal metastases of breast carcinomas are seen less often; in this case, we reported an isolated gastric metastasis of breast carcinoma.

The interval between the diagnosis of the breast lesion and the lesion in the stomach has ranges from simultaneous to 30 years³. Although most cases presented in the literature are consequent diagnoses of breast

carcinomas and gastric metastases, the opposite sequence (gastric metastasis as the first diagnosis) was presented as a case report as well⁴. Synchronous metastasis of lobular breast cancer to the stomach and colon without liver metastasis or peritoneal dissemination is extremely rare, with only five reported cases⁵. This is the sixth case report, to the best of our knowledge, of a synchronous gastric metastasis of breast cancer without other organ involvement.

Gastrointestinal metastases may be asymptomatic; they may present with nausea, vomiting or abdominal pain. They may be seen as an obstructing mass, linitis plastica pattern, a bleeding ulcer or simply a nodule⁶. Cases of simultaneous breast carcinoma with intestinal obstruction was previously reported⁷; however, it is extremely uncommon that invasive breast carcinoma presents with gastric metastatic complaints without any other organ involvement⁸. Our patient was one of the rare patients presenting with dyspeptic complaints rather than primary complaints regarding breasts.

Metastatic lobular carcinoma to stomach is seen as small round cells in linear cords within the normal tissue and it is not easily differentiated from signet cell adenocarcinoma of the stomach¹. In our case, first gastroscopic biopsy showed poorly differentiated adenocarcinoma; however, after surgery, immunohistochemistry and pathological appearance of the tumor changed the diagnosis of the tumor as metastatic breast cancer rather than primary gastric adenocarcinoma. Similar diagnostic challenges have

been discussed in the literature. Schwarz et al.⁷ recommended histopathologic and immunohistochemical comparison of breast cancer and the gastrointestinal (GI) tumor for differentiating second primary or metastatic involvement. Estrogen receptor, progesterone receptor and c-erbB2 status can help distinguish primary gastric carcinoma from metastatic involvement. However, even if the primary breast tumor is positive for estrogen receptor, progesterone receptor or c-erbB2; some primary gastric cancers may be estrogen receptor, progesterone receptor and c-erbB2 positive as well. In one study with gastric cancer patients, estrogen receptor positivity was 27.7% for males and 31.0% for females, while progesterone receptor positivity was 9.2% for males and 11.9% for females⁹. In HER-EAGLE Study including a total of 4949 patients¹⁰, overall HER2 positivity for gastric cancer was 12.9%. If the primary breast cancer is negative for these markers, it cannot be used as a marker⁷.

Differentiating synchronous primary gastric carcinoma from metastatic involvement is vital in accurately planning treatment. Literature states that a second primary tumor could be offered surgery on curative aim; however, metastatic disease requires systemic chemotherapy and is associated with poor prognosis¹¹. However, treatment of gastric metastases of primary breast carcinoma is hormone therapy or chemotherapy. It is recommended that surgery in such metastatic patients should only be reserved for palliation of obstruction, bleeding or perforation¹. In this case, due to the diagnostic challenge, we treated the patient as synchronous gastric and breast carcinomas initially, which had a good response to chemotherapy. It was revealed only after surgery that the initial diagnosis was wrong, regardless, patient had a curative surgery of her metastatic site. After surgery, primary tumor was resected as well and patient had complete remission afterwards.

In conclusion, synchronous gastric metastasis of invasive lobular carcinoma is very rare. Patients may present with dyspeptic complaints rather than primary breast complaints. Diagnosis of such patients requires exhaustive immunohistochemistry analysis and tissue samples to differentiate synchronous primary gastric carcinomas from metastatic involvement, since it is mainstay of the treatment plan. Chemotherapy is recommended for patients with metastatic involvement; however, curative surgery may be planned in patients with a single metastatic area as well.

References

1. Rachan Shetty KS, Challa VR, Lakshmaiah KC, Champaka G, Babu KG. Gastric metastases from breast cancer: A report of two cases and review of literature. *J Cancer Res Ther* 2015;11:660.
2. Zhang B, Copur-Dahi N, Kalmaz D, Boland BS. Gastrointestinal manifestations of breast cancer metastasis. *Dig Dis Sci* 2014;59:2344–6.
3. Ellis MC, Mason T, Barnett J, Kiesow LL, Vetto JT. Gastric malignancies in breast cancer survivors: pathology and outcomes. *Am J Surg* 2009;197:633–636.
4. Buka D, Dvořák J, Richter I, Hadzi ND, Cyrany J. Gastric and Colorectal Metastases of Lobular Breast Carcinoma: A Case Report. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2016;59:18–21.
5. Takeuchi H, Hiroshige S, Yoshikawa Y, Kusumoto T, Muto Y. A case of synchronous metastasis of breast cancer to stomach and colon. *Anticancer Res* 2012;32:4051–5.
6. Ambroggi M, Stroppa EM, Mordenti P, Biasini C, Zangrandi A, Michieletti E, et al. Metastatic breast cancer to the gastrointestinal tract: Report of five cases and review of the literature. *Int J Breast Cancer* 2012;2012:439023.
7. Schwarz RE, Klimstra DS, Turnbull ADM. Metastatic breast cancer masquerading as gastrointestinal primary. *Am J Gastroenterol* 1998;93:111–114.
8. Zuhair AR, Maron AR. Occult bilateral invasive lobular carcinoma of the breast presenting as gastroduodenal metastases: a case report. *Breast Dis* 2015;35:63–5.
9. Matsui M, Kojima O, Kawakami S, Uehara Y, Takahashi T. The prognosis of patients with gastric cancer possessing sex hormone receptors. *Surg Today* 1992;22:421–5.
10. Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, Chu KM, Soucy G, Dos Santos LV, et al. HER2 Status in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Results of the Large, Multinational HER-EAGLE Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. Epub 2016 Aug 3.
11. Jones GE, Strauss DC, Forshaw MJ, Deere H, Mahedeva U, Mason RC. Breast cancer metastasis to the stomach may mimic primary gastric cancer: report of two cases and review of literature. *World J Surg Oncol* 2007;5:75.



Aşı Reddine Genel Bir Bakış ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

An Overview of Vaccine Rejection and Review of Literature

Hayrunnisa Bekis Bozkurt

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Immünization with vaccine preventable diseases no doubt is the best cost effective challenge in the last century. By the vaccination programs all over the world with smallpox, the large part of the world and in our country polio and neonatal tetanus has been eradicated, and the incidence of other diseases in the program has declined markedly. While The World Health Organization (WHO) trying the vaccination programs to be generalized, starting in Europe and America, and feel the impact in our country the last seven years began the concept of the 'vaccine rejection' is seen as a growing threat in the coming years. It's not only for individual, it has been also a danger for public health. On the vaccine hesitancy and rejection studies have been made abroad, quer-ying why the vaccines be accused. But there is no study in our country because the problem in our country exist the last 5–7 year yet. Additional information related to the topic are needed.

Key words: vaccine rejection; vaccine hesitancy; immunization

ÖZET

Aşı ile bağışıklanma şüphesiz son yüzyılın önlenebilir hastalıklar ile verdiği maliyet etkin en iyi mücadeledir. Aşılama programları ile tüm dünyada çiçek hastalığı, dünyanın büyük kısmında ve ülkemizde polio ve neonatal tetanoz eradike edilmiş, programdaki diğer hastalıkların görülme insidansı belirgin azalmıştır. Dünya sağlık örgütü (WHO) aşılama programlarının yaygınlaştırılması, etkin hale getirilmesi için çalışırken, Avrupa ve Amerika'da başlayan ve son 7 yıldır ülkemizde de etkisini hissettirmeye başlayan 'aşı reddi' kavramı önümüzdeki yıllarda giderek büyüyen bir tehlike olarak görülmektedir. Aşı reddi sadece bireysel değil toplum sağlığını da tehlikeye atmaktadır. Yurtdışında aşı tereddütü ve redleri üzerine, aşılama suçu olduğu nedenler sorgulanarak çalışmalar yapılmıştır. Ancak ülkemizde sorun henüz son 5–7 yılı etkilediği için çalışma yoktur. Konu ile ilgili ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: aşı reddi; aşı tereddütü; bağışıklanma

Giriş

Aşı

Aşılama zayıflatılmış virüs ya da bakterilerin ya da bunların antijenik parçalarının vücuda verilerek yapay bağışıklık elde edilmesidir. Bu sayede bulaşıcı hastalıklar başta olmak üzere morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan hastalıkların engellenmesi ya da zarar verme oranının azaltılması amaçlanmıştır¹. Aşı hem bireysel bağışıklanmayı sağlar hem de aşılanmamış kişilerin, aşılanan kişiler nedeniyle, hastalık etkeni ile temaslarının azalması sonucu, toplumda o hastalığın görülme hızının azalması demek olur ki buna toplumsal bağışıklık (Herd Immunity) denir². Dolayısı ile aşılama programları bulaşıcı hastalıkları engelleme ve ortadan kaldırma, hastalıkların morbidite ve mortalitesini azaltma, sağlıklı toplum gelişimi için maliyet etkin en iyi yöntemdir³. Dünya sağlık örgütünün 2017 raporuna göre hala yaklaşık 1,5 milyon kişi aşı ile önlenebilir hastalıklardan ölmektedir⁴.

Ülkemizde Aşı

Türkiye'de ilk yoğun aşılama programı 1981 yılında 5 hastalığa karşı başlatılan genişletilmiş bağışıklama programıdır. Bu program 2005 yılında 7 hastalığa karşı, 2013 yılında 13 hastalığa karşı toplam 18 doz aşı olacak şekilde genişletilmiştir. Ülkemizdeki aşılama takvimine göre difteri, boğmaca, tetanoz, kızamık, tüberküloz, poliomyelit, hepatit B, kızamıkçık, kabakulak, pnömokok ve heamophilus influenza Tıp b enfeksiyonları, hepatit A ve suçiçeği hastalıklarına karşı ücretsiz olarak tüm çocukların aşılama hedeflenmektedir⁵. WHO 2002'de etkin aşılama programı sayesinde ülkemizin polioidan, 2009'da ise maternal ve neonatal tetanozdan arındırıldığını duyurmuştur⁶. Diğer hastalıkların insidanslarında da belirgin azalma

mevcuttur. Yalnızca Kızamık ile ilgi aşılama oranı artmasına rağmen, 2013 yılında bir miktar artış görülse de ek aşılama ile bu oran tekrar düşürülmüştür⁷.

Aşı Reddi Kavramı

Ülkemizde 2007 yılı itibari ile her bir antijen için aşılama oranları %95'in üzerine çıkmıştır. 2007'den önceki dönemlerde ise zorunlu aşılama uygulamasına rağmen aşılama oranları %75 civarındaydı. Bunun nedenleri arasında coğrafi konum ve iklim şartları, kayıt tutma sistemindeki yetersizlikler, kanun kaynaklı tedbirlerin ve sağlık sunanlar için olumsuz mali teşviklerin olmaması sayılabilir⁶. Yani aşı reddi değil aşıya erişimde güçlükler vardı. Bununla birlikte aşılama oranlarının artmasında çeşitli devlet politikaları etkili oldu. Ancak dünyada 1990'lı yıllarda, ülkemizde de 2010 yılından itibaren 'aşı reddi' kavramı ortaya çıkmıştır. Aslında bu kavramın temeli 1850'li yıllara, İngiltere'ye dayanmaktadır. 1853'te İngiltere'de olan çiçek salgınında devlet halkı o zamanın şartları gereği detaylı bilgilendirme yapmaksızın zorunlu aşı yaptırmış ve reddetmek isteyenlere hapis cezaları ve ağır cezalar uygulamıştır⁸. Yapılan bu uygulamalar insan doğası gereği tepki ile karşılanmıştır. Zamanla bilinçlenmenin artması ve çeşitli politikalar ile bu direnç azaldı. Bununla birlikte son 20 yılda özellikle son 8 yılda aşı karşıtlığı-aşı kaygıları tekrar artmaya başladı öyle ki DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) 2012 yılında 'Aşı Tereddütleri Çalışma Grubu' (Vaccine Hesitancy Working Group) adı ile aşı reddini araştırmak için bir grup kurdu⁹. Bu grubun çalışmaları sonucu DSÖ-Unicef'in hazırladığı rapora göre aşı tereddüdü ile aşı reddi farklı tanımlandı. Aşı tereddüdü aşırı kabullenmekte gecikme veya aşıya ulaşılmış olmasına rağmen reddetme durumu olup, bir ya da daha fazla aşı için söz konusudur. Aşı reddi ise tüm aşıları reddetme iradesi ile yaptırmama durumudur¹⁰.

Ülkemiz'de ise tek tük aşı redleri 2010'dan itibaren olurken 2015'de Ordu'da yaşayan bir savcının ikiz bebeklerine aşı yaptırmaması üzerine aile sağlık ve sosyal il müdürlüğü çocuklar için sağlık önlemi davası açtı. İkizlerin babası bireysel hak ihlali ve onam alınma zorunluluğu getirilmesi isteği ile karşı dava açtı ve bu davayı kazandı. Gazetelerde ve sosyal medyada 'İkiz bebeklerine aşı yaptırmayan savcının hukuk zaferi' olarak yansıtılan bu durumun ardından, birçok 'dini ve felsefi etkin' kişilerin öncülük ettiği gruplar aşı karşıtı söylemlerini artırdılar. Çığ gibi büyüyen bu süreçte ebeveynler kendi rızaları ve imzaları ile çocuklarına aşı yaptırmadılar. Sağlık bakanlığının Aralık 2017'de yaptığı açıklamaya göre aşı reddinde bulunan aile sayısı 10,000 i geçti^{11,12}.

Aşılar Neden Suçlandı?

DSÖ aşı reddi nedenlerini bireysel, toplumsal, bağlamsal ve örgütsel ana başlıkları altında toplamıştır¹³. Yurtdışında yapılan çalışmalarda aşı suçlamaları ile ilgili tespit edilen en önemli iddialar Tablo 1'de gösterilmiştir. Aşıların içerdiği kimyasallar nedeni ile toksik olduğu, aşı üreten firmaların bu işten elde ettiği büyük finansal getirinin art niyetli olabileceği kaygısı, doğal bağışıklanmanın ya da doğal yöntemlerin hastalıklardan korunmada daha etkin olması gibi iddialar başı çekmektedir¹⁴. Ülkemizde çocukluk çağı aşı redleri ile ilgili çalışma yoktur. Eksik aşılı olma, tüm aşıları yaptırmama durumları ile ilgili çalışmalar olmuştur. 2004 yılında Urfa'da gebelerde ve çocuklarda yapılan tetanoz aşılama oranlarını ve aşılamadaki sorunları araştıran bir çalışmada kaçırılmış fırsatlar, aşının önemsenmemesi (%21), geçici tarım işçiliği nedeniyle yaptırmama (%27) ve aşının zararlı olduğunu düşünme (%21) olarak belirlenmiştir^{15,16}. 2017 yılında Denizli'de yapılan Sağlık çalışanlarının influenza aşısına yaklaşımlarını

Tablo 1. Aşı reddine neden olan iddialar

Aşılar civa, alüminyum, eter, antibiyotik ve birçok kimyasal içerir ve bunlar otizm ve benzeri hastalıklara neden olur

Aşı üreten firmalar çok büyük gelirler elde ettiği için art niyetli bir 'Pazar' olabilir

Aşılama yerine hastalık geçirilerek daha iyi bağışıklık sağlanır

Tamamlayıcı ve alternatif tıp daha etkin ve yan etkisi daha azdır

Çocukların bağışıklık sistemi daha tam gelişmemiştir ve aşılar bağışıklık sistemine zarar verir

Aşıların etkinliğini ve güvenilirliğini kanıtlayan çalışmalar yoktur

Aşıların yan etkilerini bildiren çalışmalar vardır

Bazı 'dini, felsefi etkinlik kazanmış kişiler' ve bazı 'doktorlar' aşıların zararlı olduğunu anlatmakta ve çocuklarına yaptırmamaktadır.

araştıran çalışmada aşı olmak istemeyenlerin en önemli nedenleri aşının gerekliliğine inanamama (%64,5), diğer korunma yöntemlerini tercih etme (%40,9), yan etkilerinden korkma (%39,1) olarak bulundu¹⁷. Ülkemiz de buna benzer spesifik, erişkin aşı kabulü ile ilgili çalışmalar olsa da çocukluk çağında tüm aşılardan reddi ile ilgili çalışma yoktur.

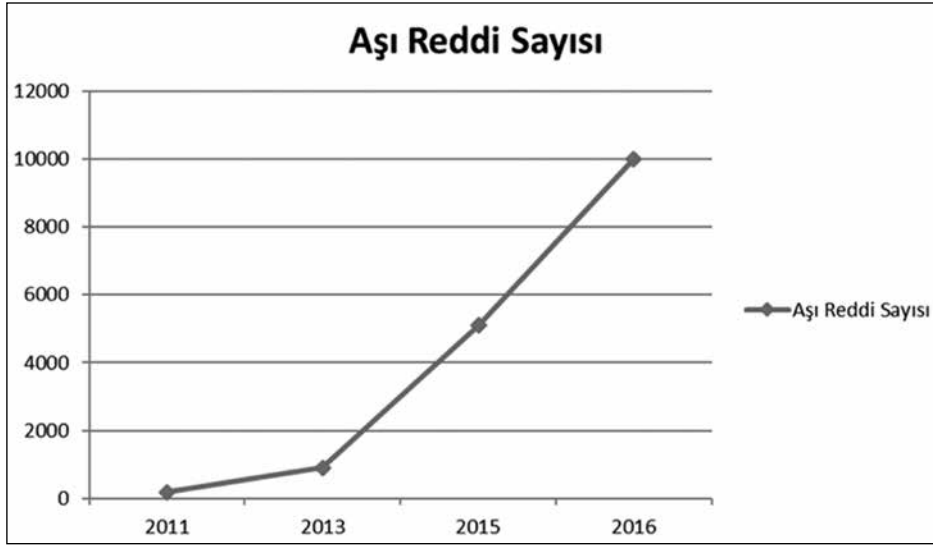
Aşının tarihine baktığımızda günümüze kadar geçen süre içerisinde aşılardan birçok kez suçlanmıştır. Ancak suçlamaların çoğu mitolojik temellidir. Daha 'tıbbi görünümü' açıklamalar ile yapılan suçlamalar ise klinik olarak kanıtlanamamıştır. Örneğin aşılardan içeriğindeki civanın otizm yol açtığı iddiası ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak hiçbir çalışma bu iddiayı kanıtlamamıştır. Buna rağmen Amerika hükümeti aşılardan civayı çıkardığını açıklamıştır¹⁸. Ülkemizde de 2009 yılından itibaren civasız aşıya geçildiği sağlık bakanlığı tarafından bildirilmiştir¹⁹. Ancak ebeveynler aşılarda hala civa olduğuna ve bunun uzun vadede otizm ile ilişkili olduğuna inanmaktadır. Benzer şekilde alüminyum ve diğer kimyasalların vücutta biriktirmesine ve ileride kronik hastalıklara yol açacağına inanmaktadır. Alüminyumun nörotoksin olduğunu, beyin gelişimi henüz tamamlanmayan süt çocuklarına alüminyum içeren aşılardan yapılmasının nörolojik gelişim ve otoimmün hastalıklara yol açabileceğini içeren iddialar vardır²⁰. Yapılan laboratuvar çalışmalarında alüminyum ve civanın beraber nöron hücre kültürlerindeki toksik etkilerinden söz edilmiştir, başka bir çalışmada ise bazı koyunlarda aşılardan sonrası ensefalit geliştiği iddia edilmiştir^{21,22}. Ancak klinik olarak, aşıya bağlı ensefalit gelişen olgu bildirimi olmadığı gibi aşılardan önlediği birçok ensefalit ve menenjit vardır. Hib menenjit sayısı ülkemizde 2005 yılında 28 iken, 2012 yılından itibaren 0'dır²³. Yapılan çalışmalarda son 20 yılda Amerika'da en fazla kızamık vakasının 2014 yılında görüldüğü ki bu vakaların çoğunun bireysel olarak aşı reddi olduğu ortaya konmuştur²⁴. Benzer şekilde Avrupa'da 2011 yılında kızamık vaka bildiriminde önemli artış görülmüştür ve bunların %85'inin aşılanmamış veya aşı kaydı olmayan kişiler olduğu tespit edilmiştir²⁵. Avrupa Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi (ECDC)'nin 2017 verilerine göre Avrupa'da kızamık vaka sayısı 2016 yılının yaklaşık üç katıdır ve bunun büyük kısmı Romanya ve İtalya'dan bildirilmiştir. Tanı alan vakaların %87'sinin aşılanmayı reddettiği tespit edilmiştir. Aşı retleri nedeni ile Avrupa'da görülen bu kızamık salgınında 35 hastanın kızamık nedeni ile ölümü bildirilmiştir²⁶.

Bir diğer konu ise alternatif ve tamamlayıcı tıp ile hastalıklardan aşıya göre daha iyi korunulacağını düşünülmesidir. Avustralya'da bununla ilgili yapılan çalışmalarda aşıyı reddedenlerin alternatif tıp yöntemlerine daha sık başvurdukları görülmüştür. Yapılan çalışmalarda tamamlayıcı tıp yöntemleri daha doğal, kimyasal olmayan, yan etkisi olmayan, büyük ilaç şirketlerinin para kaygısını barındırmayan güvenilir yöntemler olarak görülmektedir^{27,28}. Aslında alternatif ve tamamlayıcı tıp adı verilen bu yöntemler (akupunktur, aromaterapi, homeopati, naturopati, aktarlar, hacamat, sülük tedavisi yöntemleri, fitoterapi) tıbbi tedaviye yardımcı olabilirler ancak tıbbi tedavinin yerini alamazlar²⁹. Kelimelerin toplum üzerindeki etkisini düşünürsek, alternatif tıp yerine destekleyici-tamamlayıcı tıp demek daha uygundur. Bu yöntemleri uygulayan kişi ya da kişilerin büyük çoğunluğunun eğitimsiz, sertifikasız ve devlet kontrolünden uzak olması ülkemiz için büyük tehlike arz etmektedir.

Aşılardan yan etkilerinin olması bir diğer kaygı uyandıran durumdur. Venezuela'da aşı reddinde bulunan ebeveynlerle ilgili çalışmada aşılardan yan etkileri ve bir aşının birden fazla yapılmasının gereksiz olduğu fikri ön plana çıkmıştır³⁰. Evet aşılardan yan etkilerini artırmak ve bozulmasını önlemek için içerisine konan diğer maddelerin basit ağrılardan anafilaksiye kadar birçok yan etkisi olabilir. Ancak aşılardan yan etkileri hastalığın kendisi ile kıyaslandığında çok daha seyrek ve hafif formdadır³¹. Ayrıca tıbbi bütün müdahalelerin risk taşıdığını bilmek ve bilimsel olarak sağlık personeli tarafından hastaları bilgilendirmek bu konudaki kaygıları azaltabilir. Yarar-zarar dengesi düşünüldüğünde yapılan çalışmalar aşı ve aşılanma lehinedir³². Aşılardan güvenilirliğini ve etkisini artırmak için yan etkilerini azaltmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulabilir, ancak yararları düşünüldüğünde bu durumun aşı reddine yol açması akıldan ve bilimden uzaktır.

Aşı redlerinde özellikle annelerin oluşturduğu sosyal medya ve benzeri magazin sitelerinin yaptığı 'aşının önlediği hastalıklar' yerine 'aşının neden olduğu hastalıklar' gibi propagandalar çok etkin olmuştur³³. Atwell ve ark. nın³⁴ 2017'de Avustralya'da yaptığı çalışmada aşıyı reddeden ebeveynlerin aşılanmamış çocukları için 'Sağlıksızlar' (The Unhealthy Other) propagandası sosyal medyadaki ve iletişim araçları ile kitleler üzerindeki etkileri tartışılmıştır.

Bir diğer konu dini ve felsefi etkin kişilerin veya grupların yönlendirmeleridir. Nijerya'da yapılan bir çalışmada polio eradikasyon programında polio aşısına



Şekil 1. Türkiye'deki aşı reddi sayısı

karşı duyulan kaygıları gidermede dini ve geleneksel liderlerin üzerinde durmak gerektiği vurgulanmıştır³⁵. Yapılan çalışmalar Afrika, Afganistan, Hindistan'da dini inançların ve dini liderlerin aşı retlerinde etkin olduğunu göstermiştir. Jarett ve ark. larının³⁶ 2015 yılında DSÖ 'Aşı Tereddütleri Çalışma Grubu' analizine göre insanların kendilerini daha bilgili ve farkındalıklarını artmış olarak tanımlaması aşılarla ilgili güven sorularının başını çekmekte, aşıya ulaşılabilirliği saymazsak dini ve felsefi etkin kişilerin yönlendirmeleri ise çözülmesi zor karşılıklı diyaloga ihtiyaç duyulan bir problem olarak görülmektedir.

Türkiye'de ve Dünya'da Aşı Reddi

Türkiye'de aşıyı reddeden aile sayısı 2011 yılında 183 iken, 2013'de 913, 2015'te 5091 ve 2016'da 10,000'in üzerine çıkmıştır¹² (Şekil 1). Ülkemizde bu ivme ile aşı redleri devam ederse yaklaşık 5 yıl sonra bağışıklanma oranının %80'lere ineceğini, dolayısı ile çok çok az gördüğümüz hastalıkların insidansında önemli artışlar olacağını, belki de eradike ettiğimiz vakaların tekrar görüleceğini tahmin etmekteyiz.

Dünya'da ise bağışıklanma aşılanma oranları arttıkça önlenebilir hastalıklardaki vaka bildirim sayısı ve ölüm oranlarının azaldığını görmekteyiz. Aşılanma oranları ülkeden ülkeye değişmektedir. Afganistan, Pakistan, Nijerya, Hindistan'da aşılanma oranları %70–80'ler civarında iken, Avrupa ve Amerika'da genel olarak

%90'ın üzerindedir³⁷. Aşılanma oranları düşük olan ülkelerde ekonomik zorluklar, savaşlar, aşıya ulaşımındaki zorluklar ön plandadır³⁸. Bununla birlikte DSÖ'nün verilerine göre aşı yaptırmaması için hiçbir ekonomik, sosyal ve yasal engelin olmadığını düşündüğümüz Avrupa'da ve Amerika'nın Colorado gibi birkaç eyaletinde bağışıklanma oranlarında 2012 ile 2016 yılları arasında %2–4 oranında düşüşler görülmüştür³⁹. Bazı aşılarla karşı bağışıklanma daha da düşmüştür. Örneğin İtalya'da kızamık aşılanma oranları 2015'de %85'e tüm Avrupa'da ise %88'e kadar düşmüştür⁴⁰. 2017 verilerine göre Avrupa'da difteri, tetanoz, boğmaca aşısı ile bağışıklanma oranı %92'ye, Amerika'da %91'e düşmüştür. Amerika'da kızamık aşısı ile bağışıklanma oranı ilk doz için %92 iken, iki doz aşı için %54'tür. 2012'de bu değerler ilk doz aşılar için %95'in üzerinde idi^{37,39}. Bunun nedeninin aşı karşıtı söylemler ile ortaya çıkan aşı redleri olduğu düşünülmektedir. Aşılanma oranlarındaki bu azalmanın topluma önlenebilir hastalık sayısında artış olarak yansımalarını görmekteyiz. Difteri, kızamık ve boğmaca sayılarındaki artış dikkat çekici olmuştur. Bu ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir. Eradike edildiği bilinen polio, 2015 yılında Polonya'da 1, Kıbrıs'ta 1 olmak üzere 2 vakada görülmüş, ECDC yayınladığı raporda aşı karşıtlığına dikkat çekmiş ve tehlike olarak göstermiştir⁴¹. Türkiye'de bildirilen vaka sayılarında dalgalanmalar olması, aşı reddi sayılarının henüz toplumun az bir kısmını oluşturması yorum yapmak için erken olduğunu göstermektedir. Türkiye'de 2016 yılı itibari

ile genel bağışıklanma oranının %95 civarında olduğu bilinmekle birlikte, aşı retleri giderek büyüyen bir sağlık tehdidi olacaktır.

Bağışıklanma ve Devlet Politikaları

Toplumun aşılama yüzdesi ile devlet politikaları arasında net bir ilişki yoktur. Gönüllü aşılama politikası izleyen devletlerin aşılama oranları, zorunlu aşılama politikası izleyen devletlerden geride değildir⁴².

Devlet politikalarına baktığımızda Amerika'da aşı uygulaması zorunlu olmakla birlikte 'dini, tıbbi, felsefi muafiyet' gibi maddeler de esneklik kazandırılmıştır⁴². Bununla birlikte Amerika'da bu esnekliği de kabul etmeyen 5 eyalet bulunmaktadır. İngiltere, Kanada ve İsveç'te gönüllü aşılama programları uygulanırken, devlet toplumsal aşılama oranlarını yüksek tutmak için sağlık sunucuları ve sağlık hizmeti alanlara pozitif finansal teşvikler uygulamaktadır. Belçika ve Polonya'da ise aşı retleri hapis veya yüksek para cezaları ile cezalandırılmaktadır. Türkiye'de zorunlu aşılama uygulamakla birlikte aşı redlerine karşı hukuki bir düzenleme mevcut değildir⁴³. Aşılama reddeden vakaların durumuna göre yeni düzenlemelere ihtiyaç olacaktır.

Sonuç

Aşı redlerinde devlet politikaları etkin gibi gözükse de dini ve felsefi etki kişi ve grupların ve günümüz teknolojinin kullanımı nedeni ile sosyal medya ve iletişim araçlarının etkisi oldukça önemlidir. Yapılan birçok çalışmada ilaç ve aşı konusunda yine hekimlerin ve sağlık personelinin hasta ile olan iletişiminin, doğru, güvenilir ve etkili aktarımının önemi vurgulanmıştır⁴³. Şüphesiz devlet toplum sağlığı açısından gerekli politikaları izleyecektir. Bununla birlikte aşılama ve aşılama ile ilgili olarak da bilimsel çalışmalar yapılmasına, güveni artırmaya yönelik araştırmalar yapılmasına, ülkenin etkili kişileri ile bakanlığın ilgili personelinin diyaloglar kurarak, sosyal medya, teknoloji ve iletişim araçlarını kullanması ve tüm bunları yaparken bilimsel verilerle halkı aydınlatmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Kutlu R. Çocukluk Çağı Aşılımları Childhood Vaccinations. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2017;8(5):311-8.
2. <http://millipediatri.org.tr/Uploads/EditorImages/files/asilama.pdf> Ülkemizde Güncel Aşılama. Erişim tarihi 23 02 2018.

3. Haverkate, M., D'Ancona F., Giambi C., Johansen K., Lopalco PL., Cozza V., Appelgren E. (2012). On behalf of the VENICE project gatekeepers and contact points. Mandatory and Recommended Vaccination in the EU, Iceland and Norway: Results of the VENICE 2010 Survey on the Ways of Implementing National Vaccination Programmes. EuroSurveill 2018;17(22):1-3.
4. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/> Immunization coverage Fact sheet Reviewed January 2018
5. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11080/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi.html> Genişletilmiş Bağışıklama Programı genelgesi. T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişim tarihi 15.02.2018
6. WHO, UNICEF, World Bank. State of the World's Vaccines And Immunization, 3rd Ed. Geneva, World Health Organization, 2009.
7. Topaç O. Ülkemizde Aşı Uygulamaları Genişletilmiş Bağışıklama Programı 23-25 EKİM 2017 6. Puader Kongresi / ANTALYA http://www.puader2017.com/webkontrol/uploads/files/1_Osman%20TOPA%C3%87.pdf
8. Boom, Julie A., Cunningham, Rachel M. Understanding and Managing Vaccine Concerns.2014,VI. 5 illus. 3 illusin color. Softcover. <http://www.springer.com/gp/book/9783319075624>
9. WHO, The SAGE Vaccine Hesitancy Working Group. What Influences Vaccine Acceptance: A Model of Determinants of Vaccine Hesitancy. Ulaşım Tarihi: 16.02.2018 http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Model_analyze_driversofvaccine_Confidence_22_March.pdf
10. Larsona HJ., Jarrett C., Schulz WS. , Chaudhuri M. , Zhouc Y., Dube E. , Schuster M., MacDonaldf NE., Wilsona R., the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. Vaccine 33(2015)4165-4175.
11. <http://www.hurriyet.com.tr/kelebek/saglik/ikiz-bebeklerine-asi-yaptirmayan-savcinin-hukuk-zaferi-29343111> Erişim tarihi: 20.02.2018
12. <https://www.medimagazin.com.tr/hekim/genel/tr-saglik-bakanligi-asi-yaptirmayan-10-bin-aileyi-takibe-aldi-karatayabilimsel-ol-vurgusu-yapti-2-12-75683.html> Erişim tarihi: 20.02.2018
13. WHO, The SAGE Vaccine Hesitancy Working Group. What Influences Vaccine Acceptance: A Model of Determinants of Vaccine Hesitancy. Erişim tarihi: 16.02.2018 http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Model_analyze_driversofvaccine_Confidence_22_March.pdf
14. Hausman BL, Ghebremichael M, Hayek P, Mack E. 'Poisonous, filthy, loathsome, damnable stuff': the rhetorical ecology of vaccination concern. Yale J Biol Med 2014;87:403-16.
15. Kurçer MA, Şimşek Z, Solmaz A, Dedeoğlu Y. Şanlıurfa Harrankapı Sağlık Ocağı Bölgesi'nde 0-2 yaş çocuk ve gebelerde aşılama oranları ve aşılama sorunları. Harran Üniv Tıp Fak Derg 2005;2(2):10-5.
16. Gülgün M, Fidancı K, Karaoğlu A, Güneş Ö, Kesik V, Altun S, et al. Bir askeri hastanenin çocuk poliklini- ğine başvuran çocukların 0-24 ay arasındaki aşılama durumlarının değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Derg 2014;56:13-6.

17. Sarı T., Temoçin F, Köse H. Sağlık Çalışanlarının İnfluenza Aşısına Yaklaşımları Klinik Derg 2017;30(2):59–63.
18. Offit PA. Thimerosal and vaccines-a cautionary tale. N Engl J Med 2007;357:1278–9.
19. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1117,gbp genelge2008.pdf> pdf Erişim tarihi: 25.02.2018
20. Miller NZ. Aluminium in Childhood Vaccines Is Unsafe. J Am Physic Surg 2016;21(4):109–117.
21. Haley BE. Mercury toxicity: genetic susceptibility and synergistic effects. Medical Veritas 2005;2(2):535–542. Available at: <http://www.1796kotok.com/pdfs/haley.pdf>. Accessed: Aug 23, 2016.
22. Luján L, Pérez M, Salazar E, et al. Autoimmune/ autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. Immunol Res 2013;56(2–3):317–324.
23. <https://tsim.saglik.gov.tr/forms/frmservlet?config=tsim>. Sağlık bakanlığı Temel Sağlık İstatistik Modülü. Erişim tarihi: 26.02.2018.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Measles cases in the United States reach 20-year high. Available at: <https://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0529-measles.html>. Accessed February 2, 2018.
25. Cottrell S., Robert RJ. Measles outbreak in Europe. BMJ 2011;342:d3724. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d3724> (Published 15 June 2011).
26. <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/measles-cases-eu-treble-2017-outbreaks-still-ongoing>. European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union. Erişim tarihi: 02.03.2018
27. Chow, M. Y. K., Danchin, M., Willaby, H. W., Pemberton, S., Leask, J., 2017. Parental attitudes, beliefs, behaviours and concerns towards childhood vaccinations in Australia: a national online survey. Aust. Fam. Physician 46, 145–151.
28. Attwell K, Ward PR, Meyer SB, Rokkas PJ, Leask J. “Do-it-yourself”: Vaccine rejection and complementary and alternative medicine (CAM). Soc Sci Med 2018;196, 106–114.
29. Pedersen, I. K., ‘It can do no harm’: body maintenance and modification in alternative medicine acknowledged as a non risk health regimen. Soc Sci Med 2013;90, 56–62.
30. Burghouts J, Nogal B, Uriepero A, Hermans PW, Waard JH, Verhagen LM Childhood Vaccine Acceptance and Refusal among Warao Amerindian Caregivers in Venezuela; A Qualitative Approach. PLoS ONE 2017;12(1), e0170227.
31. Özen M. Doğan N. Aşı-Hastalık ilişkisi: Söylenti mi, Gerçek mi?. Klinik Gelişim 2012;25, 16–20.
32. Argüt N., Yetim A., Gökçay G. Aşı Kabulünü Etkileyen Faktörler. Çocuk Derg 2016;16(1–2), 16–24.
33. Daly G. Vaccinism terminology: how to empower instead of cower. Available at: https://issuu.com/naturalmothermagazine/docs/february_2017_final. Accessed february 13, 2018.
34. Attwell K, Smith DT, Ward PR. The ‘Unhealthy Other’: How vaccine rejecting parents construct the vaccinating mainstream. Vaccine 2018, 36, 1621–1626.
35. Taylor S, Khan M., Muhammad A., Akpala O., Strien M., Morry C., Feek W., Ogden E. Understanding vaccine hesitancy in polio eradication in northern Nigeria. Vaccine 2017;35(47), 6438–443.
36. Jarrett C, Wilson R, O’Leary M, Eckersberger E, Larson HJ. the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Strategies for addressing vaccine hesitancy - A systematic review. Vaccine 2015;33, 4180–4190.
37. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gseurprofile.pdf?ua=1 Data received as of 2017-Jul-11. Global and regional immunization profile European Region. Erişim tarihi: 28.02.2018.
38. Teleb N, Hajjeh R. Vaccine preventable diseases and immunization during humanitarian emergencies: challenges and lessons learned from the Eastern Mediterranean Region. EMHJ 2016;22(11), 775–777.
39. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gsamrprofile.pdf?ua=1 Data received as of 2017-Jul-11. Global and regional immunization profile Region of the Americas. Erişim tarihi: 28.02.2018.
40. <https://data.oecd.org/healthcare/child-vaccination-rates.htm>. Child vaccination rates. Diphtheria, tetanus, pertussis / Measles, % of children, 2015. Erişim tarihi: 27.02.2018.
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Case studies on preparedness planning for polio in Poland and Cyprus. Stockholm: ECDC 2016; ISBN 978-92-9498-025-0 https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Preparedness_planning_polio_Poland_Cyprus_Dec_2017.pdf
42. Akşit S. Zorunlu Bağışıklama mı, İsteğe Bağlı Bağışıklama mı? Ülkelerin Deneyimleri 4. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi, 15-18 Kasım 2016, Antalya. <http://www.sosyalpediatri.org.tr/sunumlar/2017/4ulusalsosyalpe/sadikaksit.pdf>. Erişim tarihi: 3.3.2018.
43. Avcı E. Çocukluk Dönemi Aşılarına İlişkin Karşılaştırmalı Bir Analiz: Amerika Birleşik Devletleri ve Türkiye. Özgürlük Araştırmaları 2017;9, 5–35.

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Pediyatrik Hastalarda Uyguladığımız Anestezi ve Analjezi Yöntemleri	1
Anesthesia and Analgesia Methods that We Used on Pediatric Patients <i>Semih Başkan, Duygu Kayar, Mehmet Gamlı, Eda Macit, Dilşen Örnek, Oya Kılıcı, Canan Ün, Özgür Aldemir</i> doi: 10.5505/kjms.2018.83435	
Prediyabetik Hastalarda Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonların ve Miyokard Performans İndeksinin Değerlendirilmesi	6
Assessment of Left Ventricular Diastolic Functions and Myocardial Performance Index in Patients with Prediabetes <i>İbrahim Rencüzoğulları, Mehmet Necdet Akkuş</i> doi: 10.5505/kjms.2018.37233	
Hayvan Isırığı ve Kuduz Riskli Teması Olan Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi	13
Evaluation of Pediatric Patients with Animal Bites and Rabies Suspected Exposures <i>Soner Sertan Kara, Orhan Delice</i> doi: 10.5505/kjms.2018.08860	
Is There Any Contribution of Pancreatic Exocrine Dysfunction to the Malnutrition in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease?	20
Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı'nda Malnütrisyon Pankreatik Ekzokrin Disfonksiyon ile İlişkili Olabilir mi? <i>Bülent Huddam, Alper Azak, Özgür Demirhan, Nilüfer Bayraktar, Volkan Karakuş, Yelda Dere, Siren Sezer</i> doi: 10.5505/kjms.2018.74317	
Seldinger Yöntemi ile Gerçekleştirilen Perkütan Nefrostomi Deneyimlerimiz	26
Our Experiences with Percutan Nephrostomy by Seldinger Technique <i>Mustafa Bilal Hamarat, Alper Kafkaslı, Özgür Yazıcı, Serkan Özcan, Murat Bağcıoğlu, Murat Tuncer, Mehmet Kutlu Demirkol, Oktay Akça</i> doi: 10.5505/kjms.2017.24993	
Quantitative and Morphometric Evaluation of the Foramina Nutricia in the Long Bones of the Upper and Lower Extremities in Anatolian Population	30
Anadolu Toplumunda Üst ile Alt Ekstremitelerde Foramen Nutricium'ların Kantitatif ve Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi <i>Muhammet Bora Uzuner, Mert Ocak, Ferhat Geneci, Necdet Kocabıyık, Mustafa F. Sargon, Asaad Al-Shouk</i> doi: 10.5505/kjms.2018.19327	
Research of the Effect of Hyperthyroidism on Reaction Time Using the Oddball Paradigm	35
Hipertiroidizmde Reaksiyon Zamanının Oddball Paradigması ile Araştırılması <i>Nazan Dolu, Seval Keloğlan Müsüroğlu, Leyla Şahin, Kürşad Ünlühizarcı, Mustafa Tayfun Turan</i> doi: 10.5505/kjms.2018.44274	
The Common Cause of Visual Impairment and Blindness Among an Elderly Population in the Province of Kars	39
Kars Şehrindeki Yaşlı Nüfusta Görme Bozukluğu ve Körlüğün Yaygın Nedenleri <i>Yaran Koban, Mustafa Koç, Halil Hüseyin Çağatay</i> doi: 10.5505/kjms.2017.39529	
The Relationship Between Coronary Collateral Circulation and In-hospital Mortality in Patients with First Acute Anterior STEMI	45
İlk Akut Öndüvar ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü Geçiren Hastalarda Koroner Kollateral Dolaşım ile Hastane İçi Ölüm Arasındaki İlişki <i>Bernas Altıntaş, Banış Yaylak</i> doi: 10.5505/kjms.2017.02170	
Alt Ekstremitelerde Venöz Yetmezliğinin Plantar Fasiit Etiyolojisindeki Rolü	52
The Role of Lower Extremity Venous Insufficiency in Plantar Fasciitis Etiology <i>Gökhan Ragıp Ulusoy, Ali Bilge, Hamit Serdar Başbuğ, Ömür Öztürk</i> doi: 10.5505/kjms.2016.81084	
The Turkish Version of Reliability and Validity of Nine Item-European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale	55
Dokuz Maddelik Avrupa Kalp Yetmezliği Özbakım Ölçeği'nin Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirliği <i>Esra Yıldız, Behice Erci</i> doi: 10.5505/kjms.2018.44135	

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

A Mild Type Propofol Infusion Syndrome Presentation in Critical Care	61
Yoğun Bakımda Hafif Şiddetli Bir Propofol İnfüzyon Sendromu <i>Aysu Hayriye Tezcan, Mesut Öterkuş, İksen Dönmez, Ömür Öztürk, Zeynep Yavuzekinci</i> doi: 10.5505/kjms.2018.32154	
Hyperprolactinemia Due to the Sulpiride Addition to Venlafaxine Treatment: A Case Report	64
Venlafaksin Tedavisine Sülpirid Eklenmesi Sonrası Görülen Hiperprolaktinemi: Olgu Sunumu <i>İbrahim Yağcı, Yasin Taşdelen, Yüksel Kıvrak</i> doi: 10.5505/kjms.2018.76588	
Metastatic Invasive Lobular Breast Carcinoma Mimicking Synchronous Breast and Gastric Cancers	67
Senkron Meme ve Mide Kanserlerini Taklit Eden Metastatik İnvazif Lobüler Meme Karsinomu <i>Gökhan Tazegül, Melek Karakurt Eryılmaz, Fatma Yalçın Müsri, Betül Ünal, Gülsüm Özlem Elpek, Hasan Şenol Coşkun</i> doi: 10.5505/kjms.2018.47704	

DERLEME / REVIEW

Aşı Reddine Genel Bir Bakış ve Literatürün Gözden Geçirilmesi	71
An Overview of Vaccine Rejection and Review of Literature <i>Hayrunnisa Bekiş Bozkurt</i> doi: 10.5505/kjms.2018.12754	