

Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Piperasilin/Tazobaktam İn vitro Etkinliği

Özlem AYDEMİR¹, Hüseyin Agah TERZİ¹, Elif ŞAHİN ÖZÖZEN², Mehmet KÖROĞLU², Mustafa ALTINDİŞ²

Öz

Piperasilin-tazobaktam (TZP), genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için sıklıkla tercih edilen bir ajandır. Bununla birlikte, GSBL üreten bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlara Piperasilin-tazobaktamın etkinliği hakkında tartışmalar vardır. Bu çalışmada, laboratuvara gönderilen örneklerden izole edilen GSBL pozitif bakterilerde TZP'nin etkinliğini belirlemeyi amaçladık. Servis ve poliklinik hastalarına ait kan, idrar, yara, trakeal aspirat örneklerinden izole edilen 548 GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşu çalışmaya dahil edildi. Bakteri tanımlaması, antibiyotik duyarlılık testleri ve GSBL tespitinde VİTEK 2® otomatize sistemi kullanıldı. Çalışmamıza dahil edilen izolatların 307'si (%56) *E. coli*, 241'i (%43,9) *K. pneumoniae* suşu idi. İzolatların TZP direnç oranları incelendiğinde; *E. coli* suşlarında TZP direnç oranı %44,6 olarak saptanırken en yüksek direnç %47,6 ile trakeal aspirat örneklerinde saptandı. *K. pneumoniae* suşlarında ise TZP direnç oranı %41 olarak bulundu. GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda TZP'nin etkinliğini gösteren yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, mevcut çalışmalar bu antibiyotiklerin etkinliğinin enfeksiyon bölgesine ve şiddetine göre değiştiğini göstermektedir. PRP sonuç bildirimini ile ilgili CLSI ve EUCAST arasında bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle, bu konuda daha kapsamlı bir çalışmaya ve TZP'nin sonuç raporunun yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Piperasilin-tazobaktam, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 05.11.2018

Kabul Tarihi:04.02.2019

Online Yayın Tarihi:30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.487008

Sorumlu Yazar

Özlem AYDEMİR

Sağlık Bakanlığı Sakarya

Üniversitesi Eğitim ve Araştırma

Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Laboratuvarı, Sakarya, TÜRKİYE

Tel : +90 505 6369400

Faks : +90 264 275 91 92

e-Mail: akkozlem@hotmail.com

Piperacillin / Tazobactam In-vitro Activity in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains with Extended Spectrum Beta-Lactamase Production

Özlem AYDEMİR¹, Hüseyin Agah TERZİ¹, Elif ŞAHİN ÖZÖZEN², Mehmet KÖROĞLU², Mustafa ALTINDİŞ²

Abstract

Piperacillin-tazobactam (TZP) is a frequently preferred agent for the treatment of infections caused by Gram-negative bacteria producing expanded spectrum beta-lactamase (ESBL). However, there are some controversies about the efficacy of Piperacillin-tazobactam in severe infections caused by ESBL producing bacteria. In this study, we aimed to determine the efficacy of TZP in ESBL-positive bacteria isolated from the samples sent to our laboratory. Our medical microbiology laboratory included 548 ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains from blood, urine, wounds, tracheal aspirate samples from outpatient and outpatient clinics. VITEC 2® was used for bacterial identification, antibiotic susceptibility study and ESBL detection. Our study included 307 (56%) *E. coli*, 241 (%43.9) *K. pneumoniae* isolates. When the resistance rates of TZP of isolates are examined; The resistance rate of TZP in *E. coli* strains was 44.6% and the highest resistance was detected in tracheal aspirates with 47.6%. In *K. pneumoniae* strains, the resistance rate of TZP was found to be 41%. While there are not enough studies showing the efficacy of TZP in infections caused by ESBL positive bacteria, the existing studies show that the efficacy of these antibiotics changes according to infection site and severity. There is no consensus between CLSI and EUCAST regarding the TZP result notification. Therefore, there is a need for more extensive work in this regard and a reevaluation of the outcome report of the TZP.

Keywords: Piperacillin-tazobactam, extended spectrum beta-lactamases, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

Article Info

Received:05.11.2018

Accepted:04.02.2019

Online Published:30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.487008

Corresponding Author

Özlem AYDEMİR

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi

Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi

Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya,

TÜRKİYE

Tel : +90 505 6369400

Faks : +90 264 275 91 92

e-Mail: akkozlem@hotmail.com

¹ Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya
² Sakarya Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

GİRİŞ

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL); penisilinler, ileri kuşak sefalosporinler ve aztreonam dahil olmak üzere çoğu beta-laktam antibiyotikleri hidrolize eden enzimlerdir. GSBL pozitif bakteriler, özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı sonucu ortaya çıkmışlardır. Başlangıçta sadece hastanede yatan hastalarda karşımıza çıkarken son yıllarda ayaktan hastalarda da sıklıkla rastlanılmaktadır.¹

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* türleri, kişi ve toplum sağlığı üzerinde ciddi sorun oluşturan yaygın insan patojenleridir. GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda, en güvenli ve en etkili tedavinin nasıl yapılacağı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak GSBL pozitif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda genellikle piperasilin/tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri, sefamisinler, sefepim ve aminoglikozid grubu antibiyotikler kullanılmakta olup, ilk seçenek karbapenemlerdir.² Buna bağlı olarak son yıllarda karbapenem direncinde de artış gözlenmiştir.³ Bu nedenle bu bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde TZP'nin etkinliği tekrar değerlendirilmeye başlanmıştır.³

Ancak yapılan bazı çalışmalarda piperasilin/tazobaktam kombinasyonunun etkinliğinin yetersiz kalabileceği bildirilmektedir. Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), TZP duyarlılığını GSBL durumuna bakılmaksızın test edildiği şekliyle raporlanmasını önermektedir. Ancak Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Komitesi (EUCAST); TZP'ye duyarlı iken 3. kuşak sefalosporinlere dirençli bulunan bakteriler için üriner sistem enfeksiyonları haricindeki durumlarda TZP etkinliği konusunda klinik belirsizlik olduğu yönündeki uyarının eklenmesini önermektedir.^{4,5}

Bu çalışmada, laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarına karşı TZP'nin invitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen servis ve poliklinik hastalarına ait kan, idrar, yara, trakeal aspirat örneklerinden izole edilen 548 GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşunun antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak tarandı. Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan

71522473/050.01.04/324 sayılı, 03/01/2019 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Suşların tanımlaması, antibiyotik duyarlılık testleri ve GSBL tespiti VİTEK 2® (Biomerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı. TZP için MİK değerleri; $\leq 16/4$ ise duyarlı, $32/4-64/4$ ise orta duyarlı, $\geq 128/4$ ise dirençli olarak kabul edildi. Orta duyarlılar dirençli olarak kabul edildi. Karbapenemlerden imipenem ve meropenem için MİK değerleri; ≤ 1 ise duyarlı, ≥ 4 ise dirençli; ertapenem için $\leq 0,5$ ise duyarlı, ≥ 1 ise dirençli olarak kabul edildi. Ayrıca GSBL pozitifliği CLSI kriterleri doğrultusunda çift-disk sinerji yöntemiyle araştırıldı. Çift-disk sinerji yöntemi; sefotaksim, seftazidim ve amoksisilin-klavulanat diskleri kullanılarak yapıldı. Bunun için Mueller Hinton Agar besiyeri üzerine merkezde amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg) (AMC) olmak üzere çevresine disk merkezleri arası uzaklık 25 mm olacak şekilde seftazidim (10 µg) (CAZ), seftriakson (30 µg) (CRO), sefotaksim (5 µg) (CTX) ve aztreonam (30 µg) (ATM) diskleri yerleştirildi. Plakların 35-37 °C'de 18-24 saatlik inkübasyonundan sonra CAZ, CRO, CTX ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru ≥ 5 cm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı ile GSBL üretiminin olduğuna karar verildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen izolatların 307'si (%56) *E. coli*, 241'i (%43,9) *K. pneumoniae* suşu idi. *E. coli* suşlarının 189'u (%61,5) idrar örneklerinden, 54'ü (%17,5) kan örneklerinden izole edilirken, bunları yara ve steril vücut sıvı örnekleri (%14) ile trakeal aspirat örnekleri (%6,8) takip etti. *K. pneumoniae* suşlarının 137'si (%56,8) idrar, 31'i (%12,8) kan örneklerinden izole edilirken bunları yara ve steril vücut sıvı örnekleri (%19,9) ile trakeal aspirat örnekleri (%10,3) takip etti. Suşların izole edildikleri örneklere göre dağılımı [Tablo 1](#)'de verilmiştir.

İzolatların TZP direnç oranları incelendiğinde; *E. coli* suşlarında TZP direnç oranı %44,6 olarak saptanırken en yüksek direnç %47,6 ile trakeal aspirat örneklerinde saptandı. Bunu sırası ile idrar, yara ve steril vücut sıvı örnekleri ile kan örnekleri takip etti. *K. pneumoniae* suşlarında ise TZP direnç oranı %41 olarak bulundu. Örneklere göre dağılımı incelendiğinde ise en yüksek direnç yine %44 ile trakeal aspirat örneklerinde saptanırken bunu idrar, kan ve yara/steril vücut sıvı örnekleri takip etti. Suşların TZP direnç oranları [Tablo 1](#)'de verilmiştir.

GSBL pozitif, suşların karbapenem direnç oranları değerlendirildiğinde; *K. pneumoniae* suşlarının 17' sinde (%7) imipenem, 18'inde (%7,4) meropenem, 17'sinde (%7) ertapenem

direnci saptandı. *E. coli* suşlarının 42'inde (%13,6) imipenem, 26 (%8,4)'sında ertapenem direnci olduğu görüldü (Tablo 2).

TARTIŞMA VE SONUÇ

GSBL pozitif bakterilerde TZP duyarlılık sonuçlarının bildiriminde laboratuvarlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bazı laboratuvarlar TZP bildirimini hiç yapmazken bazı laboratuvarlar MİK değerlerine yetersiz tedavi olasılığı yorumunu ekleyerek bildirim yapmaktadır.⁶ Literatürden elde edilen verilere göre TZP etkinliği enfeksiyonun türüne göre değiştiği için sonuç bildiriminin yeniden değerlendirilmesi gerektiği gündeme gelmiştir.⁶ Seo ve ark. TZP için MİK değeri bildirimini tedaviyi yönlendirmede etkili olacağını bildirmişleridir.^{1,7} GSBL pozitifliği durumunda, TZP sonuçları duyarlı bildirilmesine rağmen çoğu klinisyen bu tür enfeksiyonlarda TZP tedavisine şüphe ile yaklaşmakta ve tedavide karbapenemleri tercih etmektedirler.⁸ Bazı laboratuvarlar, tüm GSBL üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarının sebep olduğu kan dolaşımı yolu enfeksiyonlarında, invitro duyarlı olarak saptanan TZP dirençli olarak bildirmektedir.³ GSBL enzimleri, karbapenemleri hidrolize edememektedirler. Bu nedenle karbapenemler GSBL üreten bakterilerin neden olduğu invaziv enfeksiyonların tedavisinde, tercih edilen ajanlar

olmaktadır. Ancak karbapenem kullanılmasına bağlı gelişen karbapenem direnci de çözülmesi gereken bir sorun haline gelmiştir.² Bu nedenle son yıllarda klinisyen ve laboratuvar uzmanları tarafından GSBL üreten gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör (BLBLI) kombinasyonlarının kullanımı sıklıkla gündeme gelmektedir.⁵ Özellikle TZP kullanımına yönelik çalışmalar giderek önem kazanmaktadır.⁵

GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında TZP'nin etkinliğini değerlendiren çalışmalar bu ilacın etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir.^{1,2} Buna ilaveten TZP, ertapenem ve sefepimin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada GSBL üreten *E. coli*'nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında TZP'nin etkin bir tedavi sağlayacağı belirtilmiştir. Bu çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış ve çalışma sonunda TZP ve ertapenem (sırasıyla; %93,9, %97,0) tedavisinin etkinlikleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken, sefepim alan hastalarda tedavi başarı oranı %33,3'lerde kalmıştır¹. Tüm bu çalışmalar GSBL üreten gram negatif bakterilerin yol açtığı idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde BLBLI'ların etkili olduğunu göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda *E. coli*'nin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında TZP direnci; % 44,6; *K.*

pneumoniae suşlarında da %41 gibi oldukça yüksek oranlarda saptandı. Üriner sistem enfeksiyonlarında bu durum dikkate alınarak tedavi yönlendirilmelidir.

Üriner sistem enfeksiyonu dışındaki enfeksiyonlarda da TZP'nin etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Gavin ve ark.⁸ idrar, kan, balgam ve yumuşak dokudan izole edilen GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda TZP'nin etkinliğini incelemişler ve sonuçta; idrar yolu enfeksiyonu olan 6 hastanın tümünde TZP'ı duyarlı olarak bulurken idrar yolu dışı enfeksiyonu olan 11 hastanın 10'unda duyarlı olarak bulmuşlardır. Buna karşın ülkemizde yapılan bir çalışmada solunum yolu örneklerinden izole edilen GSBL pozitif izolatlarda TZP direnç oranı %58,8 olarak rapor edilmiştir.⁹ Bizim çalışmamızda TZP direnç oranları; trakeal aspirat ve yara/steril vücut sıvı örneklerinden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* suşlarında sırasıyla; % 47,6, %41,8 iken GSBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarında sırasıyla; % 44, %35,4 şeklinde bulunmuştur. Bu sonuçlar bu tip enfeksiyonlarda etken olan GSBL pozitif bakterilere TZP'nin etkinliği konusunda şüphe uyandırmaktadır.

GSBL üreten bakterilerin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonlarının tedavisinde TZP tedavisinin yetersiz kaldığı ve karbapenemlerin daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar

bulunmakla birlikte bunun tersi sonuçlar gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁰⁻¹⁴ Tamma ve ark. GSBL üreten gram negatif bakterilerin etken olduğu bakteriyemili hastalarda TZP tedavisi ile karbapenem tedavisi karşılaştırılmış ve TZP tedavi sonuçlarının daha başarısız olduğu gösterilmiştir. TZP tedavisi alan hastaların %17'si ölümlerle sonuçlanırken, karbapenem tedavisi alan hastaların %8' i ölümlerle sonuçlanmıştır.¹⁰ Rodriguez-Bano ve ark.¹¹ GSBL pozitif *E. coli*'nin neden olduğu bakteriyemilerde karbapenem yerine TZP kullanımının da etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bunun tam karşıtı olarak Varkadas ve ark.¹² TZP kullanımının mortaliteyi artıracak rapor etmişlerdir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise karbapenem ve TZP kullanımının mortalite üzerindeki etkileri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada ilaç etkinliği değerlendirilirken altta yatan risk faktörlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir.¹⁵ Bizim çalışmamızda GSBL pozitif *E.coli* suşlarında TZP direnci %44,6 olarak bulunurken, imipenem direnci %15,6, ertapenem direnci ise %8,4 saptandı. GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşlarında ise TZP direnci % 41 iken, imipenem ve ertapenem direnci %7 olarak saptandı. Elde ettiğimiz veriler incelediğimiz GSBL pozitif izolatlarla karşı karbapenemlerin etkinliğinin TZP'ye göre oldukça yüksek olduğunu

göstermektedir. Karbapenemler içerisinde daha geç kullanıma giren ertapenem dar spektrumlu olması, günde tek doz kullanım avantajı nedeni ile GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarında tercih edilmektedir.^{16,17}

Sonuç olarak; Bu çalışmada GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında literatüre göre daha yüksek direnç oranları saptanmıştır. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlarda TZP'nin etkinliği konusunda yeterli çalışma bulunmamakta olup, bu enfeksiyonların tedavisinde TZP kullanımı ile ilgili bir belirsizlik söz konusudur. Mevcut çalışmalar, TZP'nin etkinliğinin enfeksiyonun yerine ve şiddetine göre değiştiğini göstermektedir. TZP sonuç bildirimini konusunda CLSI ve EUCAST arasında da fikir birliği bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmakta ve TZP sonuç bildiriminin yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Seo YB, Lee J, Kim YK, et al. Randomized controlled trial of piperacillin tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infectious*

Diseases. 2017;17:404. Doi: 10.1186/s12879-017-2502-x

2. Ofer-Friedman H, Shefler C, Sharma S, Tirosh A, Tal-Jasper R, Kandipalli D. Carbapenems Versus Piperacillin-Tazobactam for Bloodstream Infections of Nonurinary Source Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(8):981-5.
3. De L'E'toile-Morel S, Cheng MP, Cheng AP, McDonald EG, Lee TC. Piperacillin-tazobactam use in GSBL *Escherichia coli* bacteremia: Should reporting be revised? *JAMMI*. 2018 3:1. Doi:10.3138/jammi.3.1.05.
4. Wayne P. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 27th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
5. Leclercq R, Canto'n R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(2):141-60.
6. Schuetz AN, Reyes S, Tamma PD. Point-Counterpoint: Piperacillin-Tazobactam Should Be Used To Treat Infections with Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Positive Organisms. *J*

- Clin Microbiol. 2018;56(3). Doi: 10.1128/JCM.01917-17.
7. Guet-Revillet H, Tomini E, Emirian A, et al. Piperacillin/tazobactam as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in the treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an in silico pharmacokinetic study. Int J Antimicrob Agents. 2017;49(1):62-66.
 8. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB, et al. Clinical Correlation of the CLSI Susceptibility Breakpoint for Piperacillin-Tazobactam against Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella Species. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(6):2244-47.
 9. Şen P, Yula E, Demirdal T, Kaya S, Nemli SA, Demirci M. Solunum yollarından izole edilen genişlemiş spektrumlu ve indüklenebilir beta-laktamaz üreten bakterilerin direnç oranları. Ortadoğu Tıp Derg. 2017;9(4):170-176.
 10. Tamma PD, Han JH, Rock C, et al. for the Antibacterial Resistance Leadership Group. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia. Treatment of GSBL Bacteremia. Clin Infect Dis. 2015;60:1319-25.
 11. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, et al. β -lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli: a post hoc analysis of prospective cohorts. Clin Infect Dis. 2012;54(2):167-74.
 12. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas MB. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2012;67(12):2793-803.
 13. Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, the GSBL-REIPI/GEIH Group. Impact of the MIC of Piperacillin-Tazobactam on the Outcome of Patients with Bacteremia Due to Extended-Spectrum-Lactamase-Producing Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(7):402-04.
 14. Harris PN, Peleg AY, Iredell J, et al. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of

bloodstream infections due to ceftriaxone non-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp (the MERINO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *BioMed Central*. 2015;16:24.

15. Sönmez U, Çalık Ş, Çayıröz MU, Olut AI, Arı A, Tosun S, Yiş R. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'ye bağlı bakteriyemilerde mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve ampirik piperasilin tazobaktam ile karbapenem tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması *ANKEM Derg*. 2018;32(1):1-8.
16. Kuzaytepe EÇ, Karaaslan A, Akın Y, Küçük N, Karataş Ö, Hacıseyitoğlu D, Yüzüak SG, Şırınoğlu M Çocuklarda Ertapenem Tedavisinin GSBL Üreten Mikroorganizmaların Sebep Olduğu İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Etkinlik ve Güvenilirliği. *J Kartal TR*. 2016;27(2):134-138
17. Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2005;65:2151–78.

Tablo 1. GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının izole edildikleri klinik örneklerle göre dağılımı ve TZP direnç oranları.

Örnek Tipi	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Toplam	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Toplam
İdrar (n=326)	103 (54,4)	86 (45,5)	189	79 (57,6)	58 (42,3)	137
Kan (n=85)	31 (57,4)	23 (42,5)	54	18 (58,0)	13 (41,9)	31
Trakeal aspirat (n=46)	11 (52,3)	10 (47,6)	21	14 (56)	11 (44)	25
Yara/steril vücut sıvısı (n=91)	25 (58,1)	18 (41,8)	43	31 (64,5)	17 (35,4)	48
Toplam (n=548)	170 (55,3)	137 (44,6)	307	142 (58,9)	99 (41)	241

Tablo 2. GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının karbapenem direnç oranları

Örnek tipi	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>			
	İmipenem	Ertapenem	Toplam	İmipenem	Meropenem	Ertapenem	Toplam
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
İdrar	16 (8,4)	7 (3,7)	189	11 (8)	11 (8)	13 (9,4)	137
Kan	8 (14,8)	5 (9,2)	54	1 (3,1)	1 (3,2)	1 (3,2)	31
Trakeal aspirat	8 (38)	4 (19,0)	21	2 (8)	2 (8)	1 (4)	25
Yara/steril vücut sıvısı	10 (23,2)	10 (23,2)	43	3 (6,3)	4 (8,3)	2 (4,1)	48
Toplam	42 (13,6)	26 (8,4)	307	17 (7)	18 (7,4)	17 (7)	241

Artmış Lipid Seviyeleri ve Meme Kanseri

Ömer PARLAK¹ Servet KOCAÖZ²

Öz

Meme kanseri, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda görülen en sık kanserdir. Metabolik heterojenite tüm kanserlerde mevcut olabilir. Dislipidemi, bağımsız olarak meme kanseri gelişimi ile ilişkilidir. Bu çalışma, çalışma grubundaki 100 meme kanseri hastasından ve kontrol grubu olarak adlandırılan 100 benzer normal kadınlardan alınan serum örnekleri üzerinde yapıldı. Herhangi bir tedavi uygulamadan önce çalışma grubu ve kontrol grubu üzerinde lipid paterni çalışmaları yapıldı. Toplanan serum örnekleri Total kolesterol (TC), HDL, LDL ve Trigliserit konsantrasyonları açısından incelenmiştir. Çalışma grubunda en genç hasta 35 yaşında, en yaşlı hasta 83 yaşında idi. Ortalama yaş $58,41 \pm 11,01$ yıldır. Kontrol grubunda en genç hasta 30 yaşındaydı ve en yaşlı hasta 80 yaşındaydı. TC, LDL, TG seviyeleri bütün evrelerde artmış olarak bulundu ve C-ERB-B2 pozitifliğinde de benzer olan artmıştır. Çalışmamız lipid düzeyleri ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bununla birlikte, bir marker olarak kullanılmak üzere, prospektif de dahil olmak üzere çoklu merkez çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lipid düzeyi, meme kanseri

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:25.09.2018

Kabul Tarihi:27.02.2019

Online Yayın Tarihi:30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.463786

Sorumlu Yazar

Ömer PARLAK

Eskişehir Yolu no:1 Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisi Bilkent, Çankaya/Ankara
Tel: 0312 2912525/3771
Mobil: 05053851100
Fax: 0312 2912706
E-Posta: oparlak@hotmail.com

Increased Lipids Levels and Breast Cancer

Ömer PARLAK¹ Servet KOCAÖZ²

Abstract

Breast cancer is the top cancer in women both in the developed and the developing world. Metabolic heterogeneity may be present in all cancers. Dyslipidemia is independently associated with the development of breast cancer. The present study was carried out on serum samples from 100 breast cancer patients named study group and 100 similar age normal women named control group. Lipid pattern studies were carried out on study group and control group before any treatment. The serum samples so collected were examined for Total cholesterol (TC), High density lipoprotein cholesterol (HDL), Low density lipoprotein cholesterol (LDL) and Triglyceride (TG) concentrations. In the study group the youngest patient was of 35 years old and oldest patient was of 83 years. Mean age was 58.41 ± 11.01 years. In the control group, the youngest patient was of 30 years and oldest patient was of 80 years. TC, LDL, TG levels increased in all grades, which is similar in the of C-ERB-B2 positive status. Our study supports the relationship between increased lipid levels and breast cancer. However, there is a need for multiple center studies, including prospective, to be used as a marker.

Keywords: Lipids level, breast cancer

Article Info

Received:28.09.2018

Accepted:27.02.2019

Online Published:30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.463786

Corresponding Author

Ömer PARLAK

Eskişehir Yolu no:1 Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisi Bilkent, Çankaya/Ankara
Tel: 0312 2912525/3771
Mobil: 05053851100
Fax: 0312 2912706
E-Posta: oparlak@hotmail.com

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

INTRODUCTION

Breast cancer is the top cancer in women both in the developed and the developing world. The incidence of breast cancer is increasing in

the developing world due to increase life expectancy, increase urbanization and adoption of western lifestyles. Although some

risk reduction might be achieved with prevention, these strategies cannot eliminate the majority of breast cancers that develop in low- and middle-income countries where breast cancer is diagnosed in very late stages. Therefore, early detection in order to improve breast cancer outcome and survival remains the cornerstone of breast cancer control.¹ Approximately one-half of newly diagnosed breast cancers can be explained by known risk factors, such as age at menarche, first live birth, menopause, and proliferative breast disease. An additional 10 percent are associated with a positive family history. In addition, risk may be modified by demographic, lifestyle, and environmental factors, although their association with breast cancer risk has not been clearly demonstrated.²

Metabolic heterogeneity may be present in all cancers. Identifying biologic markers associated with metabolic heterogeneity, breast cancer subtype and prognosis is of importance in order to discover potential targets for treatment and optimize breast cancer outcomes.³ Dyslipidemia is independently associated with the development of breast cancer.⁴ But, studies contradict.⁵ Recently, the body mass index (BMI) has been shown to be distributed differently to the breast cancer molecular subtypes,⁶ and has also been supported by others.^{7,8} Triglycerides serve as an independent

source for fatty acid oxidation,⁹ an important process that supports the carcinogenic potential of triglycerides and promotes cell proliferation and tumor growth.¹⁰ However, the relationship between pre-diagnostic triglycerides and breast cancer development remains unclear as a molecular subtype.¹¹ It has also been suggested that cholesterol plays a role in breast cancer progression.¹² In contrast, HDL has anti-inflammatory properties¹³ and is inversely associated with the risk of breast cancer.¹⁴ Low HDL may be associated with higher estrogen levels and absolute mammographic intensity.¹⁵⁻¹⁷ In addition, different lipoproteins show that the effect of HDL-cholesterol on breast cancer prognosis is different from the lower breast cancer phenotype,¹⁸ according to progesterone receptor expression.¹⁹

The relation between serum lipids levels and breast cancer risk is unclear; because cholesterol is the precursor to sex steroid hormones, higher levels of cholesterol could possibly increase risk of breast cancer. Present study was planned to evaluate the relationship between serum lipids and breast cancer by menopausal status, type and stage of cancer.

MATERIAL AND METHODS

After Institutional Ethical Committee approval, the present study was carried out on

serum samples from 100 breast cancer patients named study group and 100 similar age normal women named control group. The control group consists of healthy women who were not taking any hormone preparation. Having history of diabetes, hypertension, coronary artery disease, metabolic syndrome, endocrine disorders, renal and hepatic failure or taking oral contraceptive or any form of hormonal medication, having family history of breast cancer or suffering from any other malignancy/benign breast disorders were excluded from the study.

The diagnosis of breast carcinoma was made by Tru-Cut Biopsy and confirmed by histopathological examination. Lipid pattern studies were carried out on study group and control group before any treatment. Whole blood sample of 5ml was taken from each participant of study group and control group. After clotting, sample was centrifuged for serum separation. All patients in the study group and the control group were fasted for at least 8 hours before taking samples. The serum samples so collected were examined for Total cholesterol (TC), High density lipoprotein cholesterol (HDL), Low density lipoprotein cholesterol (LDL) and Triglyceride (TG) concentrations. In our study, there was no significant distribution in pre and post-menopausal patients.

Statistical Analysis

All data was analysed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software computer program version. Data were expressed as mean (M) and standard deviation (SD) following analyses using student t-test, which was performed for comparison between control and patient groups. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

In our study was carried out on serum samples from 100 breast cancer patients named study group and 100 similar age normal women named control group. In the study group the youngest patient was of 35 years old and oldest patient was of 83 years. Mean age was 58.41 ± 11.01 years. In the control group, the youngest patient was of 30 years and oldest patient was of 80 years. Mean age of the control group was 56.86 ± 10.48 years ([Table 1](#)). The measured lipid levels (LDL, HDL, TC, and TG) in both groups are shown in [Table 2](#). The LDL, TC and TG levels in the study group were significantly higher. The HDL level was also found to be lower according to the control group.

In this study, 40 patients were grade 3, 44 patients were grade 2, and 16 patients were grade 1. LDL, TC and TG levels were found to be higher in all stages of breast cancer patients than in the control group at all stages.

Although there was no significant difference between the grades ([Table 3](#)).

Lipid levels were determined according to C-ERB-B2, (also known as HER2) as positive and negative status. LDL and TC levels were found to be higher in the study group compared to all C-ERB-B2 positivity levels and were statistically significant. TG, was found to be increased in C-ERB-B2 3+ and this was statistically significant. HDL levels were also lower in C-ERB-B2 1+ and 2+ compared to the control group and statistically significant. In contrast, HDL levels were found to be similar in patients with C-ERB-B2 3+ ([Table 4](#)).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Breast carcinoma is one of the major surgical problems developing besides advanced nations. Relationship between serum lipid profiles and breast cancer are uncertain. Local eating habits increased fat diet, increased alcohol consumption, smoking, country of residence, pregnancy, endogenous hormones, less exercise, environmental factors together with genetics predisposition are important factors related to breast carcinoma.²⁰⁻²³ Current study, it is planned to evaluate the relationship with the lipid profile breast cancer.

Study by Ray at al. various serum lipid levels, namely triglycerides, total cholesterol, HDL,

LDL. Triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol were significantly Breast cancer cases are higher than controls. They included 138 histologically proven cases of breast cancer along with 146 control females in their study.²⁴ Study by Xing Li and colleagues in 1044 breast cancer patients Preoperative serum levels of TG and HDL have been shown to be independent predictors of outcome in breast cancer patients.²⁵ Similarly in our research, the LDL level of the study group was determined as 123,19 mg / dl and the mean of the control group was found to be 95.83 mg / dl, which was statistically significantly higher (p value 0.002).

In the present study on comparison of TC among study group and control group it was found that mean TC among study group was 198.43 mg/dl and in control group was 171.97 mg/dl with p-value 0.003 (<0.05), which is significant. Bhat et al.²⁶ studied over 120 women, including 60 breasts. Cancer patients with 25 to 80 age group and 60 healthy women as a control with similar age range. They evaluated the role of Lipid Profile in breast cancer. They saw a significant increase TC, TG and LDL controls. Both pre-menopausal and TG and TG gains and post-menopausal cases of HDL-cholesterol not changed. We have not separated patients pre or post-menopausal. In the study group, the mean HDL was 49.95 mg / dl and the control group

average was 57.24 mg / dl. This is statistically significant (p: 0.017 <0.05).

In this study on the comparison of TG between the study group and the control group, it was found that the mean TG was 83.69 mg / dl in the study group and 149.72 mg / dl in the control group with p value of 0,001 (<0.05), this is important. In a study by Manuela Gago-Dominguez et al. the risk of breast cancer in C-ERB-B2 negative was significantly increased by the increase of circulating triglyceride levels.²⁷

In this study, LDL, TC and TG levels were found to be higher in all grades of breast cancer patients than in the control group at all stages (p<0.05). Although there was no significant difference between the grades. In a study by Raza et al.²⁸ hyperlipidemia was significantly high in breast cancer patients with lymph node metastasis. On increase in tumor grade I to II, increase in total cholesterol (4%), LDL-cholesterol 23% and 11% increase in triglycerides was observed. On tumor size increase from ≤ 2 to 2.5cm, increase observed in total cholesterol (1.7%) triglycerides (2%) and LDL (3%) whereas HDL was (2%) low.

In our study, as the C-ERB-B2 levels increased, LDL and TC levels were also increased. TG, was found to be increased in C-ERB-B2 3+. HDL levels were also lower in C-ERB-B2 1+ and 2+. In contrast, HDL levels were found to be similar in patients with C-

ERB-B2 3+. Dominguez et al. the risk of breast cancer in C-ERB-B2 negative was significantly increased by the increase of circulating triglyceride levels.²⁷

Our study supports the relationship between increased lipid levels and breast cancer. Thus, TC, LDL, TG levels increased in all grades, which is similar in the of C-ERB-B2 positive status. However, there is a need for multiple center studies, including prospective, to be used as a marker.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breast-cancer/en/> Accessed: 11.06.2018.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
3. Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pages M, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(1):11-31.
4. Cibeira GH, Giacomazzi J, Aguiar E, et al. Apolipoprotein E genetic polymorphism, serum lipoprotein levels and breast cancer risk: a case-control study. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(6):1009-15.
5. His M, Dartois L, Fagherazzi G, et al. Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the

- E3N prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 2017;28(1):77–88.
6. Gershuni V, Li YR, Williams AD, So A, Steel L, Carrigan E, Tchou J. Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(2):375-381. Doi: 10.1007/s10549-017-4192-x.
 7. Agresti R, Meneghini E, Baili P, et al. Association of adiposity, dysmetabolisms, and inflammation with aggressive breast cancer subtypes: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(1):179-89.
 8. Kwan ML, Kroenke CH, Sweeney C, et al. Association of high obesity with PAM50 breast cancer intrinsic subtypes and gene expression. *BMC Cancer*. 2015;15:278.
 9. Balaban S, Lee LS, Schreuder M, Hoy AJ. Obesity and cancer progression: is there a role of fatty acid metabolism? *Biomed Res Int*. 2015;2015:274585.
 10. Saavedra-Garcia P, Nichols K, Mahmud Z, Fan LY, Lam EW. Unravelling the role of fatty acid metabolism in cancer through the FOXO3-FOXM1 axis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017. S0303-7207(17):30016-3.
 11. Li X, Tang H, Wang J, et al. The effect of preoperative serum triglycerides and high-density lipoprotein-cholesterol levels on the prognosis of breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2017;32:1-6.
 12. Warner M, Gustafsson JA. On estrogen, cholesterol metabolism, and breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(6):572-3.
 13. His M, Zelek L, Deschasaux M, et al. Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(2):119-32.
 14. Furberg AS, Veierod MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(15):1152-60.
 15. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SF, Ellison PT, Thune I. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. *The Norwegian EBBA study. Cancer Epidemiol Bio-markers Prev*. 2005;14(1):33-40
 16. Flote VG, Frydenberg H, Ursin G, Iversen A, Fagerland MW, Ellison PT, Wist EA, Egeland T, Wilsgaard T, McTiernan A, et al. High-density lipoprotein-cholesterol, daily estradiol and progesterone, and mammographic density phenotypes in premenopausal women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(6): 535-44.
 17. Emaus A, Veierod MB, Tretli S, et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(3):651-60.

18. Fan Y, Ding X, Wang J, et al. Decreased serum HDL at initial diagnosis correlates with worse outcomes for triple-negative breast cancer but not non-TNBCs. *Int J Biol Markers*. 2015;30(2):e200-7.
19. Flote VG, Vettukattil R, Bathen TF, et al. Lipoprotein subfractions by nuclear magnetic resonance are associated with tumor characteristics in breast cancer. *Lipids Health Dis*. 2016;15:56.
20. Gillet CE, Happerfield LC. Breast cancer – from clinic to laboratory. *Br J Biomed Sci*. 1997;54:47-56.
21. Henerson MM. Nutritional aspects of breast cancer. *Cancer*. 1995;76:2053-58.
22. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Cancer Epidemiol Res*. 1993;15:36-47.
23. Lai LC. Metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate by breast cysts: possible role in the development of breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 1995;19:441-45.
24. A Ray, SL Dayalu Naik, RS Rautela, BK Sharma. Serum lipids, lipoproteins and sex hormone binding globulin in breast cancer. *J Clin Biochem*. 2001;6(1):101-05.
25. Li X, H. Tang, J. Wang, et al. The effect of preoperative serum triglycerides and high-density lipoprotein-cholesterol levels on the prognosis of breast cancer. *The Breast*. 2017;32,1-6. Doi: 10.1016/j.breast.2016.11.024.
26. Bhat SA, Mir MR, Majid S, et al. Serum Lipid Profile of Breast Cancer Patients in Kashmir. *J Invest Biochem*. 2013;2(1):26-31.
27. Gago-Dominguez M, Calaza M, Muñoz-Garzon V, Martinez ME, Castelao JE. Circulating lipids and breast cancer subtypes in a Spanish population. *American Association for Cancer Research. Cancer Research*. 2017;77(13 Supplement):2269-2269. Doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-2269.
28. Raza U, Asif MR, Rehman AB, Sheikh A. Hyperlipidemia and hyper glycaemia in Breast Cancer Patients is related to disease stage. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2018;34(1):209-14. Doi: 10.12669/pjms.341.14841.

Table 1: Distribution according to age groups

Age Groups	Control group (n)	Study group (n)
≤40	8	3
41-50	15	13
51-60	47	51
61-70	18	22
>70	12	11
Total	100	100
Mean age	56.86±10.48	58.41±11.01

Table 2. Lipid profile of study and control groups

Lipids Levels (mg/dl)	Study Group (Average ±SD*)	Control Group (Average ±SD)	p-value
LDL	123.19 ± 40.61	95.83 ± 19.39	0.002
HDL	49.95± 14.43	57.24 ± 11.71	0.017
Total cholesterol	198.43± 43.73	171.97 ± 22.67	0.003
Triglycerides	149.72± 52.21	83.69 ± 38.32	0.001

*SD: Standart Deviation; **p-value < 0.05 – significant, >0.05 – Non significant

Table 3. Lipid profile of Women with Breast Cancer according to grade

	Lipids Levels (mg/dl) (Average ±SD)			
	LDL	HDL	Total cholesterol	Triglycerides
Control group (n=100)	95.83 ± 19.39	57.24 ± 11.71	171.97 ± 22.67	83.69 ± 38.32
Study Group				
Grade 1 (n=16)	112.18±26.37	52.51±12.02	186.91±23.68	135.45±38.02
p-value*	0.1879	0.0036	0.1663	0.0002
Grade 2 (n=44)	127.54±32.66	45.09±8.10	208.29±22.14	141.69±52.43
p-value	0.0002	0.2510	0.0001	0.0004
Grade 3 (n=40)	122.19±30.14	48.77±12.63	191.39±24.53	155.35±66.06
p-value	0.0024	0.0073	0.0321	0.0002

*p-value < 0.05 – significant, > 0.05 – Non significant

Table 4. Lipid levels of C-ERB-B2 positive and negative status

		Lipids Levels (mg/dl) (Average ±SD)			
		LDL	HDL	Total cholesterol	Triglycerides
C-ERB-B2	Control Group	95.83 ± 19.39	57.24 ± 11.71	171.97 ± 22.67	83.69 ± 38.32
	Negative (n=39)	123.33±41.67	48.50±12.34	197.77±43.60	160.37±54.63
	p-value*	0.001	0.004	0.004	1
	1+ (n=19)	116.36±24.03	53.57±9.74	195.64±25.81	117.50±43.45
	p-value	0.003	0.162	0.002	0.007
	2+ (n=20)	128.07±40.92	44.93±13.94	191.73±46.87	158.20±62.84
	p-value	0.001	0.002	0.033	1
	3+ (n=22)	124.22±49.27	53.72±19.44	207.28±52.41	151±72.11
	p-value	0.004	0.22	0.001	0.003

*p-value < 0.05 – significant, > 0.05 – Non significant.

Kolelitiazisli Hastalarda Serum Lipit Profili

Rakesh POKHREL¹, Parshal BHANDARI², Binod ARYAL¹

Öz

Bu araştırma, kolelitiazis tanısı alan hastalarda lipid profili durumunu ilişkilendirmeyi amaçlamaktadır. Biyokimya Anabilim Dalı'nda tamamlanmış bir gözlemsel vaka kontrol çalışmasıdır. Toplam 100 denek seçildi ve iki gruba ayrıldı. Gruplar kolelitiazisli 50 hasta (grup A) ve 50 sağlıklı kontrol gruptan (grup B) oluşmaktaydı. Araştırma, 1 Mart 2016 ile 31 Ekim 2016 tarihleri arasında sekiz ay içinde tamamlandı. Kolelitiazisin doğrulanması Radyolog tarafından ultrason çalışmaları ile gerçekleştirilmiştir. Grup A ve grup B seçimi radyolojik bulgulara dayanarak yapıldı. Tüm olguların lipit profilleri için açlık kan örnekleri toplandı ve lipit profil testleri biyokimya laboratuvarında yapıldı. Olguların farklı parametrelerinin belgelenmesi için öz-tasarımlı form kullanıldı. Trigliserit (TG) ve Yüksek Yoğunluklu Lipidler (HDL) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Sırasıyla, $p = 0.005$ ve $p = 0.001$). Safra taşı olan hastalarda ortalama TG seviyesi (1.9 mmol / l) normal olgulardan (1.45 mmol / l) daha yüksek bulundu. Hastalarda ortalama HDL düzeyi (0.95 mmol / l) normal olgulardan (1.05 mmol / l) düşüktü. Sonuç olarak kolelitiazisli hastalarda lipit profillerinin değiştiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kolelitiazis, total kolesterol, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipid, düşük yoğunluklu lipid

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 05.10.2018

Kabul Tarihi: 11.10.2018

Online Yayın Tarihi: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.467734

Sorumlu Yazar

Binod ARYAL

Darbar Devasthan-3, Charpala, Gulmi,
Nepal

Email: aryalbinod17@gmail.com

Phone no: (+977)9849841935

Serum Lipid Profile in Patients with Cholelithiasis

Rakesh POKHREL¹, Parshal BHANDARI², Binod ARYAL¹

Abstract

This research aims to correlate status of lipid profile in the patients diagnosed with cholelithiasis. It is an observational case control study, completed in the Biochemistry department of Tribhuvan University and Teaching Hospital (TUTH). Total 100 subjects were selected and divided in two groups. The groups consisted of 50 patients with cholelithiasis (group A) and 50 healthy control groups (group B). The research was completed within a time of eight months commencing from 1st March 2016 to 31st October 2016. Confirmation of cholelithiasis was performed with ultrasound studies by radiologist. Selection of group A and group B were done on basis of radiological findings. Fasting blood samples for lipid profiles of all subjects were collected and lipid profile tests done in bio-chemistry lab. Self-designed form was used for documentation of different parameters of subjects. Triglyceride (TG) and High-Density Lipids (HDL) were found to be statically significant ($p=0.005$ and $p=0.001$, respectively). Mean TG level in patients with cholelithiasis (1.9 mmol/l) was found higher than in normal cases (1.45 mmol/l). Mean HDL level in patients (0.95 mmol/l) was lower than normal cases with (1.05mmol/l). In conclusion, we think that lipid profiles altered in patients with cholelithiasis.

Keywords: Cholelithiasis, total cholesterol, triglyceride, high density lipid, low density lipid

Article Info

Received: 05.10.2018

Accepted: 11.10.2018

Online Published: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.467734

Corresponding Author

Binod ARYAL

Darbar Devasthan-3, Charpala, Gulmi,
Nepal

Email: aryalbinod17@gmail.com

Phone no: (+977)9849841935

¹Tribhuvan University Teaching Hospital(TUTH), Kathmandu, Nepal

²Medical Officer, Nepal Medical College and Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal

INTRODUCTION

Cholelithiasis is one of the most encountered pathology of gastrointestinal system. Gall stones are mainly of three types: 1) cholesterol stones-80% 2) pigment stones and 3) mixed stones.¹ Most of the patients with this disease are asymptomatic.² These risk factors include increasing age, sex, dietary, high calorie intake, low fiber intake, high refined carbohydrates, hypertriglyceridaemia, physical inactivity, pregnancy, parity, overweight and obesity.³ Alteration of lipid metabolism is highly accepted in the pathogenesis of cholesterol stones.² Due to altered lipid metabolism there is relative increase of cholesterol level compared to other lipids secreted by liver into the bile which is considered as main trigger for entire pathophysiological process in formation of cholesterol gall stone.²⁻⁴

The principle objective of underhand research paper is targeted on the relation of serum lipid profile and gall stone disease.

MATERIAL AND METHODS

An observational case control study was performed in the Department of Biochemistry on coordination with Department of Surgery in TUTH. The research was completed within a time of eight months commencing from 1st March 2016 to 31st October 2016. Approval from ethical committee of institute and hand-written consent from selected candidates were taken. The selected

total of 100 candidates were placed on two groups. In group A there were 50 cases with cholelithiasis and group B consisted of 50 cases who were normal. A self-designed form was used for collection of information's which included Name, Age, Sex, Ultrasound findings, Lipid profile data's, History of drugs and many more. Comparison between lipid profiles of group A and group B done. Both male and female of Age >18 years were included. Patients who are on lipid lowering drugs, oral contraceptives pills (OCP'S), steroids were excluded.

Ultrasound study was carried out with radiologist for confirmation of gall stone and venous blood sample were collected from all candidates after an overnight fasting for lipid profiles. Total cholesterol, Triglyceride (TG), High Density Lipid (HDL), Low Density Lipid (LDL) were evaluated in lipid profile using enzymatic calorimetric test. Data's were evaluated using SPSS V. 20 for calculation of mean and standard deviation (SD). Students T-test was used to compare means between case and control groups. $p < 0.05$ was considered statically significant.

RESULTS

Group A consist of 50 cases, 33 (66%) were female and 17 (34%) were male. In group B 26 (52%) were female and 24 (48%) were male ([Table 1](#), [Fig 1a,1b](#)). Female population were

found to be more affected with gall stone and risk increase with age >35 years ([Fig 1a](#), [Fig 2](#)).

Triglycerides and high-density lipids were found to be statically significant with $p < 0.05$. Triglycerides in patients were higher than normal i.e. $1.9 (\pm 0.7) \text{ mmol/l} > 1.45 (\pm 0.8) \text{ mmol/l}$ respectively. Whereas High density lipids showed reciprocal relationship with cholelithiasis being lower in patients than healthy groups i.e. $0.95 (\pm 0.2) \text{ mmol/l} < 1.05 (\pm 0.2) \text{ mmol/l}$ respectively. Total cholesterol and low-density lipids were higher in patients compared to the normal controls, $[4.5 (\pm 1.3) \text{ mmol/l} > 4.45 (\pm 0.8) \text{ mmol/l}]$ and $[2.65 (\pm 1) \text{ mmol/l} > 2.55 (\pm 0.6) \text{ mmol/l}]$ respectively but were not statically significant with $p > 0.05$ ([Table 2](#), [Fig 3](#)).

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Cholesterol gallstones are the result of biliary super saturation caused by cholesterol hypersecretion into the gallbladder, gallbladder hypo motility, accelerated cholesterol nucleation and crystallization, and mucin gel accumulation.⁹ All most about half of patients with gallstones will have an abnormal lipid profile. The association between gallstones, abnormal lipids and later increase in risk of coronary artery disease or stroke has been shown in many studies but most of patients are not screened for metabolic disorders.⁵ Our study observed low serum HDL levels and high serum TG level in patients with cholelithiasis as compared to the control group and the

difference was statistically significant. While for the total cholesterol and LDL the difference between patient and control group were not statistically significant. This result was in accordance to Channa NA *et al*, found that serum lipid elevation seemed to play a major contributing role in the pathogenesis of gallstones and showed high total cholesterol and TG and low level of HDL in patients with cholelithiasis.⁶ However a study by Harshi *et al* concluded with, abnormal serum lipid profiles doesn't seem to be an essential feature in patients with cholesterol gall stone.⁷ According to a research by Carel Thijs *et al*, high level of serum triglycerides and low level of HDL were associated with cholesterol gall stones and also noted that pigment stone had similar patterns of lipid profiles and generated idea for the involvement of common pathways in pathogenesis of gall stones.⁸ Another study by Torben Jorgensen also found same result as of our study that there were high level of TG and low level of HDL in patients with gall stone.¹⁰

The study undertaken concluded finding high level of TG and low level of HDL in patients with cholelithiasis compared to normal population. It also established a relation of dyslipidemia as a risk factor of gall stones and could be used as preventive measures. Also suggested for screening of all patients with gall stone for dyslipidemia and vice-versa.

REFERENCES

1. Njeze GE. Gallstones. Niger J Surg. 2013;19(2):49–55.
2. Batajoo H, Hazra NK. Analysis of serum lipid profile in cholelithiasis patients. J Nepal Health Res Counc. 2013;11(23):53-5
3. Moghaddam AA, Khorram A, Bonjar MM, Mohammadi M, Ansari H. The prevalence and risk Factors of gallstone among adults in south-east of iran. A Population-Based Study. Glob J Health Sci. 2016;8(4):60–67.
4. Apstein MD, Carey MC. Pathogenesis of cholesterol gallstones: A parsimonious hypothesis. Eur J Clin Invest. 1996; 26:343-52.
5. Malik AA, Wani ML, Tak SI, Irshad I, Hassan NU. Association of dyslipidemia with cholilithiasis and effect of cholecystectomy on the same. International Journal of Surgery. 2011;9(8):641-42.
6. Channa NA, Khand F, Ghanghro AB, Soomro AM. Quantitative analysis of serum lipid profile in gallstone patients and controls. Pak J Anal Environ Chem. 2010;11(1):59-65.
7. Weerakoon HTW, Ranasinghe S, Navaratne A, Sivakanesan R, Galketiya KB, Rosairo S. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones. BMC Res Notes. 2014; 7:548.
8. Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones. A case-control study. Gastroenterology. 1990; 99:943-949.
9. Ibrahim M, Sarvepalli S, Stiff GM, Rizk M, Bhatt A, Walsh RM, Hayat U, Garber A, Vargo J, Burke CA. Gallstones: Watch and wait, or intervene? Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2018;85(4):323-331.
10. Jorgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. Gut. 1989; 30:528-534.

Table 1. Gender Distribution

Group A		Group B	
Total=50		Total=50	
Male=17	Female=33	Male=24	Female=26

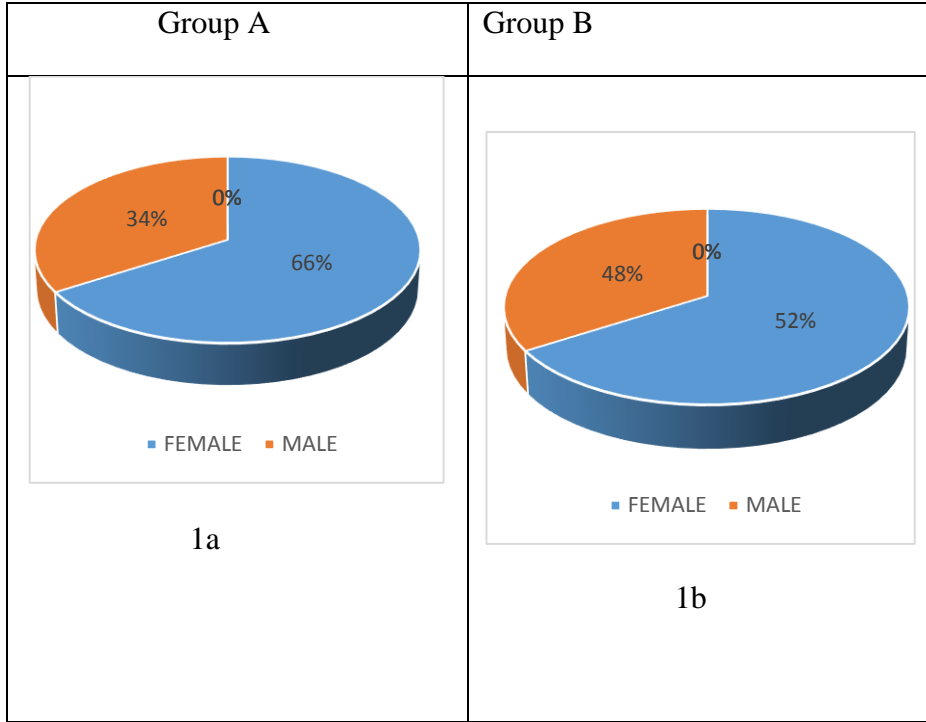


Figure 1. Percentage of male and female population in the groups

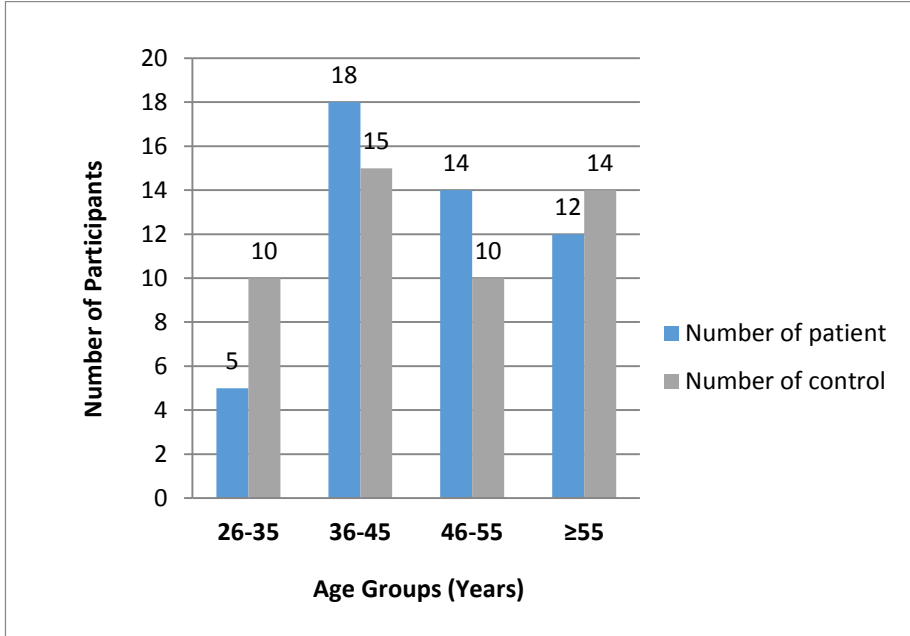


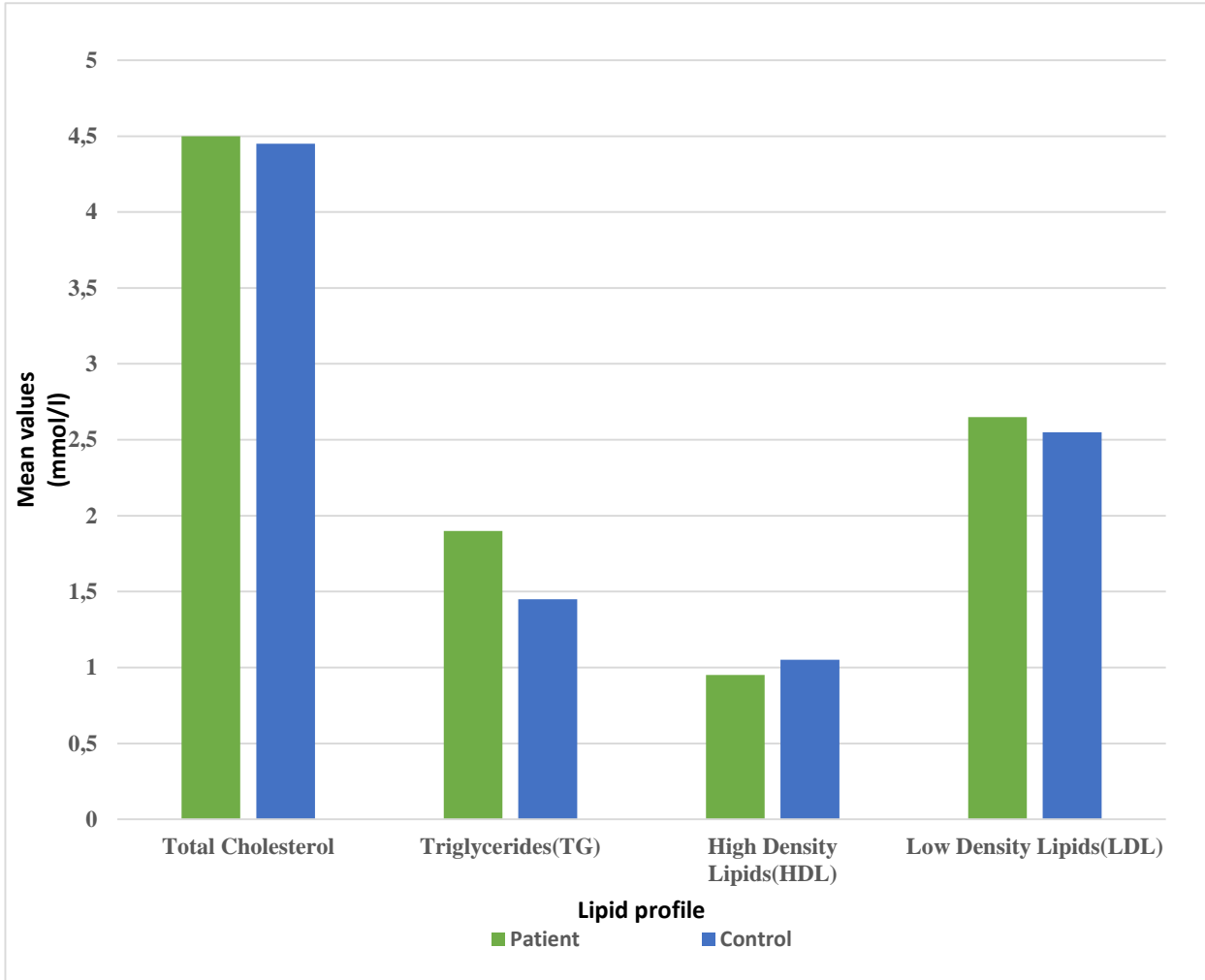
Figure 2. Age group classification of candidates

Table 2. Serum lipid profiles in Group A and Group B

Lipid Profile	Group A (Mean±SD)*	Group B (Mean±SD)*	p **
Cholesterol (mmol/l)	4.5±1.3	4.45±0.8	0.69
TG (mmol/l)	1.9±0.7	1.45±0.8	0.005
HDL (mmol/l)	0.95±0.2	1.05±0.2	0.001
LDL (mmol/l)	2.65±1	2.55±0.6	0.72

* Mean± standard deviation (SD); **p<0.05= statically significant

Figure 3. Bar diagram showing average of lipid profiles



Meme Kanserli Kadınlarda Tamoksifen veya Tamoksifen+Leuprolid Asetat Tedavisi Alanlarda Endometrial Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

Vedat UĞUREL¹, Mehmet Musa ASLAN²

Öz

Meme kanserli olgularda tamoksifen kullanımına GnRH agonisti eklenmesinin endometrial patoloji ve endometrial kanser oranlarına etkisinin araştırılması planlandı. Retrospektif yapılan çalışma 1998 ile 2013 yılları arasında meme kanseri nedeniyle opere olan ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi jinekoloji polikliniğinde endometrial örneklemeye yapılan 204 olgu, sadece tamoksifen alanlar ve tamoksifen+GnRH agonisti(leuprolide acetate depot 11,25 mg) tedavisi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tamoksifen ile birlikte GnRH agonisti kullanan premenopozal kadınlar ile tamoksifen kullanan postmenopozal kadınlar arasında ultrason incelemesinde endometrial kalınlık, histopatolojik incelemede endometrial patoloji bulunma ve endometrial kanser görülme oranları açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Meme kanserli hastalarda tamoksifen tedavisine GnRH analogunun eklenmesi premenopozal kadınlarda premalign lezyon ve endometrium ca riskini arttırmadığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, tamoksifen, GnRH analogu, leuprolid asetat, endometrial patoloji, endometrial kanser

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:14.09.2018

Kabul Tarihi:13.11.2018

Online Yayın Tarihi:30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.460155

Sorumlu Yazar

Mehmet Musa ASLAN
Muş Devlet Hastanesi Kadın Doğum
Kliniği, MUŞ
Tel: 0532 6364706
Email : jinopdrmma@gmail.com

Comparison Of Endometrial Pathology Results in Tamoxifen Or Tamoxifen+Leuprolid Acetate Therapy in Breast Cancer Women

Vedat UĞUREL¹, Mehmet Musa ASLAN²

Abstract

The effects of addition of GnRH agonist on endometrial pathology and endometrial cancer rates in tamoxifen use in breast cancer patients. A retrospective study of 204 patients who were operated for breast cancer between 1998 and 2013 and who underwent endometrial sampling at the gynecology clinic of Trakya University Medical Faculty, were divided into two group as treatment with tamoxifen and tamoxifen+GnRH agonist(leuprolide acetate depot 11.25 mg). There were no differences between the groups in terms of endometrial thickness in the ultrasound examination, endometrial pathology in the histopathological examination and incidence of endometrial cancer among the premenopausal women using tamoxifen+GnRH and the the postmenopause women using tamoxifen. We found that the addition of a GnRH analog to the treatment of tamoxifen in breast cancer patients did not increase the risk of premalignant lesion and endometrium ca in premenopausal women.

Keywords: Breast cancer, tamoxifen, GnRH analgesic, leuprolide acetate, endometrial pathology, endometrial cancer

Article Info

Received:14.09.2018

Accepted:13.11.2018

Online Published:30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.460155

Corresponding Author

Mehmet Musa ASLAN
Muş Devlet Hastanesi Kadın Doğum
Kliniği, MUŞ
Tel: 0532 6364706
Email : jinopdrmma@gmail.com

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Edirne, Türkiye.

²Muş Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Muş, Türkiye.

GİRİŞ

Tamoksifen östrojen reseptör pozitif meme kanserli kadınlarda yardımcı tedavi olarak kullanılan bir ilaçtır. Tamoksifen steroid olmayan

selektif östrojen modülatörüdür. Memedeki östrojen reseptörleri üzerine antagonist etki gösterirken, endometrium üzerine ılımlı agonist etki göstermektedir. Standart dozlarda tamoksifen

endometrial proliferasyon, hiperplazi, polip formasyonu, invaziv karsinom ve uterin sarkom ile ilişkilidir.¹ Tamoksifene bağlı endometrial kanser gelişme riski kullanım zamanına bağlıdır. Üç yıl aralıksız kullanım sonrası istatistiksel anlamlı düzeye ulaşır.² Tamoksifen kullanan olgular endometrial patolojiler açısından yıllık jinekolojik muayene ve transvajinal ultrason ile takip edilir. Ultrasonda endometrial patolojiden kuşku duyulması durumunda veya vajinal kanama gibi semptomu olan kadınlarda endometrial örnekleme yapılabilir. Vajinal kanama gibi semptom varlığında endometrial biyopsi veya histerektomi materyalinde endometrial patoloji görülme riski artmaktadır.³

Gonadotropin hormon agonistleri (GnRH-a) bazı meme kanserli olgularda tamoksifene ek olarak kullanılmaktadır. GnRH-a ilk başta hipotalamik GnRH reseptörlerine bağlanarak alevlenme etkisi gösterirken, sonrasında duyarsızlaştırma etkisi gösteren sentetik peptidlerdir. Premenopozal östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanserli kadınlarda hipotalamik-pitüiter-ovaryan aksta geçici down regülasyon ile postmenopozal gonadotropin hormon seviyelerinin oluşmasını sağlar. Meme kanserli olgularda GnRH-a verilmesi ile ilgili yayınlar, meme kanseri rekürrens ve sağkalım oranları ile meme kanseri cerrahisi geçirmiş kemoterapi alacak olanlarda ovaryan foliküler rezervi korumaya yönelik etkisini araştırmaya yöneliktir.⁴ GnRH-a'nın tamoksifen alan meme kanserli olgularda

endometrium üzerine koruyucu etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Endometrial patolojiler ile invitro hücre kültürlerinde endometrium kanserli hücrelerin proliferasyonunu baskıladığı görülmüştür.^{5,6} Ancak endometrial patolojiler üzerine invivo etkisi kanıtlanamamıştır. Bu çalışmanın amacı GnRH-a kullanımının meme kanserli olgularda tamoksifen ilişkili endometrial patolojileri önleyip önlemediğini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. 1998 ile 2013 yılları arasında meme kanseri nedeniyle opere olan ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi jinekoloji polikliniğinde endometriyal örnekleme yapılan 204 olgunun dosyası incelenerek yapıldı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı. Olgular sadece tamoksifen ve tamoksifene+ GnRH agonist (leuprolide acetate depot 11,25mg) tedavisi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Vajinal kanaması olanlar, postmenopozal dönemde transvajinal ultrasonda endometrium kalınlığı 5mm ve üzeri olanlar ile tedavi öncesi bulunmadığı halde tedavi sonrası uterin kavitede beliren hiperekojen lezyonu bulunan olgulara yapılan endometrial örneklemler çalışmaya dahil edildi. Transvajinal ultrasonda endometrial kalınlık ölçümleri tek bir hekim tarafından yapılıp ardından endometrial örneklemler yine aynı hekim tarafından yapılan

olgular çalışmaya dahil edildi. Meme kanseri remisyonda olmayan olgular ile asemptomatik, transvajinal ultrasonda endometrium kalınlığı 4mm ve daha az olanlar, endometrial düzensizliği olmayanlar, ultrasonda endometrial patolojiyi düşündüren bulgusu olmayanlar endometrial örnekleme endikasyonu bulunmadığından çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların demografik verileri, menopozal durumu, başvuru semptomları, ultrason bulguları, ilaç kullanım bilgileri kaydedildi. Gruplar arasında endometrial patoloji görülme oranları karşılaştırıldı. Ayrıca gruplar arasında endometrial patoloji görülme oranlarının premenopoz ve postmenopozal durum ile ilişkisi araştırıldı.

İstatistik ve Analiz

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ya da medyan (minimum:maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kolmogorov Smirnov testi ile tedavi öncesi endometrial kalınlık değerlerinde tedaviyi takiben biyopsi öncesi değişim saptandı. Wilcoxon Signed Rank testi ile iki grup arasında endometriyal kalınlıkları arasında fark olup olmadığı araştırıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk,

NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada sadece tamoksifen (1. grup) alan grupta 129 postmenopozal, tamoksifen+ leuprolid asetat alan (2. grup) grupta 75 premenopozal olmak üzere toplam 204 kadın bulunmaktadır (Tablo 1). İkinci grubun ortanca yaşı birinci gruba göre daha genç olarak bulundu ($p=0,00$). Tamoksifen kullanım süresi, tamoksifen başlanmasından endometrial biyopsi alınmasına kadar geçen süre, tamoksifen başlama öncesi endometrial kalınlık, endometrial biyopsi öncesi endometrial kalınlık, endometrial biyopsi öncesi endometrial kalınlık ile tamoksifen öncesi endometrial kalınlık farkı, biyopside endometrial patoloji bulunma oranı, endometrial kanser görülme oranları açısından gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Endometrial örnekleme sonucu benign olarak rapor edilenler ile malign olarak rapor edilenler karşılaştırıldı (Tablo 2). Sonuç malign olarak rapor edilenlerde tamoksifen kullanma süresi daha uzundu ($p=0,003$). Malign olanlarda tedavi sonrası biyopsi alınmasına kadar geçen süre daha uzundu ($p=0,008$). Tamoksifen tedavisi öncesi endometrial kalınlık arasında fark yoktu ($p > 0,05$). Malign olgularda endometrial biyopsi alınma sırasında endometrial kalınlık daha fazla ölçüldü ($p=0,00$). Endometrial biyopsi öncesi endometrial kalınlık ile tamoksifen öncesi endometrial kalınlık

farkı benign olgularda daha fazla olarak hesaplandı ($p=0,034$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tamoksifen meme kanserli olgularda kullanılmakta olup endometrial kanser gelişme ihtimalini artırmaktadır. GnRH agonistlerinin tamoksifen kullanan olgularda endometrium üzerine koruyucu etkileri olup olmadığı belirsizdir. Meme kanserli olgularda GnRH-a kullanımı ile ilgili çalışmalar daha çok over rezervini ve fertilitiyi korumaya odaklanmıştır. Erken menopozun önlenmesi çalışmasında [POEMS] hormon reseptörü negatif premenopozal kadınlara kemoterapi ile birlikte GnRH-a verilmesinin daha az prematür over yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁵

GnRH analogu verilmesinin endometrium üzerine etkilerini inceleyen in vitro çalışmalar mevcuttur. Luteinize hormone-releasing hormone (LHRH) eklenmesi endometrium kanser hücre kültüründe, hücre büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir.⁶ Benzer şekilde başka bir in vitro çalışmada GnRH agonisti endometrial hücrelerinin büyümesini inhibe etmiştir. Ancak endometrial patolojiler üzerine in vivo etkisi kanıtlanamamıştır. Bu çalışmada tamoksifen verilen grup ile tamoksifene ilave olarak GnRH analogu verilen grup arasında endometrial kanser başta olmak üzere endometrial patoloji görülme oranları benzer olarak bulundu.⁶ Yapılan bir çalışmada meme kanserinde tamoksifen kullanımının 49 yaş altındaki

ogularda endometrial kanser görülme oranlarını anlamlı olarak artırmazken, 50 yaş ve üzeri kadınlarda risk oranı 4,01 (95% güven aralığı, 1,70–10,90) olacak şekilde artırdığı bulunmuştur.⁸ Başka bir çalışmada ise premenopozal meme kanserli olgularda tamoksifen alanlarla almayanlar arasında ultrason incelemesinde endometrial kalınlık, uterin hacim veya histopatolojik bulgular açısından fark bulunmamıştır. Ancak postmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı uterusu daha fazla anormallik ile ilişkili bulunmuştur.⁹ Postmenopozal kadınlarda tamoksifen endometriumda bazı değişikliklere sebep olmaktadır. Yapılan metaanalizde bu değişikliklerden dolayı endometrial kalınlık her zaman tek başına endometrial örnekleme için yeterli bir bulgu olmadığı belirtilmiştir. Postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanamanın varlığı endometrial örnekleme için ultrason görüntüsüne göre daha anlamlı bulunmuştur.¹⁰ Bizim çalışmamızda hem anormal uterin kanaması olanlara hem de endometrium kalınlığı 5mm ve üzeri olanlara örnekleme yapılmıştır. Eğer sadece anormal uterin kanaması olanlara endometrial örnekleme yapılmış olsaydı sonuç farklı olabilirdi. Bu çalışmamızda GnRH-a, tamoksifen kullanımında endometrial patoloji görülme ihtimali daha yüksek olan postmenopozal kadınlar yerine daha önceki yayınlarda belirtilen kaygılarla premenopozal kadınlara verilmiştir. Dolayısı ile riskin arttığı postmenopozal kadınlarda GnRH-a kullananlar ile

kullanmayanlar arasında endometrial kalınlık ve histopatolojik bulgular açısından karşılaştırılmadı. Bu durum çalışmamızın limitasyonu olarak kabul edilebilir. Prospektif randomize geniş serili çalışmalarla GnRH-a kullanımının meme kanserli tamoksifen kullanan postmenopozal kadınlardaki endometrial etkilerinin araştırılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, meme kanseri nedeniyle tamoksifen ile birlikte GnRH analogu kullanan premenopozal kadınlar ile sadece tamoksifen kullanan postmenopoz kadınlar arasında ultrason incelemesinde endometrial kalınlık, histopatolojik incelemede endometrial patoloji bulunma ve endometrial kanser görülme oranları açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

Ancak bu konuda geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Committee Opinion No.601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1394-1397.
2. Chen JY, Kuo SJ, Liaw YP, et al. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study. *Journal of Cancer.* 2014;5:151-155.
3. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial

histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecologic oncology.* 2000;78:181-186.

4. Kim J, Kim M, Lee JH, et al. Ovarian function preservation with GnRH agonist in young breast cancer patients: does it impede the effect of adjuvant chemotherapy? *Breast.* 2014;23(5):670-675.
5. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle FM, Hitre E, Porter DJ, et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptornegative breast cancer: an international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol.* 2014;32:15s (Suppl.; abstr LBA505).
6. Noci I, Coronello M, Borri P, et al. Inhibitory effect of luteinising hormone-releasing hormone analogues on human endometrial cancer in vitro. *Cancer Lett.* 2000;13;150(1):71-78.
7. Sica G, Schinzari G, Angelucci C, Lama G, Iacopino F. Direct effects of GnRH agonists in human hormone-sensitive endometrial cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;15;176(1-2):121-128.
8. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast

- and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1371–1388.
9. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen- treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. Gynecol Oncol. 1997;66:233–237.
10. Committee on Practice Bulletins Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductiveaged women. Obstet Gynecol 2012; 120:197. Reaffirmed 2016.

Tablo 1. Grupların yaş, tedavi ve endometrial patolojiler açısından karşılaştırılması

N=204	Grup 1 (n=129) postmenopoz	Grup 2 (n=75) premenopoz	p
Yaş	50 (40-79)	40 (25-48)	0.00
Tmx kullanma süresi (ay)	36 (6-120)	36 (6-96)	0.47
İlk endometrial biyopsi alınma süresi (ay)	12 (1-60)	12 (3-60)	0.31
Tmx tedavisi öncesi EK (mm)	4 (1.7-6.9)	4 (1.9-7.5)	0.42
Endometrial biyopsi öncesi EK (mm)	7.6 (5-19)	7.4 (5-19)	0.81
δEK* (mm)	4.1 (0.5-16)	3.9 (0.1-14.8)	0.66
Endometrial patoloji** (n)	42 (32,6%)	26 (34,7%)	0.75
Endometrial kanser (n)	8 (6.2%)	6 (8%)	0.62

EK: Endometrial kalınlık

Tmx: Tamoksifen

*δEK (Endometrial biyopsi öncesi endometrial kalınlık (mm)-Tmx tedavisi öncesi endometrial kalınlık (mm))

**Endometrial patoloji endometrial polip, endometrial hiperplazi, endometrial kanseri kapsamaktadır

Tablo 2. Benign ve malign endometrial biyopsi sonuçlarının klinik bilgilerinin karşılaştırılması

	Benign patoloji* (n=54)	Malign patoloji (n=14)	P
Tmx kullanma süresi (ay)	36 (6-120)	60 (12—72)	0.003
İlk endometrial biyopsi alınma süresi (ay)	12 (1-60)	24 (12-48)	0,008
Tmx tedavisi öncesi EK (mm)	4 (1.7-7.5)	4.2 (2-5.6)	0.74
Endometrial biyopsi öncesi EK (mm)	7.4 (5-19)	11.75 (7-17)	0.00
δEK** (mm)	0.53(0.01-0.86)	0.44(0.11-0.63)	0.034

*Benign patoloji endometrial polip, endometrial hiperplazi ve specific olmayan endometrial değişiklikleri kapsamaktadır.

**δEK (Endometrial biyopsi öncesi endometrial kalınlık (mm)-Tmx tedavisi öncesi endometrial kalınlık (mm))

Hastane Kökenli Patojenlerde Artan Antimikrobiyal Direnç Sorunu: *Acinetobacter baumannii*Ahmet Rıza ŞAHİN¹, Devlet DOĞRUEK², Selçuk NAZİK¹, Ayşe AKTEMUR³, Hafize ÖKSÜZ⁴, Murat ARAL⁵, Selma ATEŞ¹**Öz**

Yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonları mortalitenin önemli bir belirleyicisidir. *Acinetobacter baumannii*, ventilatör ilişkili pnomonilerde giderek artan oranda etken olarak gösterilmektedir. Hastanede *A. baumannii* suşlarının duyarlılık paternleri düzenli olarak izlenmeli ve tedavi protokolleri bu doğrultuda güncellenmelidir. Çalışmamızda 2012-2017 yılları arasında hastanemizde takip edilen hastane kökenli enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotik direnç profillerinin ortaya konması, yıllar içindeki değişiminin araştırılması amaçlanmıştır. 2012-2017 yılında hastane enfeksiyonu (HE) tanısı almış yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen hastalardan alınan klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarının değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. HE tanıları CDC kriterleri ölçüt alınarak konmuş, antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ölçütlerine uygun olarak belirlenmiştir. İzolatlarda yüksek oranda (>%97) karbapenem direnci saptanmış, en az direnç kolistin %2,9, ardı sıra tigesiklin %49,3 ile olarak görülmüştür. Mortalite geriatric yaş grubunda %65,4, geriatric olmayan yaş grubunda %44,6 saptanmıştır, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p <0,0001). Hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* suşlarında Kolistin ve Tigesiklin gibi temel kabul edilen iki ilaca gelişen direnç görülmektedir. YBÜ'lerde nozokomiyal patojenlerin dağılımının ve antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi, ampirik tedavi ve direnç gelişimi ve yayılımının önlenmesinde yol gösterici olacaktır. Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum ile çapraz bulaşın önüne geçmek, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonları azaltmak hedeflenmeli; Bu hedefe yönelik enfeksiyon kontrol eğitimleri planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, Yoğun Bakım Enfeksiyonları, Antibiyotik Direnci

Increasing Antimicrobial Resistance Problem of Nosocomial Pathogens: *Acinetobacter baumannii*Ahmet Rıza ŞAHİN¹, Devlet DOĞRUEK², Selçuk NAZİK¹, Ayşe AKTEMUR³, Hafize ÖKSÜZ⁴, Murat ARAL⁵, Selma ATEŞ¹**Abstract**

Hospital acquired infection in intensive care units (ICU) is an important determinant of mortality. *Acinetobacter baumannii* is shown as increasing factor in ventilator-associated pneumonia. Treatment sensitivity patterns of *A. baumannii* strains should be watched regularly at hospital and treatment protocols should be updated in this direction. It is aimed in our study to show antibiotic resistance profiles of *A. baumannii* strains isolated from patients diagnosed with hospital acquired infection in years between 2012 and 2017 and to search for the change through years. It is done by evaluating *A. baumannii* strains isolated from clinic samples taken from patients diagnosed with hospital acquired infection in intensive care units in 2012-2017 Hospital infection diagnosis is established by taking CDC criterions. Antibiotic sensitivity is determined according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Carbapenem resistance is seen in isolates at a high rate (>97%), minimum resistance cholistin (2.9%) and tigecycline (49.3%). Mortality is seen as 65.4% in geriatric age group and 44.6% in non- geriatric age group, (p <0.0001) statistically significant difference. In intensive care units (ICU) of our hospital, resistance is seen against to 2 basic drugs like cholistin and tigecycline, in multi drug resistant *A. baumannii* strains. Determining the distribution of nosocomial pathogens and antibiotic resistance profiles will be a guiding light in empiric treatment and preventing the improvement and spread in resistance profiles. It should be targeted to prevent cross infection by obeying infection control precautions and to minimize health care associated infections. It should be targeted to prevent cross infection by obeying infection control precautions and to minimize health care associated infections, then infection control training should be planned according to this target.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, Intensive Care Unit Infections, Antibiotic Resistance

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 21.09.2018

Kabul Tarihi: 19.12.2018

Online Yayın Tarihi: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.462304

Sorumlu Yazar

Ahmet Rıza ŞAHİN

Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı
+90 505 541 47 65
drahmet_riza@hotmail.com

Article Info

Received: 21.09.2018

Accepted: 19.12.2018

Online Published: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.462304

Corresponding Author

Ahmet Rıza ŞAHİN

Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı
+90 505 541 47 65
drahmet_riza@hotmail.com

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Kontrol Komite Hemşireliği, Kahramanmaraş, Türkiye

³Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁵Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

GİRİŞ

Acinetobacter cinsi, zorunlu aerop, gram negatif kokobasil görünümünde, oksidaz negatif, hareketsiz, genellikle nitrat-negatif ve non-fermentatif basillerden oluşmaktadır.¹⁻³ *Acinetobacter* türleri, doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunmaktadır. Nemli ve kuru ortamda yaşayabilmekte, gıdalarda ve sağlıklı insan cildinde bulunabilmektedirler.^{2,3} *Acinetobacter spp.* genel olarak virülansı düşük patojenlerdir, sağlıklı bireylerde, konak savunma mekanizması normal olan bireylerde enfeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür.⁴ Yaşlı ve immün kondisyonu düşük bireylerde hastane enfeksiyonlarına (HE) neden olmaktadır.^{3,4} Malignite, yanık, konağın savunma sistemini baskılayan durumlar ve konağın yaşı enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir.^{4,5} *Acinetobacter* türlerinin özellikle hastane yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatmakta olan hastalarda ventilatör ilişkili pnomonilerde giderek artan oranda etken olarak gösterildiği ve gram negatif enfeksiyon etkenlerinin oransal ağırlığını arttırdığı rapor edilmektedir.²⁻⁴ *A. baumannii* insanlardan en sık izole edilen ve HE'den en sık sorumlu olan türdür.² *Acinetobacter* suşları karbapenemleri de içeren birden çok antimikrobiyal ajana dirençli, buna rağmen halen tigesiklin ve kolistin tedavide en

etkili antibiyotikler olarak görülmektedir.^{6,7} Bu çalışmada hastanemizde 2012-2017 arası yatarak tedavi gören hastalara ait farklı klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarının epidemiyolojisi ve antimikrobiyal direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Hastaların seçilme özellikleri

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi 120 yoğun bakım yatağı olmak üzere toplam 489 yatak sayısına sahiptir. Enfeksiyon Kontrol Komitesi (EKK) hemşireleri ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı doktorları YBÜ'ne günlük vizitler gerçekleştirmekte ve Hastane Enfeksiyonları (HE) açısından değerlendirmelerde bulunmaktadır. HE tanısı "Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi" (Centers for Disease Control and Prevention) kriterleri kullanılarak konulmuştur. Vücut sıcaklığı 38 °C üzeri olan tüm hastaların hematolojik, biyokimyasal parametreleri incelenmiştir. Radyolojik incelemeler gerekli hallerde yapılmıştır. Hastanın fizik muayene bulguları ve klinik kondisyonu göz önüne alınarak sonuçlar birlikte değerlendirilmiştir. YBÜ'de 48 saatten az kalan hastalar ve 48 saatten önce enfeksiyon

tespit edilen hastalar çalışma dışına çıkarılmıştır. Çalışmamızda 65 yaş ve üzeri olan hastalar geriatrik grup olarak değerlendirilmiştir. Başka merkeze sevk edilen bir hasta sonlanım değerlendirmesine alınmamıştır. Retrospektif olarak planlanan çalışmanın etik kurul onayı KSÜ Tıp Fakültesi etik kurulundan 2018/17 sayılı onay kararı ile alınmıştır.

Klinik örneklerin toplanması

HE şüphesi halinde periferik kan kültürü, trakeal aspirat kültürü, idrar kültürü, varsa katater kültürü, çıkarılmış katater olduğunda katater ucu kültürleri, yara yeri kültürleri ve steril olması gereken vücut sıvısı örnekleri (Beyin omurilik sıvısı, plevral, peritoneal) alınmıştır. Aynı hastadan aynı gün ve saat alınan iki eş kültürden yalnızca bir tanesi dikkate alınmıştır.

İzolatların mikrobiyolojik tanımlaması

01.01.2012-31.12.2017 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilerek HE tanısı alan 482 hastadan alınan çeşitli klinik örneklerden -kan kültürü, trekeal aspirat kültürü, idrar kültürü, balgam kültürü, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, yara kültürü, vücut sıvısı, bronkoalveoler lavaj, vajen kültürü, cilt sürüntüsü- izole edilen 717 *A. baumannii* suşu çalışmaya alınmıştır. Alınan örnekler, kan kültürü ve steril vücut sıvıları otomatize kan kültür sistemi şişelerine (BacT/Alert® 3D, bioMerieux, Fransa) alınarak 37°C'de en fazla 10 gün süreyle inkübe edilmiştir. Otomatize

sistemde sinyal veren kültür şişelerinden alınan örnekler ile diğer klinik örnekler koyun kanlı agar, macconkey agar veya eozin metilen mavisi agarına ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. *Acinetobacter* izolatları tür düzeyinde tanımlama konvansiyonel yöntemler (gram boyama, oksidaz testi, fermentasyon özelliği) ve Vitek 2 compact (BioMerieux, Fransa) otomatize sistemiyle tür düzeyinde tanımlanmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılıkları VITEK 2 ID-AST otomatize sistemin farklı AST kartlarında çalışıldığı için her antibiyotik tüm suşlarda çalışılmamıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ölçütlerine uygun olarak belirlenmiştir.

İstatistik

Elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS 20.0 ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 2012-2017 yılları arasında 482 hastanın kültür sonuçlarında *Acinetobacter spp.* izole edilen 717 örnek araştırma kapsamına alınmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 482 hastanın yaş ortalaması 63,12±19,90'dır. Hastaların en küçüğü 18 en büyüğü 101 yaşında olup tamamı yetişkindir. Cinsiyetlerine göre %39,3 (189)'ü kadın, % 60,7 (293)'si erkek olarak dağılım göstermektedir (Tablo1). Mortalite %64,8 (312) olarak saptanmış, eksitus

olan vakaların % 65,4 (204)'ünü geriatrik yaş grubu, %34,6 (108)'sı geriatrik olmayan yaş grubundan oluşmaktadır. *A. baumannii*'nin etken olduğu HE mortalitesinde sağ kalım açısından geriatrik olan ve olmayan yaş grupları arasında anlamlı fark oluşmaktadır ($p < 0,0001$). Araştırmamıza alınan HE olan hastalar en sık % 58,9 (284) ile Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinden (ARYBÜ) ardından diğer kliniklerin dağılımı Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi (DYBÜ) %21,7 (105), Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi (NYBÜ) %9,5 (46), Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi (GYBÜ) %5,3 (26), Beyin Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi (BCYBÜ) %3,9 (19) ve % 0,2 (1) ile Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde (KYBÜ) yatarak takip edilmiş hastalardır (Tablo 2). Cerrahi branşlar YBÜ'lerinde %63,1 (207), dahili branşlar YBÜ'lerinde %69,1 (105) ile eksitus ile sonlanım gerçekleşmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır.

Değerlendirilmeye alınan klinik numunelerin % 64,7 (464)'si ARBYÜ, %19,0 (136)'u DYBÜ, %8,4 (60)'ü NYBÜ, %4,0 (29)'ü GYBÜ, %3,8 (27) BYBÜ, %0,1 (1) KYBÜ'den gönderilmiştir (Tablo 3). İzolatların %42,3 (303)'ü trakeal aspirat kültüründen, %20,8 (149)'i balgam kültüründen, %18 (129)'i kan kültüründen, %10,7 (77)'si yara kültüründen, %4,6 (33)'sı idrar kültürü, %1,8 (13)'i Bronkoalveolar Lavaj (BAL) sıvısından izole edilmiştir (Tablo 4).

Çalışmamızda *Acinetobacter spp.* suşlarının antibiyotiklere direnci, en az direnç kolistin

%2,9 (20), ardı sıra tigesiklin % 49,3 (307) ile saptanmıştır. Karbapenem grubu ilaçlara direnç oranı, imipenem %97,1 (692), meropenem %97,7 (691), ertapenem 99,6(520) olarak saptanmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden Sefaperazon sulbaktama direnç % 96,2 (307), seftazidim %98,9 (657) dördüncü kuşak sefalosporin olan Sefepim direnci %99 (677) saptanmıştır. Aminoglikozid antibiyotikler grubunda Amikasin direnci %89 (633), Gentamisin direnci % 95,8 (683), Netilmisin direnci % 94,3 (416) olarak saptanmıştır. Kinolon grubunda ise siprofloksasin direnci % 98,8 (586), levofloksasin %97,5 (311) olarak saptanmıştır. Piperasilin-tazobaktam direnci % 98,1 (582), trimetoprim sulfametaksazol direnci %76,8 (533) olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

YBÜ'de yatan hastalar düşmüş bağışıklık durumları, sahip oldukları komorbid hastalıklar (malignite, yanık, diyabet), vücut bütünlüğünü bozan invaziv alet uygulamaları, azalmış bağışıklık sistem yanıtı gibi karmaşık sorunlar nedeni ile artmış HE riskleri mevcuttur.⁸ YBÜ'de yatan hastalarda gelişen HE mortalitenin önemli bir belirleyicisidir.⁹ Çalışmamızda yaş ortalaması 63.12 ± 19.90 olan hastaların mortalitesi %64,8 (312) olarak saptanmıştır. Geriatrik yaş grubunda mortalite % 65,4 (204), geriatrik olmayan grup mortalite %34,6 (108) saptanmış istatistiksel olarak

anlamli bulunmuştur ($p<0,0001$). Mortalite, cerrahi birim YBÜ'lerde %63,1 (207), dahili birim YBÜ'lerinde %69,1(105) saptanmış ve istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmamıştır. Çalışmamız retrospektif olarak yapıldığı için mortaliteye etki edecek komorbid hastalıkları hasta dosyalarından tam olarak tespit edememiş olmamız çalışmamızın kısıtlılığdır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada 50 yaş üzerinde olmanın *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarında mortaliteyi arttırdığı ayrıca ülkemizden ve yurtdışından yayınlanan çalışmalarda 65 yaş üzeri olmanın mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰⁻¹³

Acinetobacter türleri arasında en önemli olanı ve YBÜ'lerdeki enfeksiyonlardan sorumlu olanı *A. baumannii*'dir.^{14,15} İnvaziv alet uygulamalarının sıklıkla yapıldığı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha çok kullanıldığı YBÜ'ler *Acinetobacter baumannii*'nin en sık izole edildiği alanlardır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada *Acinetobacter baumannii* % 59, başka bir çalışmada %25,3 ile en sık ARYBÜ'de izole edilmiştir.^{16,17} Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık ARYBÜ'de görüldüğü (%64,7) saptanmıştır.

Acinetobacter spp. farklı ve organ ve sistemlerde enfeksiyon gerçekleştirebilir. Yapılan çalışmalar ve ulusal sörveyans sistemi verileri en sık ventilatör ilişkili pnomoni (VIP) ve kan dolaşım enfeksiyonu gerçekleştirdiğini göstermektedir.^{14,18,19} Bununla paralel olarak

Acinetobacter baumannii en sık solunum yolu sekresyonları ve kan kültürü örneklerinden izole edilmektedir.^{14,18} Ülkemizden yapılan, *A. baumannii*'nin en sık solunum yolu örneklerinden izole edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^{16,20,21} Gözütok ve ark. *A. baumannii*'nin en sık olarak kan örneklerinden (%39) izole edildiğini göstermişlerdir.¹⁷ Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak *A. baumannii* en sık %64,9 solunum yolu sekresyonlarından (%42,3 trakeal aspirat, %20,8 balgam, %1,8 BAL), ardından %18 ile kan kültürü ve %10,7 yara yeri kültürlerinden izole edilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü antibiyotik direncini halk sağlığına yönelik en güçlü tehdit olarak tanımlamıştır.²² Yılları takip eden çalışmalarda *A. baumannii* izolatlarının hastanelerde ve YBÜ'lerde çoklu direnç paterni gösteren enfeksiyonlara ve nozokomiyal salgınlara daha sık neden olduğu görülmektedir.^{23,24} Antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı dirençli suşların artışına neden olmakta, bu bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda çoklu antibiyotik direnci önemli bir sorun oluşturarak tedaviyi güçleştirmektedir.^{23,24} *A. baumannii* suşlarının karbapenemler, antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler ve kinolonlar olmak üzere en az üç farklı sınıftaki antibiyotiğe direnç göstermesine çoklu ilaç direnci (ÇİD) denir.²⁵ Bu durum tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır.²¹ Tedavide ilk tercih olarak çokça kullanılan karbapenemlere direnç

ülkemizden yayınlanan bir çalışmada % 90,4, bir diğer çalışmada 94 olarak saptanmıştır.^{26,27} Çalışmamızda karbapenem direnci %97 üzerinde saptanmış ve dikkat çekici yükseklikte bir değerde tespit edilmiştir. Hastanemiz YBÜ'lerinde sepsis, enfeksiyon düşünülen durumlarda ampirik tedavi başlanması gereken durumlarda karbapenemlerin sıklıkla tercih edilen antibiyotikler olması, saptadığımız yüksek karbapenem direnç oranlarının sebeplerinden biri olarak düşünülebilir. Tedavide sinerjistik etki amacı ile kullanılan aminoglikozidlere direnç oranı Cesur ve arkadaşlarının çalışmasında Netilmisin direnci %79, Amikasin direnci %82; Şirin ve arkadaşlarının çalışmasında Gentamisin direnci %73,1, Amikasin direnci %63,5 olarak saptanmıştır.^{26,27} Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak Amikasin %89, Gentamisin %95,8, Netilmisin %94,3 olarak yüksek düzey aminoglikozid direnci saptanmıştır.

Nefrotoksik olması ve endikasyonlarında başarı gösteren antibiyotiklerin olması nedeniyle kullanımdan kaldırılan Kolistin direnç sorunu yüzünden tekrar kullanıma girmiştir.²⁸ Çalışmamızda kolistin direnci %2,9 (20) olarak saptanmıştır. Ülkemizden kolistin direncinin saptanmadığı çalışmalar vardır.^{21,26,29,30} Mansur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolistin direnci %9 olarak saptanmıştır.³¹ ÇİD *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan bir başka antibiyotik olan tigesiklin direnci çalışmamızda %49,3 (307) olarak

saptanmıştır. Tigesiklin direnci ülkemizden Cesur ve arkadaşlarının çalışmasında % 6,25, Şirin ve arkadaşlarının çalışmasında %72,4 bulmuştur.^{26,27} Cesur ve arkadaşlarının çalışmasında bu kadar düşük çıkmasının sebebi suşların 2010-2012 arasında toplanması olabilir, Şirin ve arkadaşlarının çalışmasında 2012-2015 arasında izole edilen suşları değerlendirmiştir.²⁷ Sonuç olarak hastanemiz YBÜ'lerinde ÇİD *A. baumannii* suşlarında Kolistin ve Tigesiklin gibi temel kabul edilen iki ilaca direnç geliştiği görülmektedir. Antibiyotiklere kavuşmamızın üzerinden yüzyıl geçmeden antibiyotik seçeneklerinin giderek azalmakta olduğu dikkati çekmektedir. Yeni ve etkili antibiyotiklerin kısa süre içinde sağlık hizmetine sunulması mümkün görünmemektedir. Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum ile çapraz bulaşın önüne geçmek, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonları azaltmak hedeflenmeli; Bu hedefe yönelik enfeksiyon kontrol eğitimleri planlanmalıdır. YBÜ'lerde nozokomiyal patojenlerin dağılımının ve antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi, buna uygun olarak ünitelere göre tedavi rehberlerinin direnç gelişimi ve yayılımının önüne geçilmesine yönelik katkı sağlayacağını düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative gram-

- negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Phaller MA, Tenenbaum BC eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington DC: ASM Press; 2003:749-79.
2. Aktaş F. Gram negatif bakterilerin hastane enfeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, editörler. *Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları*. 2 baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012:183-206.
 3. Esen N. Acinetobacter ve Non-fermentatif basiller. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2017.s:1916-1924.
 4. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. Acinetobacter baumannii: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014;71(3):292-301.
 5. Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired Acinetobacter baumannii infection in a teaching hospital. *J Hosp Infect*. 2003;54(1):39-45.
 6. Aygun G, Demirkiran O, Utku T, et al. Environmental contamination during a carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii outbreak in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2002;52(4):259-62.
 7. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem resistant Acinetobacter baumannii in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect*. 2007;65(3):204-11.
 8. Eren F, Öngün G, Ural O, Öztürk Ş. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde bir yıllık hastane enfeksiyonu oranları: Patojenik ve klinik değerlendirme. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2017;23(4):205-210.
 9. Öncül O. Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds) *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2017:576-614.
 10. Ulu-Kılıc A, Ergonul O, Kocagul-Celikbaş A, Dokuzoğuz B. Acinetobacter baumannii bakteriyemilerinde mortalite için risk faktorleri *Klinik Derg*. 2011;24(3):162-6.
 11. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial Acinetobacter bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):293-8.
 12. Poutanen SM, Louie M, Simor AE. Risk factors, clinical features and outcome of Acinetobacter bacteremia in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16(10): 737-40.
 12. Ozdemir K, Turgut H, Dikmen A, Bacanlı A, Göncü F. Yoğun bakım ünitesinde yatan

- yaşlı hastalarda *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonunun sonuçları. Pamukkale Tıp Dergisi.2015;2:100-104.
14. Derin O, Sevgi DY, Gündüz A, et al. *Acinetobacter* spp in Intensive Care Unit: Risk Factors Associated with Infection and Mortality. Open Science Journal.2016;1(1):1-10.
15. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. Crit Care. 2006;10(2):R48.
16. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Arıbaş T, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. Ankem Derg.2010;24(1):28-33.
17. Gözütok F, Sarıgüzel Fm, Çelik İ, Berk E, Aydın B, Güzel D. Hastane İnfeksiyonu Etkeni *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Araştırılması. Ankem Derg. 2013;27(1):7-12.
18. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/Duyurular/997-Ulusal-Saglik-Hizmeti-İlişkili-Enfeksiyonlar-Surveyans-Agi-Etken-Dagilimi-Ve-Antibiyotik-Direnc-Raporu-2017.Html>
Erişim tarihi: 15 Aralık 2019.
19. İnanç Y, İnanç Y. An evaluation of the infection agents and the demographic characteristics of patients followed up on a mechanical ventilator in neurology intensive care: A retrospective, single center, observational study. J Surg Med. 2018;2(3):262-264. Doi: 10.28982/josam.427084
20. Iraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi. Ankem Derg. 2012; 26(2):80-85.
21. Bayram Y, Gültepe B, Bektaş A, Parlak M, Güdücüoğlu H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. Klimik Dergisi. 2013;26(2):49-53.
22. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance- 2014. ISBN 978 92 4 156474 8.
23. Nayman Alpat S, Aybey AD, Akşit F, Özgüneş İ, Kiremitçi A, Usluer G. *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarının tigesiklin ve karbapenem karşı in vitro duyarlılıkları. Mikrobiyol Bül. 2010;44(4):641-5.
24. Aşık G. *Acinetobacter baumannii* virulansının açıklanmasında güncel yaklaşımlar. Mikrobiyol Bül. 2011;45(2):371-80.
25. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drugresistant and

- pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Euro Surveill. 2008;13(47):19045.
26. Cesur S, Irmak H, Yalçın NA, et al. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ortadoğu Tıp Dergisi.2017;9(2):51-55.
27. Şirin M, Ağuş N, Yılmaz N, Bayram A, et al. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg. 2017;74(3):269-278.
28. Taşbakan MS, Pullukçu H, Korkmaz Erken P ve ark. Panrezistan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* ile gelişen ventilator ilişkili pnomonilerde kolistin kullanımı. Mikrobiyol Bül. 2009;43(1):61-70.
29. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. Ankem Derg. 2011;25(1):22-6.
30. Özdemir M, Erayman İ, Gundem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. Ankem Derg. 2009;23(3):127-32.
31. Mansur A, Kuzucu C, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Derg. 2009;23(4):177-81.

Tablo 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı ve yaş ortalaması

Cinsiyet	Sayı (f)	%
Kadın	189	39.3
Erkek	293	60.7
Toplam	482	100
Hastaların yaş ortalaması(Ort±SD)	63.12±19.90(Min=18, Max=101)	

Tablo 2: Hastaların Kliniklere göre dağılımı

Klinik	(f)	(%)
Anestezi Yoğun Bakım	284	58,9
Dahiliye Yoğun Bakım	105	21,7
Nöroloji Yoğun Bakım	46	9,5
Genel Cerrahi Yoğun Bakım	26	5,3
Beyin Cerrahi Yoğun Bakım	19	3,9
Koroner Yoğun Bakım	1	0,2
Toplam	481*	100

* Bir hasta başka bir merkeze nakledilmiş olup kliniklere göre dağılıma ve mortalite hesaplamalarına dahil edilmemiştir.

Tablo 3: İzolatların gönderildiği kliniklere göre dağılımı

Klinik	Sayı	%
Anestezi Yoğun Bakım	464	64,7
Dahiliye Yoğun Bakım	136	19,0
Nöroloji Yoğun Bakım	60	8,4
Genel Cerrahi Yoğun Bakım	29	4,0
Beyin Cerrahi Yoğun Bakım	27	3,8
Koroner Yoğun Bakım	1	0,1
Toplam	717	100

Tablo 4: Klinik örnekler göre izolatların dağılımı

Örnekler	Sayı (f)	%
Trakeal aspirat kültürü	303	42,3
Balgam kültürü	149	20,8
Kan kültürü	129	18
Yara kültürü	77	10,7
İdrar kültürü	33	4,6
Bronkalveolar lavaj	13	1,8
Vücut sıvısı	7	1
BOS kültürü	4	0,6
Vajen kültürü	1	0,1
Cilt sürüntüsü	1	0,1
Toplam	717	100

Tablo 5: İzolatların antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotik	Dirençli		Duyarlı	
	Sayı	%	Sayı	%
Amikasin	633	89	78	11
Aztreonam	523	99,8	1	0,2
Ciprofloksasin	586	98,8	7	1,2
Colistin	20	2,9	666	97,1
Ertapenem	520	99,6	2	0,6
Gentamisin	683	95,8	30	4,2
İmipenem	692	97,1	21	2,9
Levofloksasin	311	97,5	8	2,5
Meropenem	691	97,7	16	2,3
Piperasilin tazobaktam	582	98,1	11	1,9
Sefaperazon sulbaktam	307	96,2	12	3,8
Seftazidim	657	98,9	7	1,1
Sefepim	677	99	7	1
Seftriaksone	527	100	0	0
Tigecycline	307	49,3	316	50,7
Trimetoprim sulfametaksazol	533	76,8	161	23,2
Ampisilin	364	99,5	2	0,5
Netilmisin	416	94,3	25	5,7
Piperasilin	416	99,5	2	0,5
Tetrasiklin	108	86,4	17	13,6
Ampisilin sulbaktam	285	98,6	4	1,4
Tikarsilin klavulanik asit	151	99,3	1	0,7
Fosfomisin	11	100	0	0

Biyokimya Laboratuvarında Yeni Uygulamalar ve Klinisyenlerin FarkındalığıHayrullah YAZAR¹, Omer Emre OZ², Elif Yıldız KOSE²**Öz**

Çalışmamızın amacı, biyokimya laboratuvarımızda yeni uygulanan ve hastane otomasyonu tarafından klinisyenlere sunulan bazı parametrelerin farkındalık tespitinin yapılmasıdır. Yapılan araştırmada klinisyenlere anket üzerinden HOMA-IR, eGFR ve dCa hakkında, çeşitli bilgiler soruldu. Elde edilen veriler, istatistiksel açıdan değerlendirildi ve klinisyenlerin farkındalığı ölçüldü. Anket çalışmamıza değişik kliniklerden 100 doktor katıldı. Araştırmaya katılan kişilerin ünvanlara göre dağılımı; 28 uzman doktor, 16 akademisyen ve 56 asistan şeklinde oldu. Branşlara göre dağılım, dahili 65 ve cerrahi 35 hekim şeklinde idi. Klinisyenlerin ünvanlarına göre HOMA-IR den haberdar olma dağılımları anlamlı farklılık gösterdi (p=0.007). En çok haberi olan klinisyenlerin öğretim üyeleri (%75), en az haberi olanların ise asistanlar olduğu görüldü (%33.9). Öte yandan haberdar olan hekimlerin sadece %21'i HOMA-IR'yi kullanmakta idi. eGFR için durum şu şekildedir; 91 hekim haberdar, 9 hekim habersiz idi. eGFR kullanan hekim sayısı 67 iken, 33 hekim kullanmadığını ifade etti. Katılımcıların %74'ü eGFR'nin işe yaradığını, %11'i işe yaramadığını ve %15'i ise fikri olmadığını ifade etti. İstatistiksel açıdan anlamlı çıkan bu durumda dikkat çeken detay ise, cerrahi branşlarda görülen eGFR işe yarama oranının, HOMA-IR'ye göre oldukça yüksek çıkmasıdır (p<0,001). dCa araştırmamızda ise, katılımcıların %84'ü önemli olduğunu ifade etmişlerdir. Sonuç olarak yapılan çalışmamız göstermektedir ki; biyokimya laboratuvarında yeni uygulamalardan klinisyenler haberdar, ama kullanma noktasında yeterince aktif değillerdir.

Anahtar Kelimeler: HOMA-IR, eGFR, dCa, klinisyen, otomasyon

New Applications in Biochemistry Laboratory And Awareness Of CliniciansHayrullah YAZAR¹, Omer Emre OZ², Elif Yıldız KOSE²**Abstract**

The aim of our study is to assess the awareness of clinicians on the parameters that are newly applied in our biochemistry laboratory and presented to clinicians by hospital automation. The researchers were asked about various questions on HOMA-IR, eGFR and corrected Ca (cCa) through the questionnaire. The data obtained was evaluated statistically and the awareness of clinicians was measured. 100 physicians from different clinics participated in the survey. Distribution of the doctors participating in the research according to their titles was as follows; 16 academician, 28 specialists and 56 assistant. The distribution according to departments was 65 internal medicine physicians and 35 surgeons. The distributions of awareness of the HOMA-IR were found to be significantly different according to the titles of the clinicians (p = 0.007). The faculty members were found to be the best among the clinicians in terms of their awareness of the HOMA-IR (75%), and the worst being the residents (33.9%). On the other hand; only 21% of the informed physicians use HOMA-IR. The situation for eGFR is as follows; 91 physicians were informed, 9 physicians were unaware. While the number of physicians using eGFR was 67, 33 physicians stated that they did not use it. 74% of the participants stated to find the EGFR useful, 11% did not agree and 15% hesitated. The statistically significant detail is that the rate of eGFR seen in the surgical branches is higher than the HOMA-IR gore (p<0.001). In our study of cCa, 84% of the participants stated that they were important. As a result, our study shows that; clinicians are aware of new applications in the biochemistry laboratory, but they are not seem to be as active in using them.

Keywords: HOMA-IR, eGFR, cCa, clinicians, automation

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:13.09.2018

Kabul Tarihi:25.09.2018

Online Yayın Tarihi: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.459641

Sorumlu Yazar

Hayrullah YAZAR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya AD.

Sakarya.

Telefon: 05323179702

Mail: drhyazar@hotmail.com

Article Info

Received:13.09.2018

Accepted:25.09.2018

Online Published: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.459641

Corresponding Author

Hayrullah YAZAR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya AD.

Sakarya.

Telefon: 05323179702

Mail: drhyazar@hotmail.com

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD. Sakarya.

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya.

GİRİŞ

Böbrek kaynaklı şikayetlerde ilk akla gelen testler hiç kuşkusuz, idrar analizi ve glomerüler filtrasyon hızı hesaplamasıdır. Klinik kullanımda en sık kullanılan yöntemler, 24 saatlik kreatinin klerensi veya serum kreatinin konsantrasyonuna dayanmaktadır. Öte yandan serum kreatini bir çok faktörden etkilendiğinden, sadece serum kreatinin konsantrasyonu ile GFH değerlendirmek yanıltıcı olabilmektedir. Serum kreatin konsantrasyonu hesaplama yöntemlerinden olan MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ve Cockcroft-Gault formülleri, yaş, cinsiyet, etnik köken gibi bireysel özellikleride dikkate almaktadır. Bu nedenle bu formüller eGFR (estimated Estimated Glomerular Filtration Rate) hakkında tek başına serum kreatinin konsantrasyonu ölçümüne göre daha doğru ve kesin bilgi vermektedir. eGFR'nin değerlendirilmesinde serum kreatinin konsantrasyonuna dayanan hesaplama formüllerinin kullanımı önerilmektedir.^{1,2} Bir çok hastalıkla ilişkilendirilen insulün direnci değerlendirilmesinde son yıllarda HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) kullanılmaktadır. Hastanın açken kan vermesi, bu yöntemin doğru ve güvenilirliği açısından oldukça önemlidir. Bir çok hastanede, akş ve insulün tahlil isteminde bulunan her hastanın HOMA indeksi otomasyon sistemi tarafından direk olarak

hesaplanmaktadır. İsteyen klinisyen, hastasının HOMA indeks değerini rahatlıkla görebilmekte ve tedavi planlamasını yaparken bu parametreden faydalanabilmektedir. Bilindiği üzere, insulün hormonunun oldukça geniş metabolik süreçlerde yer alması; karbonhidrat, lipit, protein metabolizması ile ilgili pek çok hastalığın etyo-patogenezini etkilemektedir. Tam bu noktada HOMA-IR, insulün direncine bağlı olarak ortaya çıkması muhtemel birçok patolojik duruma karşı, klinisyenleri önceden uyarabilme özelliğine sahiptir. Bazı araştırmalar ki bunlar arasında oldukça uzun sürenleri de vardır, eGFR, HOMA-IR'yi birlikte incelemişlerdir.³ Serum düzeltilmiş kalsiyum (dCa) hesaplaması, Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Çıktıları Kalite Girişimi (NKF KDOQI) kılavuzları tarafından önerilmekte olup, serum dCa değerinin hastanın gerçek kalsiyum değerini yansıttığı ifade edilmektedir.^{2,4,5} Yapılan bu çalışmada, klinisyenler için eGFR, HOMA-IR ve dCa açısından farkındalık oluşturulması hedeflenmiştir.

MATERYAL VE METOT

Araştırmamız, çalışmaya katılan hekimlerin ünvanlarına göre dağılım tespiti ile başlatılmıştır. Daha sonra çalışmaya dahil olan klinisyenler iki kategoriye ayrılmış ve dahili, cerrahi branş şeklinde gruplandırılmıştır. Araştırmamıza katılan 100 hekime HOMA-IR,

eGFR ve dCa ile ilgili sorular yönetilmiştir. Anket sorularında; haberdar olma, işe yaradığını düşünme ve kullanma durumu tespit edilmiştir. Elde edilen veriler branşlara ve ünvanlara göre tablo haline dönüştürülmüş, laboratuvar tarafından sunulan yenilikler hakkında klinisyenlerin farkındalığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmanın etik onayı SAÜ Tıp Fakültesinden alınmıştır (tarih: 15.5.2018, sayı: 71522473/050.01.04/144).

İstatistiksel Analiz

Veriler analiz edilirken SPSS for Windows Release 22.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc. Chicago, IL, ABD) istatistiksel paket programı kullanıldı. Değişkenlerin frekans dağılımları sayı ve yüzde olarak incelendi. Kategorik değişkenler için iki veya daha çok kategorik grup arasında fark olup olmadığı tespitinde Pearson'un ki-kare testi; dört gözlü düzenlerde gözlerin herhangi birisinde, 5'den küçük ise Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Yapılan istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Anket çalışmamıza değişik kliniklerden 100 doktor katılmıştır. Araştırmaya katılan kişilerin ünvanlarına göre dağılımı; 28 uzman doktor, 16 öğretim üyesi ve 56 asistan şeklindedir. Anket katılımı branşlara göre ise, dahili 65 ve cerrahi 35 hekim şeklindedir. Homa indeksinin otomasyon üzerinden

hesaplandığından haberi olma ve kullanma durumu; 47 hekim haberdar, 53 ekim haberdar değil, şeklindedir. Öte yandan, haberdar olan hekimlerin sadece 21'i HOMA-IR'yi kullanmaktadır. eGFR için durum şu şekildedir; 91 hekim haberdar, 9 hekim habersiz. eGFR kullanan hekim sayısı 67 iken, 33 hekim kullanmadığını ifade etmiştir. Katılımcıların %74'ü eGFR'nin işe yaradığını, %11'i işe yaramadığını ve %15'i ise fikri olmadığını ifade etmişlerdir.

Düzeltilmiş kalsiyumun araştırmamızda, katılımcıların %84'ü önemli olduğunu ifade etmişlerdir. İlave olarak katılımcılarda işe yaradığını düşünme oranı %86 olarak belirlenmiştir.

Ünvanlara göre HOMA indeksinden haberdar olma dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 1, $p=0.007$). En çok haberi olan klinisyenlerin öğretim üyeleri (%75), en az haberi olanların ise asistanlar olduğu görüldü (%33.9). HOMA-IR kullanma dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (Tablo 2, $p=0,049$). HOMA-IR'yi kullananma oranları; öğretim üyeleri: %37.5, uzmanlar: %20 ve asistanlar: %12.5 şeklindedir. Öte yandan, öğretim üyelerinin %38'inin HOMA-IR'den haberdar olmasına rağmen kullanmaması dikkat çekici bulundu. Branşlarına göre HOMA indeksini kullanma dağılımlarında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 3, $p>0.05$). HOMA-

IR indeksinin işe yaradığını düşünme oranlarının branşlara göre dağılımı; dahili %30,8 iken, cerrahi %2 oldu. Bu durumun yapılan istatistiksel değerlendirmesinde farklılık tespit edildi (Tablo 4, p=0,014).

Branşlara göre eGFR için işe yaradığını düşünme dağılımı incelendiğinde; dahili: %84.6 ve cerrahi: 54.3 şeklinde görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı çıkan bu sonuçta dikkat çeken detay ise, cerrahi branşlarda görülen eGFR işe yarama oranının, HOMA-IR'ye göre oldukça yüksek çıkmasıdır (Tablo 5, p<0,001).

Araştırmamızın bir diğer parametresi olan düzeltilmiş kalsiyum isteme dağılımlarında ise, branşlar arasında bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 6, p>0.05).

TARTIŞMA VE SONUÇ

HOMA-IR'nin klinisyenlerce daha etkin kullanılmasına katkı sağlayacak olan çalışmamızı destekler nitelikte, pek çok yeni araştırmalar mevcuttur. Zhou W ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma bu anlamda değerlendirilebilir.⁶ Şöyle ki; onların araştırmaları, diyabetik aterosklerozda RBP4'ün tutulması ve vitamin d müdahalesinin rolü iken, çalışmalarında HOMA-IR değerlendirmesi önemli bir yer tutmuştur.

HOMA-IR tek başına bir araştırma konusu olabildiği gibi, birden fazla parametresi olan çalışmalarda da yer alabilmektedir. Castillo

AR ve arkadaşları yaptıkları araştırmada hormonal replasman tedavisi gören 41 panhypopituitarizm (PH) hastasını incelemişlerdir.⁷ Onlar hastalarında klinik verilere ilave olarak; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), santral obezite (WHR: bel çevresi, bel/kalça oranı), vb. etkenleri de tespit etmişlerdir. Castillo AR ve arkadaşları PH hastalarında control grubuna göre daha düşük HOMA-IR (0.88 vs 2.1) değerleri tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda HOMA-IR bir değerlendirme kriteri olarak klinisyenlere sorulmuştur.

Ma H ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, serum ferritin düzeylerinin insülin direnci ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır.⁸ Yapılan bu araştırmaya 2518 katılımcı (1033 erkek, 235 menopoza öncesi kadın ve 1250 menopoza sonrası kadın) alınmıştır. Ma H ve arkadaşlarının elde ettikleri sonuçlara göre; yüksek serum ferritin düzeylerinin orta yaşlı ve yaşlı erkek ve postmenopozal kadınlarda insülin direnci ile ilişkili olduğu, ancak menopoza öncesi kadınlarda bu ilişkinin olmadığı ortaya konulmuştur. Bizim yaptığımız çalışma, insülin direncinin bir göstergesi olarak HOMA-IR klinisyenlerce etkin kullanılmasına katkı sağlayarak, bir çok hastalığın tedavi ve takibine katkı sağlayacaktır.

Lee CK ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, GFR hızını kronik böbrek hastalığı olan pediatrik hastalarda incelemişlerdir.⁹ Onlar,

farklı GFR formüllerini hafif, orta ve şiddetli böbrek hastalığı olan çocuklarda uygulamışlardır. İlave olarak, serum kreatinin konsantrasyonu kullanılarak daha kesin GFR denklemleri geliştirmek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Kreatin klerens değerlendirmelerinde eGFR formüllerinin kullanılması, genel olarak pratik ve güvenilir sonuç vermektedir. Ancak NKF (Ulusal Böbrek Vakfı), eGFR sonucunun klinik öykü ve mevcut rahatsızlıklarla bağlantılı olarak yorumlanmasını istemektedir. İlave olarakta, eğer bir hastada renal patolojilere sebep olabilecek diyabet veya hipertansiyon şikayetleri varsa klinisyenlere, takip ettikleri hastalarının belli aralıklarla eGFR ölçümlerini yaptırmaları önerilmektedir. GFR ölçümlerini içeren pek çok çalışma mevcuttur. Yoğun bakım hastalarından, kanserli hastalara, pediatrik böbrek hastalarına kadar pek çok hasta gruplarında GFR ile ilgili araştırmalar yapılmıştır.¹⁰⁻¹²

Hu Y ve arkadaşları, aterosklerotik renal arter darlığı tedavisinde perkütan renal arter stent implantasyonu, başlıklı bir araştırma yaptılar.¹³ Onlar, 230 hastayı ameliyat öncesi ve sonrasında karşılaştırdılar ve kan basıncında anlamlı derecede azalma olduğunu tespit ettiler ($P < 0.01$). Hu Y ve arkadaşlarının ameliyat öncesi ve sonrasında kullandıkları böbrek fonksiyon testleri eGFR idi. Bizim çalışmamızda da eGFR kullanılması ortak noktalarımız arasında yer almaktadır. Onlar,

operasyondan sonraki eGFR değerinin öncesine göre hafifçe azaldığını ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit etmişlerdi ($P > 0.05$).

Van R MHC ve arkadaşları kreatinin bazlı denklemlerin performansını, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değişiklikleri tahmini açısından incelemişlerdir.¹⁴ Onlar araştırmalarında GFR değerlerinin, zamanla kas kütleindeki varyasyonlara bağlı olarak, klinik bakım ve araştırma için etkileri olan yaşla kuvvetli bir şekilde, değiştiğini tespit etmişlerdir. Tarafımızdan yapılan farkındalık çalışmasında da, eGFR kullanımının yaygınlaştırılması hedeflenmiş ve tüm yaş gruplarında böbrek fonksiyon takibine dikkat çekilmiştir.

Miyaoka D. ve arkadaşları yaptıkları araştırmada serum düzeltilmiş kalsiyum seviyelerini bir test parametresi olarak kullanmışlardır.¹⁵ Onlar çalışmalarında serum dCa azaltımı için risk faktörlerini, eGFR oranlarında yer aldığı regresyon analizleri ile değerlendirmişlerdir. Miyaoka D. ve arkadaşları düşük eGFR ve indüklenen dCa azalmasının risk faktörlerinden olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada eGFR ve dCa'nın birlikte değerlendirilmesi, çalışmamız ile ortak noktayı oluşturmaktadır.

Sonuç olarak belirtmeliyiz ki; klinisyenlerimizin yeni test panellerini eksiksiz takip etmeleri ve etkin kullanmaları için,

laboratuvar ekibi tarafından interaktif olarak

bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

any difference between the corrected Ca and

KAYNAKLAR

1. Hill NR, Levy JC, Matthews DR. Expansion of the homeostasis model assessment of β -cell function and insulin resistance to enable clinical trial outcome modeling through the interactive adjustment of physiology and treatment effects. *Diabetes Care*. 2013; 36 (8): 2324-30.
2. Port FK, Eknoyan G. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) and the kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI): a cooperative initiative to improve outcomes for hemodialysis patients worldwide. *American journal of kidney diseases*. 2004;44(2):1-6.
3. Ma A, Liu F, Wang C, et al. Both insulin resistance and metabolic syndrome accelerate the progression of chronic kidney disease among Chinese adults: results from a 3-year follow-up study. *Int Urol Nephrol*. 2018 Sep 4. doi: 10.1007/s11255-018-1934-6.
4. Kan WC, Chien CC, Wu CC, Su SB, Hwang JC, Wang HY. Comparison of low-dose deferoxamine versus standard-dose deferoxamine for treatment of aluminium overload among haemodialysis patients *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010; 25 (5):1604–08.
5. Yazar H, Kayhan BC. Adult hemodialysis patients, "paricalcitol" prescription, is there
6. Zhou W, Ye SD, Chen C, Wang W. Involvement of RBP4 in Diabetic Atherosclerosis and the Role of Vitamin D Intervention. *J Diabetes Res*. 2018 Aug 16. Doi: <https://doi.org/10.1155/2018/7329861>.
7. Castillo AR, Zantut-Wittmann DE, Neto AM, Jales RM, Garmes HM. Panhypopituitarism Without GH Replacement: About Insulin Sensitivity, CRP Levels, and Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res*. 2018; 50(9): 690-695.
8. Ma H, Lin H, Hu Y, et al. Serum ferritin levels are associated with insulin resistance in Chinese men and post-menopausal women: the Shanghai Changfeng study. *Br J Nutr*. 2018;7:1-9.
9. Lee CK, Swinford RD, Cerda RD, Portman RJ, Hwang W, Furth SL. Evaluation of serum creatinine concentration-based glomerular filtration rate equations in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pharmacotherapy*. 2012;32(7):642-8.
10. Dogan E, Izmirli M, Ceylan K, et al. Incidence of renal insufficiency in cancer patients. *Adv Ther*. 2005;22(4):357-62.
11. Libório AB, Barros RM, Esmeraldo RM, Oliveira ML, Silva GB Jr, Daher EF. Creatinine-based equations predicting

- chronic kidney disease after kidney donation. Transplant Proc. 2011;43(7):2481-6.
12. Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaoud S. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. Clin Chem Lab Med. 2005;43(9):953-7.
13. Hu Y, Zhang Y, Wang H, et al. Percutaneous renal artery stent implantation in the treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. Exp Ther Med. 2018;16(3):2331-2336.
14. van Rijn MHC, Metzger M, Flamant M, et al. Performance of creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate changes over time. Nephrol Dial Transplant. 2018. Doi: 10.1093/ndt/gfy278. [Epub ahead of print]
15. Miyaoka D, Imanishi Y, Ohara M, et al. Impaired residual renal function predicts denosumab-induced serum calcium decrement as well as increment of bone mineral density in non-severe renal insufficiency. Osteoporos Int. 2019;30(1):241-249. Doi:10.1007/s00198-018-4688-1. [Epub ahead of print]

Tablo 1. Ünvanlarına göre HOMA indeksinden haberdar olma durumlarının dağılımı

Ünvan	Haber var		Haber yok		Toplam		p
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**	
Asistan	19	33,9	37	66,1	56	56,0	0,007
Uzman	16	57,1	12	42,9	28	28,0	
Öğretim üyesi	12	75,0	4	25,0	16	16,0	

*Satır **Sütun

Klinisyenlerin ünvanlarına göre HOMA indeksinden haberdar olma durumlarının dağılımı anlamlı farklılık gösterdi (p=0.007).

Tablo 2. Ünvanlarına göre HOMA indeksini kullanma durumlarının dağılımı

Ünvan	Kullanıyor		Kullanmıyor		Toplam		p
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**	
Asistan	7	12,5	49	87,5	56	56,0	0,049
Uzman	8	28,6	20	71,4	28	28,0	
Öğretim üyesi	6	37,5	10	62,5	16	16,0	

*Satır **Sütun

Tablo 3. Branşlarına göre HOMA indeksini kullanma durumlarının dağılımı

Branş	Kullanıyor		Kullanmıyor		Toplam		p
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**	
Dahili	17	26,2	48	73,8	65	65,0	0,085
Cerrahi	4	11,4	31	88,6	35	35,0	

*Satır **Sütun

Tablo 4. Branşlarına göre HOMA indeksinin işe yaradığını düşünme durumlarının dağılımı

Branş	İşe yarıyor		İşe yaramıyor		Fikri yok		Toplam		p
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**	
Dahili	20	30,8	16	24,6	29	44,6	65	65,0	0,014
Cerrahi	2	5,7	10	28,6	23	65,7	35	35,0	

*Satır **Sütun

Tablo 5. Branşlarına göre eGFR indeksinin işe yaradığını düşünme durumlarının dağılımı

Branş	İşe yarıyor		İşe yaramıyor		Fikri yok		Toplam		p
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**	
Dahili	55	84,6	7	10,8	3	4,6	65	65,0	<0,001
Cerrahi	19	54,3	4	11,4	12	34,3	35	35,0	

*Satır **Sütun

Tablo 6. Branşlarına göre düzeltilmiş kalsiyum isteme durumlarının dağılımı

Branş	İsteyen		İstemeyen		Toplam		P*
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**	
Dahili	59	90,8	6	9,2	65	65,0	0,075
Cerrahi	27	77,1	8	22,9	35	35,0	

*Fisher'in kesin kıkare testi

Üçüncü Basamak Hastanelerinde Koroner Arter Hastalığı Olan Hastalarda Konvansiyonel Risk Faktörleri Üzerine Çalışma, Pokhara, Nepal

Bijaya ADHIKARI¹, Robhash Kusam SUBEDI², Chacchu Gopal SAHA³

Öz

Koroner arter hastalığı (KAH) son birkaç yılda gelişmiş dünyada kayda değer bir düşüş göstermiştir, ancak gelişmekte olan dünyada özellikle Güney Asya'da endişe verici bir artış göstermiştir. Bu çalışmanın amacı, dört konvansiyonel risk faktörünü araştırmaktır: Nepal'deki Pokhara vadisinin üçüncü basamak hastanelerinde koroner kalp hastalığı olan hastalarda hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi ve sigara kullanımı. Koroner bakım ünitesi (KBU) ve koğuştta çalışmaya kabul edilen KAH olan 100 hasta katıldı. Demografik bilgileri not edildi. Boy, kilo ve kan basıncı standart yöntemlerle kaydedildi. Kan şekeri ve lipid profili, gece boyunca 12 saatlik aç kaldıktan sonra hesaplandı. Risk faktörleri ölçümler, laboratuvar değerleri ve ayrıca aynı hastalık ve geçmiş ilaç öyküsü ile kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS-16 kullanıldı. Hastaların yaş ortalaması $64,61 \pm 11,363$, en az 40, en fazla 94 idi. Genel olarak risk faktörleri dağılımı çoktan aza doğru sırası ile sigara içme (% 55), hipertansiyon (% 50), dislipidemi (% 49) ve diabetes mellitus (% 32) idi. Risk faktörlerinin dağılımı 55-69 yaş grubunda en fazla idi. Bu çalışma koroner kalp hastalığı olan hastaların çoğunun konvansiyonel risk faktörlerine sahip olduğunu ve hastalığın gelişiminde büyük rol oynadığını göstermektedir. Değiştirilebilir dört risk faktörünün yanı sıra, aynı zamanda yaş ve cinsiyetin de değiştirilemeyen bu hastalığın önemli katkıları olabileceğini çalışmamız göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, dislipidemi, etnisite, hipertansiyon, risk faktörleri, sigara içme

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 27.09.2018
Kabul Tarihi: 20.10.2018
Online Yayın Tarihi: 30.06.2019
DOI: 10.26453/otjhs.464534

Sorumlu Yazar

Bijaya ADHIKARI
Department of Physiology, KIST
Medical College, Gwarkhu,
Kathmandu, Nepal.
Tel: +977-9849200065;
Email: bijayakusam@gmail.com

Study on The Conventional Risk Factors in Patients with Coronary Artery Disease in Tertiary Care Hospitals, Pokhara, Nepal

Bijaya ADHIKARI¹, Robhash Kusam SUBEDI², Chacchu Gopal SAHA³

Abstract

Coronary artery disease (CAD) has shown a remarkable decline in the developed world in past few years, but has shown an alarming increase in the developing world especially South Asia. The aim of the study was to investigate four conventional risk factors: Hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and smoking in patients with coronary heart disease in tertiary care hospitals of Pokhara valley, Nepal. 100 patients with CAD who were admitted in the wards and coronary care unit (CCU) participated in the study. Their demographic information was noted. Height, weight and blood pressure were recorded with standard methods. Blood glucose and lipid profile were estimated after 12 hours of fasting overnight. Risk factors were determined using the measurements, laboratory values and also from the past history of the same illness and medications if any. SPSS-16 was used for statistical analysis. Mean age of the patients was 64.61 ± 11.363 years with minimum age 40 and maximum 94 years. Overall distribution of risk factors in descending order was smoking (55%), hypertension (50%), dyslipidemia (49%) and diabetes mellitus (32%). Distribution of risk factors was maximum in the age group 55-69 years. This study shows that most of the patients with coronary heart disease have conventional risk factors and they play a major role in the development of the disease. Beside the four modifiable risk factors, our study also shows that age and gender can be major contributors of the disease which can't be modified.

Keywords: Coronary artery disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, ethnicity, hypertension, risk factors, smoking

Article Info

Received: 27.10.2018
Accepted: 20.10.2019
Online Published: 30.06.2019
DOI: 10.26453/otjhs.464534

Corresponding Author

Bijaya ADHIKARI
Department of Physiology, KIST
Medical College, Gwarkhu,
Kathmandu, Nepal.
Tel: +977-9849200065;
Email: bijayakusam@gmail.com

¹KIST Medical College, Gwarkhu, Kathmandu, Nepal

²Nepal Aushadhi Limited, Babarmahal, Kathmandu, Nepal

³Manipal College of Health Sciences, Pokhara, Nepal

INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) has emerged as a major health burden worldwide. CVD contributed to 15.3 million deaths in 1996, of which 5.5 million was from developed countries and 9.77 million from developing countries. There has been a rise in the prevalence of CVD in the early half of twentieth century and a subsequent decline in the latter half in the industrialized countries. However, the scenario is reversed in developing countries with a steady escalation in prevalence of CVD.¹

Coronary artery disease is a major cause of morbidity and mortality in Nepal. However, there are very few published reports of prevalence of various risk factors for coronary artery disease in the community from Nepal.² Though this disease is rapidly increasing specially amongst the higher socio-economic group, no definite study has yet been done to find out the prevalence of this disease in Nepal.³ It is a disease in which plaque builds up inside the coronary arteries that supply oxygen rich blood to the heart muscle. Disease of coronary arteries is almost due to atheroma and its complications. However, occasionally the coronary arteries are involved in other disorders such as congenital anomalies, arthritis, polyarteritis and connective tissue diseases.⁵ The Framingham Heart study in 1948 was the first study to show the

association of risk factors with coronary artery disease (CAD). It showed elevation in blood pressure and cholesterol level is associated with increased incidence of ischemic heart disease and acute myocardial infarction. Later further epidemiologic studies have established cigarette smoking, hypertension, diabetes and hyperlipidemia as independent risk factors for CAD and treatment of these risk factors has convincingly shown to reduce the future cardiac events. So these 4 risk factors have been often labeled as conventional risk factors.⁶ 80% to 90% of patients with Coronary Heart Disease (CHD) have conventional risk factors.⁷ Besides these there are other risk factors such as age, sex, obesity, physical inactivity, stress and positive family history. Other possible factors newly researched are Homocysteine A, C- reactive protein, Lipoprotein A etc. Risk factors often occur in clusters and may build on one another.⁸ To provide guidance to the clinicians to assess their patients' risk for CAD, the Framingham Risk Score is often applied globally.⁹ Eventually age may increase the baseline risk factor independent of any risk factors. So patients without any risk factors at young age may also present the disease once their baseline risk increases significantly enough to cause the disease.¹⁰ This study mainly aims to assess the conventional risk factors ie. Hypertension, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia and Smoking in patients with

CAD in tertiary care hospitals of Pokhara and their distribution with respect to age, sex, and ethnicity.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted after getting approval from the institutional ethical committee of Manipal college of medical sciences, Pokhara and was conducted on patients of Manipal teaching hospital and western regional hospital of Pokhara. 100 patients (63 males and 37 females) with CAD who were admitted in the wards and coronary care unit (CCU) participated in the study. Their demographic information was noted. Height, weight and blood pressure were recorded with standard methods. Blood glucose and lipid profile were estimated by using XL-300 autoanalyzer after 12 hours of fasting overnight. History of smoking was taken in pack years along with history of hypertension, diabetes mellitus and medication history in the past. Risk factors were determined using the measurements, laboratory values and also from the past history of the same illness and medications if any. SPSS-16 was used for statistical analysis.

RESULTS

Out of 100 patients under study, 63% were males and 37% were females. We found that maximum patients were in the age group 55-

69 years as depicted in [Figure 1](#). Similarly patients were divided according to ethnicity as depicted in [Figure 2](#). Maximum patients (46%) fall under hill caste group (Brahmin, Chhetris, Thakuri, Giri, Puri, Sanyasi), 33% in hill ethnic group (Gurung, Rai, Magar, Newars, Tamang), 17% in Dalit group (Kami, Sarki, Chamar) and 3% in Muslim and others. The conventional risk factors for CAD were smoking (55%) hypertension (50%), dyslipidemia (49%) and diabetes mellitus (33%) as shown in [Table 1](#) and [Figure 3](#). The percentage of smoking as a risk factor was highest which constitutes 41 (74.5%) males and 14 (25.5%) females. Maximum risk factors were in the age group 55-69 years ([Table 2](#), [Table 3](#)). Most of the patients had combination of two risk factors. Only 4 patients were found to have no conventional risk factor ([Table 4](#)). Significant relation was found between age and hypertension and age and dyslipidemia as depicted in [Table 5](#). Only Diabetes mellitus was found to be significantly associated with ethnicity ([Table 6](#)).

DISCUSSIONS

Though there are many factors that play a role, the importance of conventional risk factors has been well established as their treatment or modification has shown to reduce the future cardiac events in many researches. In present study also, among 100 CAD patients, there

were greater number of males than females with 63% and 37% respectively. The mean age of the patients was 64.61 ± 11.363 yrs with 63.94 years and 65.76 years in males and females respectively which is comparable with the study done by Parajuli et al., where mean age of the patients was 63.54 years.¹¹ So the mean age of CAD did not differ significantly in males and females.

In our study the risk factors for CAD were in the descending order as smoking (55%) hypertension (50%), dyslipidemia (49%) and diabetes mellitus (33%). This is consistent with the study done by Poudel et al., where smoking was the major risk factor (68.6%) followed by hypertension, DM and alcohol.¹² Also in another study done by Shrestha *et al.*, smoking was found to be a major risk factor (46.10%) followed by dyslipidemia and hypertension.³

Cigarette smoking is the most important modifiable risk factor of CAD. Difference in smoking rate contributed markedly to increase in incidence of CAD in men. In the present study also, out of 55 smokers, 74.5% were males and 25.5% were females. Majority of the patients with smoking history (43.63%) were in the age group 55-69 years. Smoking was significantly associated with gender in our study (P value = 0.008). This was consistent with the study done by Khot Umesh et al. where gender difference in smoking was statistically significant (P value < .001).¹⁰ The

retrospective study done by Achari and Thakur also shows the significant association between gender and smoking in patients with CAD.¹³

Hypertension was found in 50% of CAD patients in our study which is consistent with the study done in university of Florida where among 5000 CAD patients half had hypertension.

It is a major risk factor for CAD and the incidence of both conditions increases with age. So the majority of individuals > 65 yrs with CAD probably also have hypertension.¹⁴

In the present study also age was highly associated with hypertension and it was found most among patients falling in the age group 70-89 years. Younger patients less than 55 yrs old were least hypertensive. But there was no significant association of gender with hypertension which was in contrast with the study done by Khot et al., where gender was significantly associated (P value < 0.001) with hypertension.¹⁰ Studies have shown increased prevalence of CAD in patients with high TG, high LDL and low HDL levels.¹⁵

The NCEP and guidelines from Europe consider diabetes to be a CHD equivalent.¹⁶ Its impact on CAD mortality is equivalent to combination of any two conventional risk factors. Moreover hypertension develops at least in 50% diabetic patients and multiple risk factors of cardiovascular disease are also present in diabetics.¹² In our study also patients having diabetes mellitus alone as a

risk factor were only 4%. It was mostly present along with hypertension and dyslipidemia.

Various studies carried out at international level have highlighted ethnic variation in incidence of CAD and lifestyle factors also contribute to the ethnic difference in susceptibility to various risk factors.¹⁷ Other than diabetes, no statistically significant ethnic difference was found with other risk factors. Most of the patients under our study (32%) were found to have two risk factors and 15% of the patients had more than three risk factors. Only 4% of the total patients were found to have no conventional risk factor.

Conclusions

Although globally coronary artery disease has emerged as the major cause of premature morbidity and mortality, developed countries have shown a declining trend. But the disease has shown an alarming increase in the developing countries especially in South Asia. In Nepal also, 40 fold increases in acute myocardial infarction has been seen in the past 30 yrs in Kathmandu city alone. The national data regarding incidence of CAD and prevalence of risk is still lacking.

There were least number of patients (19%) in the younger age (45-54 years) group and maximum in the age group 55-69 years. This finding in our study is in agreement with the conventional thinking that age is one of the nonmodifiable risk factor. Cigarette smoking

was found to be major risk factor (55%) in our study followed by hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus. All the risk factors were present in highest frequency in the age group 55-69 years. Only 4% of the total patients had no conventional risk factor. Most of the patients had combination of two risk factors (32%) and combination of hypertension and smoking was more frequent. Similarly diabetes mellitus was found to occur more in combination with other risk factors than alone. As far as gender comparison for the risk factors is concerned, it was found to be highly associated with smoking only. But all the risk factors were found to be more in males than females. No significant association was found between ethnicity and risk factors like hypertension, smoking and dyslipidemia. Only diabetes mellitus was found to be significantly associated with ethnicity.

REFERENCES

1. Mohan V, Deepa R. Risk factors for coronary artery disease in Indians. *JAPI*. 2004 Feb;52:95-97.
2. Kalra S, Narain S, Karki P, Ansari JA, Ranabhat K, Basnet N. Prevalence of risk factors for coronary artery disease in the community in eastern Nepal-a pilot study. *JAssoc Physicians India*. 2011;59:300-1.
3. Shrestha UK, Bhattarai TN, Upadhyaya AB, Rajopadhyaya A, Rajopadhyaya S, Pandey MR. Heart Disease amongst the

- Civil Servants, Employees of Corporation and Academic Institutions in Nepal <http://www.msmt.org.np/publication/download/civil>. Accessed Jan 4, 2013.
4. Coronary heart disease.[Updated 2014 June 11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0063012/> Accessed Jan 2013.
 5. Edwards C.R.W, Bouchier I.A.D, Haslett C, Chilvers E.R.. Davidson's Principles and Practice of Medicine.17th ed. London: Churchill Livingstone; 1996.p.245.
 6. Hatmi ZN, Mahdavi-Mazdeh M, Hashemi-Nazari SS, Hajiqhashemi E, Nozari B, Mahdavi A. Pattern of coronary artery disease risk factors in population younger than 55 yrs and above 55 yrs: a population study of 31,999 healthy individuals. Acta Med Iran. 2011;49(6):368-74.
 7. Nancy J, Bohannon V. Coronary artery disease and diabetes. Postgraduate medicine. 1999;105(2):66-80.
 8. Coronary Artery Disease. <http://www.mayoclinic.org/diseaseconditions/coronarydisease/basics/symptoms/con0032038>. Accessed 30 July 2014.
 9. Gander J, Sui X, Hazlett LJ, Hebert JR, Blair SN. Preventing chronic disease. http://www.cdc.gov/pcd/issues/2014/14_0045.htm. Accessed Jan 11, 2015.
 10. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff A M, Topol EJ. Prevalence Of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart disease. JAMA. 2003 Aug;290:898-904.
 11. Parajuli M, Maskey A, Kohli S C, Shrestha UK. Gender Difference in Frequency of Conventional Risk Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome Admitted in Manipal Teaching Hospital, Pokhara, Nepal. NJMS. 2012;1(1): 31-34.
 12. Poudel B, Poudel R, Maskey A, Shrestha G, Poudel K, Panta B. A study of acute coronary syndrome in western region of Nepal. Journal of Gandaki Medical college. 2009;2:51-9.
 13. Achari V, Thakur AK. Association of major modifiable risk factors among patients with coronary artery disease--a retrospective analysis. J Assoc Physicians India. 2004 Feb;52:103-8.
 14. Pepine CJ. Systemic hypertension and coronary artery disease. Am J Cardiol. 1998 Aug;82(3):21-24.
 15. Murthy PD, Prasad KT, Gopal PV, Rao KV, Rao RM. A survey for prevalence of coronary artery disease and its risk factors in an urban population in Andhra Pradesh. J Assoc Physicians India 2012 Mar;60:17-20.

16. Nesto RW. Prevalence of and risk factors for coronary heart disease in diabetes mellitus. [Http://www.uptodate.com/contents/prevalence-of-and-risk-factors-for-coronary-heart-disease-in-diabetes-mellitus](http://www.uptodate.com/contents/prevalence-of-and-risk-factors-for-coronary-heart-disease-in-diabetes-mellitus). Accessed 13 Aug 2014.

17. Lanza GA. Ethnic variations in acute coronary syndromes. *Heart*. 2004 Jun; 90(6):595–597. Doi: 10.1136/hrt.2003.026476.

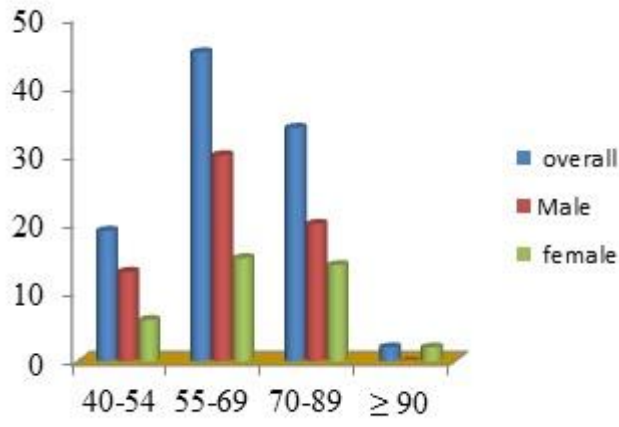


Figure 1. Age Distribution in patients

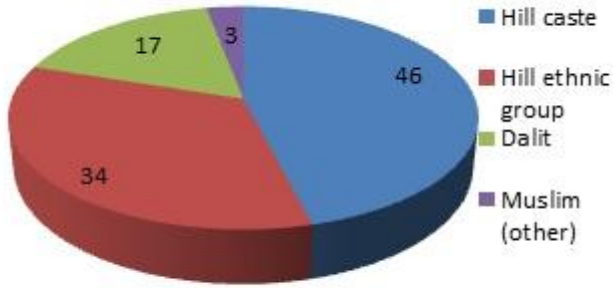


Figure 2. Distribution of patients according to ethnicity

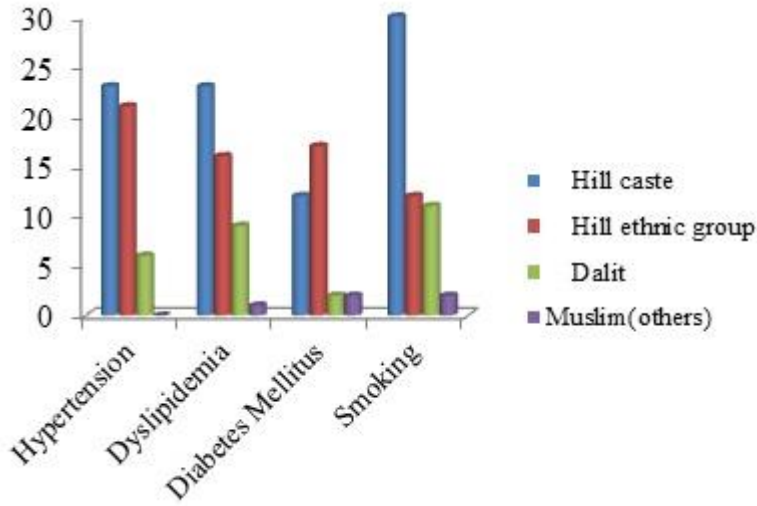


Figure 3. Distribution of risk factors according to ethnicity

Table 1. Distribution of various risk factors.

Risk factors	Overall (n=100)		Male		Female	
	Frequency	%	Frequency	%	Frequency	%
Hypertension	50	50	27	54	23	46
Dyslipidemia	49	49	29	59.1	20	40.9
Diabetes Mellitus	33	33	18	54.5	15	45.5
Smoking	55	55	41	74.5	14	25.5

Table 2. Distribution of Risk Factors according to age.

Age (years)	Hypertension	Diabetes mellitus	Dyslipidemia	Smoking
40-54	4(8%)	5(15.15%)	10 (20.4%)	9 (16.36%)
55-69	23(46%)	16 (57.57%)	27 (55.1%)	24 (43.63%)
70-89	21(42%)	10 (30.30%)	10 (20.40%)	22 (40%)
≥ 90	2(4%)	2 (6.06%)	2 (4.08%)	0 (0%)
Total	50	33	49	55

Table 3. Relation between gender and smoking.

	Smoking N (%)	P value
Male	41/63 (65%)	0.008
Female	14/37 (37.8%)	
Total	55%	

N: Number of smokers

Table 4. Distribution of number of risk factors in patients with CAD.

No. of risk factors	Overall		Male		Female	
	Frequency	(%)	Frequency	(%)	Frequency	(%)
No risk factor	4	4	3	75	1	25
Single risk factor	27	27	17	63	10	37
Two risk factors	32	32	18	56.25	14	43.75
Three risk factors	22	22	13	59.09	9	40.91
Multiple risk factors	15	15	12	80	3	20

Table 5. Relation between dyslipidemia and hypertension in different age groups.

Age group in years	Dyslipidemia	Hypertension
40-54	10/19 (52.6%)	4/19 (73.68%)
55-69	26/45 (57.8%)	23/45 (51.1%)
70-89	10/34 (29.4%)	21/34 (61.8%)
≥ 90	2/2 (100%)	2/2 (100%)
P value	0.03	0.009

Table 6. Relation between ethnicity and Diabetes Mellitus.

Ethnicity	Diabetes Mellitus
Hill Caste	12/46 (26.1%)
Hill Ethnic	17/34 (50%)
Dalit	2/17 (11.8%)
Muslim (others)	2/3 (66.7%)
P value	0.015

Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinin Değerlendirmesinde Prostat Kapsüler Arter Rezistif İndeks Değerinin Etkinliği

Bekir TURGUT¹, Mustafa Bilal HAMARAT²

Öz

Benign prostat hipertrofisi olan hastalarda prostat kapsüler arter rezistif indeksin hastalığın şiddetini belirleme ve uygulanan α -bloker tedavi etkinliğini değerlendirmede parametrik bir ölçüt olup olamayacağını değerlendirmeyi amaçladık. Hastanemize başvuran ve tedavi olan alt üriner sistem semptomları olan hastaların tedavi, işlem, tetkik aşamasında hasta bulguları ve görüntüleri kayıt altına alındı. Daha sonra retrospektif olarak bu kayıtlar ve hastanemiz verileri incelendi. Çalışmaya 66 hasta dahil edildi. IPSS skoru yüksek olup tedavi önerilen 36 hastanın rezistif indeks ortalama değeri $0,68\pm0,09$, IPSS skoru düşük olan hastaların rezistif indeks ortalama değeri $0,65\pm0,05$ dir. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Alt üriner sistem semptomları olan ve tedavi verilen 36 tedavi öncesi rezistif indeks değeri ortalama $0,68\pm0,09$ 'dir. Tedavi sonrasında ortalama $0,64\pm0,07$ değere gerilemiştir. Bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı şekilde tedavi öncesi ortalama $20,38\pm4,03$ olan IPSS değeri tedavi sonrasında ortalama $14,38\pm3,69$ 'e gerilemiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Prostat kapsüler arter rezistif indeks değeri benign prostat hipertrofisinin şiddetini saptama ve uygulanan alfa bloker tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde parametrik bir belirteç olduğunu düşünyoruz.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, transrektal renkli doppler ultrason, uluslararası prostat semptom skoru, prostatik kapsüler arter rezistif indeksi

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 29.9.2018

Kabul Tarihi: 30.11.2018

Online Yayın Tarihi: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.465637

Sorumlu Yazar

Bekir TURGUT

Radiology Department, Health Sciences University, Konya Education and Research Hospital, Hacı Şaban neighb. Yeni meram street. No:97 Meram / KONYA/TURKEY
Phone number: +905057076274
Email address:

drbekirturgut@gmail.com

Effectiveness of Prostatic Capsular Artery Resistive Index in the Evaluation of Benign Prostatic Hyperplasia Treatment

Bekir TURGUT¹, Mustafa Bilal HAMARAT²

Abstract

We aimed to evaluate whether the prostatic capsular artery resistive index can be a parametric criterion in evaluating the efficacy of α -blocker treatment and the severity of the disease in patients with benign prostatic hyperplasia. The clinical and diagnostic investigation findings and the radiographic images were recorded during the treatment and during the application of procedures in the patients who presented to our hospital with lower urinary system symptoms. Then, these data and the information of the respective patients recorded in the hospital database were examined retrospectively. A total of 66 patients were included in the study. Of the patients, 36 with higher IPSS were recommended to be treated and had a mean resistive index of 0.68 ± 0.09 , and the patients with lower IPSS had a mean resistive index of 0.65 ± 0.05 . The difference between these two values was found to be statistically significant ($p<0.05$). In 36 patients who were treated for lower urinary system symptoms, the mean resistive index before the treatment was 0.68 ± 0.09 . After the treatment, the mean resistive index decreased to 0.64 ± 0.07 . This decrease was statistically significant ($p<0.05$). The mean IPSS was 20.38 ± 4.03 before the treatment and it decreased to 14.38 ± 3.69 after the treatment, showing a statistically significant difference, similarly ($p<0.05$). We are of the opinion that the resistive index of the posterior capsular artery of the prostate gland is a parametric indicator to determine the severity of the benign prostatic hyperplasia and to assess the efficacy of the treatment with alpha-blocker medications.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, transrectal colour doppler ultrasound, international prostate symptom score, prostatic capsular artery resistive index

Article Info

Received:29.09.2018

Accepted: 30.11.2018

Online Published: 30.06.219

DOI: 10.26453/otjhs.465637

Corresponding Author

Bekir TURGUT

Radiology Department, Health Sciences University, Konya Education and Research Hospital, Hacı Şaban neighb. Yeni meram street. No:97 Meram / KONYA/TURKEY
Phone number: +905057076274
Email address:

drbekirturgut@gmail.com

¹Radiology Department, Health Sciences University, Konya Education and Research Hospital, Konya/Turkey

²Urology Department, Health Sciences University, Konya Education and Research Hospital, Konya/Turkey

INTRODUCTION

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common cause of bladder outlet obstruction.¹ European Association of Urology has proposed several methods, including ultrasound imaging, to examine the urinary system. To diagnose a bladder outlet obstruction, several recently introduced imaging indices are made use of as non-invasive methods, including the resistive index of the capsular artery, prosthetic urethral angle, intraprostatic protrusion, and the thickness of the wall of the detrusor muscle. Grey-scale transrectal ultrasound (TRUS) is the most commonly used method to examine the prostate gland. Transrectal colour Doppler ultrasound (TRDUS) is used to demonstrate the vascular anatomy of the prostate gland as a real-time and reproducible examination technique.² The resistive index is associated with both the vascular resistance and the flow, therefore, the increases in the intraprostatic pressure may be reflected in the Doppler signals received from the blood vessels of the prostate.

The resistive index (RI) is considered to be a new parameter to estimate the intraprostatic pressure by using transrectal colour Doppler ultrasound (TRDUS) in benign prostatic

hyperplasia (BPH). Of the spectral analysis criteria, it is suggested that RI can be used as a new parameter to demonstrate the severity and degree of BPH.³ Recent studies have shown that RI values obtained with TRDUS are correlated with the prostate symptom scores and the size of the prostate gland. The RI of the blood flow in the prostate is suggested to be used as a non-invasive diagnostic method to evaluate BPH in patients with prostatic capsular artery resistive index.⁴ In our study, we evaluated the correlation of the prostate capsular artery RI, measured by means of TRDUS, with age, IPSS, and the prostate volume. We also examined the changes in these parameters in the patients after the treatment with α -blocker medications for the lower urinary system symptoms (LUSS) as recommended by the urology outpatient clinic.

We aimed to investigate whether the capsular artery RI could be used as a dynamic parameter in assessing the severity of benign prostatic hyperplasia and in measuring the efficacy of treatment.

MATERIAL AND METHOD

The study was conducted after receiving the approval from the institutional ethics committee. All procedures performed in this

study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. A total of 66 patients were included in the study. The findings and radiologic images of the patients were recorded during the treatment, application of the procedures, and during diagnostic investigations. Then, these data and the information of the respective patients recorded in the hospital database were examined retrospectively.

The patients were excluded from the study if they received medical treatment for benign prostatic hyperplasia, if there was a contraindication for treatment with α -blocker medications, if they had a history of a previous prostatic surgery or if the patients had the following diseases including a renal failure, prostate cancer, urinary bladder tumours, urinary bladder stones, neurogenic bladder or urinary infections. The patients were also excluded if cystic or solid lesions were identified in the transrectal colour Doppler ultrasound examination.

LUSS were assessed with the international prostate symptom score (IPSS) form and prostate-specific antigen (PSA) was tested. All transrectal examinations with colour Doppler ultrasound were performed with the Siemens Acuson X150 EC9-4 transducer device in our

clinic. The prostate glands, urinary bladders, and seminal vesicles of all patients were examined. First, the size and the volume of the gland were computed in three planes. The gland diameter and depth were measured from the widest transverse section and the length was measured from the longitudinal section. The gland volume was automatically provided by the device and the results were recorded. The Doppler examination was carried out using a colour Doppler method. The colour box was positioned to cover the whole prostate gland as much as possible during the examination. Gain settings were performed for the colour Doppler and lower wall filters were used. The gain was increased until observing a scattering in the background. Pulse repetition frequency (PRF) was maintained in the range from 400 to 500 Hz and the angle was maintained at 60 degrees. Spectral sampling was performed from an artery in the subcapsular region. The imaging continued until the occurrence of three wave-forms similar to each other. Maximum systolic velocity, end-diastolic velocity, and RI were measured by means of the software in the device using the emergent wave-forms.

The patients with lower urinary system symptoms were seen at follow-up visits at the end of one-month treatment with Alfuzosin 10 mg tb 1x1 as recommended at the urology outpatient clinic. During the follow-up visits,

capsular artery RI was measured using the same technique and the patients were assessed with IPSS for the second time.

Statistical analyses of the data were performed using 'SPSS for Windows 17.0'. The Pearson correlation coefficient was used to determine the degree of correlation of RI with age, IPSS, and the volume of the prostate gland. The mean RI values were calculated for the patients with low IPSS and for the patients with high IPSS who were given treatment. One-way analysis of variance for independent samples was used to determine whether the difference between the two means was significant. The mean values of RI and IPSS scores were calculated in the patients with LUSS who were given treatment. The student t-test (Paired-Samples T-Test) was used to determine whether the difference between the mean scores was significant. The results were evaluated in a confidence interval of 95% and at a significance level of $p<0.05$.

RESULTS

The mean age of the 66 patients was 58.78 ± 7.14 (37-75). The mean IPSS of the patients was 14.84 ± 7.38 (3-27) and the mean PSA value was 1.48 ± 1 (0.27-3.99) ng /ml. Using RDUS, the mean prostatic volume was found to be 39.87 ± 15.83 (20-99) cm³ and the mean RI was 0.67 ± 0.08 (0.44-0.82) ([Table 1](#)).

There was a moderately positive correlation between the resistive index and age ($r=0.42$; $p=0.04$). A weak positive correlation was observed between the volume of the prostate and the resistive index ($r=0.27$; $p>0.05$). A favourable positive correlation was found between the prostate volume and age ($r=0.58$, $p<0.05$). A moderately positive correlation was found between the prostate volume and IPSS ($r=0.35$; $p<0.05$).

Patients were categorized into three groups according to IPSS as follows: Mild symptom (0-7), moderate symptom (8-19), and severe symptom (20-35) groups. Of the patients, 36 with higher IPSS were recommended to be treated and had a mean resistive index of 0.68 ± 0.09 (0.44-0.82), and the patients with lower IPSS had a mean resistive index of 0.65 ± 0.05 (0.56-0.76). The difference between these two values was found to be statistically significant ($p<0.05$).

In 36 patients who were treated for lower urinary system symptoms, the mean resistive index before the treatment was 0.68 ± 0.09 (0.44-0.82). After the treatment, the mean resistive index decreased to 0.64 ± 0.07 (0.48-0.76). This decrease was statistically significant ($p=0.04$). The mean IPSS was 20.38 ± 4.03 (14-27) before the treatment and it decreased to 14.38 ± 3.69 (9-27) after the treatment, showing a statistically significant difference, similarly ($p=0.01$) ([Table2](#)).

DISCUSSION

Recent studies have found out that magnetic resonance imaging (MRI) have been proven to be an effective method to evaluate the pathologies of the prostate gland.⁵ The limitation of the magnetic resonance imaging technique is the difficulty to identify the prostate tissue in older patients. The parameters elicited by MRI may be helpful in differentiating prostate cancer from prostatitis and BPH, however, MRI is not a routine procedure for the diagnosis and follow-up of BPH.⁶ On the other hand, the transrectal colour Doppler ultrasound remains to be a currently used method as it is less costly, easy to apply, and has a higher diagnostic value.

Resistive Index is calculated by the following formula, (peak systolic flow velocity - end-diastolic flow velocity)/peak systolic flow velocity. Generally, higher resistive and pulsatility indices indicate that the resistance is high in the distal vascular bed and the lower values indicate a lower resistance. There was not a significant difference between the transitional zone resistive index and the peripheral zone resistive index.⁷ We performed the measurements only in the peripheral zone based on this information.

Studies have shown that the resistive index levels (0.72 ± 0.06) in patients with BPH are higher than the resistive index levels

(0.64 ± 0.04) in patients with a normal prostate volume. The cut-off value of the intraprostatic resistive index is recognized to be 0.70 for the diagnosis of BPH. Of the spectral analysis criteria, it is suggested that RI can be used as a new parameter to demonstrate the severity and degree of BPH.³ It has been observed that there is a significant correlation between the transitional zone RI and the volume of the prostate ($r=0.653$; $p=0.001$). When the prostate volume reached values over 80 ml and the resistive index increased to values over 0.725, it has been noted that there is a positive correlation between the resistive index and the prostate volume based on the results elicited by regression analysis.⁸ Another study found out that RI of the urethral artery and the right and left capsular arteries were significantly correlated with the degree of obstruction, the severity of symptoms, and the volume of the prostate ($P=0.001$).⁹ In our study conducted on 66 patients, the mean value of the prostate volume was 39.60 ± 16.22 (10-99) and it was found out that there was a mild positive correlation between the capsular artery resistive index and the volume of the prostate ($r=0.27$; $p=0.04$).

A review of several studies reveals a set of diverse theories about the correlation between the age and the capsular artery resistive index. A recent study, comparing the maximum flow velocities in the capsular arteries between the

patients under 60 years of age and in the patients over 60 years, has found out that there has not been a significant correlation of these parameters with age neither in the group of patients with malignancies nor in the group of patients with benign disorders.² One study found a weak correlation between the age and the capsular artery resistive index.¹⁰ Another study has argued that there is a significant and strong correlation between the age and the resistive index.⁸ However, this correlation was not found to be significant in our study. Patients were not included in our study if they had chronic systemic diseases leading to increased levels of vascular resistance. The different results in terms of significance might have been caused by the exclusion of those patients. Those studies, where the patients with chronic systemic diseases were excluded, reported results similar to those of our study.¹⁰ Although the prostate size increases with age, the significant increase in the resistive index may also be affected by atherosclerosis. In the light of these findings, it may be suggested that the resistive index of the capsular arteries may be a useful parameter for patients without chronic systemic diseases.

Atherosclerosis may also lead to an increased vascular resistance as it develops due to the chronic disorders such as hypertension and diabetes developing in increased ages. In our study, we determined a moderately positive

correlation between the resistive index and age ($r=0.42$; $p<0.05$). None of the patients included in our study had any chronic systemic diseases (diabetes mellitus, hypertension or coronary artery disease). The difference between our study and the others is the inclusion of the patients with prostate cancer and chronic systemic diseases (diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease) in the other studies.

The increased levels of prostatic RI may be caused by the increased intraprostatic pressure caused the hyperplasia in the patients with BPH. This suggests that the RI is positively correlated with IPSS which is consistent with the earlier findings.¹¹ Furthermore, the resistive indices of the capillary arteries have been suggested to be used as parameters for the diagnosis of the bladder outlet obstruction.¹²

The cut-off value of the intraprostatic resistive index is reported to be 0.70 in the diagnosis of BPH.³ However, the resistive index levels were lower than the cut-off value in the patients with higher IPSS in our study. However, some studies have reported similar results to the results of our study. In studies conducted on patients with lower urinary system symptoms, the resistive index value may be lower or higher than the cut-off value of 0.70. Therefore, the cut-off value should be reviewed for the diagnosis of BPH.

If the resistive index is used to assess the efficacy of alpha-blocker treatment in BPH, it may be beneficial to compare the pre-treatment and post-treatment levels of the resistive index. Our study is one of the several studies to the best of our knowledge conducted in this field and that further studies are required on this issue. Further studies will allow the use of the resistive levels as adjunctive parametric diagnostic tests along with IPSS in evaluating the severity of benign prostatic hyperplasia.

Our study has some limitations. Our results are derived from a relatively small sample size. In addition, although the data were recorded appropriately, the study had a retrospective design. However, the results led to the conclusion that the resistive index could be used as a parametric diagnostic test in evaluating the patients with LUSS despite these limitations. In addition, our study provided valuable results with statistical significance in evaluating the efficacy of the treatment. Further studies conducted on a higher number of patients will allow clarifying the beneficial value of the resistive index in making the diagnosis of BPH and in evaluating the efficacy of the treatment.

In conclusion, we recommend the use of the prostate capsular artery resistive index, measured by means of TRDUS, as an indicator of lower urinary system obstructions

independent of the prostate volume. In addition, the levels of capsular artery RI provide effective results in evaluating the efficacy of alpha-blocker treatment in patients with lower urinary system symptoms.

Abbreviations: Benign prostatic hyperplasia (BPH), transrectal ultrasound (TRUS), Transrectal colour Doppler ultrasound (TRDUS), resistive index (RI), lower urinary system symptoms (LUSS), international prostate symptom score (IPSS), prostate-specific antigen (PSA), magnetic resonance imaging (MRI)

REFERENCES

1. Ikonen S, Kivisaari L, Tervahartiala P, et al. Prostatic MR imaging. Accuracy in differentiating cancer from other prostatic disorders. *Acta Radiol.* 2001;42(4):348-354.
2. Syed M Danish Q, Nitin P. G, Bharat A, Sanjeev S. Prospective evaluation of prostate with transrectal spectral Doppler with biopsy correlation: a clinicopathologic study. *Br J Radiol.* 2016; 89(1060):20150830. Doi: 10.1259/bjr.20150830
3. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, Okihara K, Ukimura O, Miki T. Doppler resistive index in benign prostatic hyperplasia: Correlation with ultrasonic appearance of the prostate

- and infravesical obstruction. *Eur Urol.* 2000;37:436-442.
4. Kwon SY, Ryu JW, Choi DH, Lee KS. Clinical Significance of the Resistive Index of Prostatic Blood Flow According to Prostate Size in Benign Prostatic Hyperplasia. *Int Neurourol J.* 2016;20(1):75–80.
5. Xiaohang L, Bingni Z, Liangping Z et al. Differentiation of prostate cancer and stromal hyperplasia in the transition zone with histogram analysis of the apparent diffusion coefficient. *Acta Radiol.* 2017;58(12):1528-1534. Doi: 10.1177 / 0284185117698861
6. Li C, Chen M, Wan BA, et al. Comparative study of Gaussian and non-Gaussian diffusion models for differential diagnosis of prostate cancer with in-bore transrectal MR-guided biopsy as a pathological reference. *Acta Radiol.* 2018;1: 284185118760961. Doi: 10.1177 / 0284185118760961
7. Ozdemir H, Onur R, Bozgeyik Z, Orhan I, Ogras MS, Ogur E. Measuring Resistance Index in Patients with BPH and Lower Urinary Tract Symptoms. *J Clin. Ultrasound.* 2005; 33(4): 176-180.
8. Andreas P, Wolfgang h, Jasmin B, et al. Vascular resistance in the prostate evaluated by colour Doppler ultrasonography: Is benign prostatic hyperplasia a vascular disease?. *BJU.* 2006; 98: 587-590. Doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06306.x
9. Osama A, Ehab E, Mostafa M. K, Ahmad K. Evaluation of the resistive index of prostatic blood flow in benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol.* 2012; 38(2): 225-257 Doi:10.1590/S1677-55382012000200014
10. Tsuru N, Kurita Y, Masuda H, Suzuki K, Fujita K. Role of Doppler ultrasound and resistive index in benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 2002; 9(8): 427–430.
11. Ozden C, Gunay I, Deren T, et al. Effect of transurethral resection of prostate on prostatic resistive index. *Urol Int.* 2010; 84: 191–193.
12. Zhang X, Li G, Wei X, et al. Resistive index of prostate capsular arteries: a newly identified parameter to diagnose and assess bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2012; 188(3): 881–887
[Doi:10.1016/j.juro.2012.04.114](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.04.114)

Table 1. Baseline Values of The Patients Included In The Study.

	Study group (n = 66)	Patients with LUSS (n=36)	Patients without LUSS* (n=30)
Age	58.78±7.14 (37-75)	-	-
RI**	0.67±0.08 (0.44-0.82)	0.68±0.09 (0.44-0.82)	0.65±0.05 (0.56-0.76)
IPSS***	14.84±7.38 (3-27)	20.38±4.03 (14-27)	8.73±5.31 (3-17)
Prostate Volume	39.60±16.22 (10-99)	-	-

*lower urinary system symptoms

** resistive index

*** international prostate symptom score

Table 2. The resistive index and IPSS before and after the treatment

	Pre-treatment	Post-treatment	p-value
Resistive Index	0.68±0.09 (0.44-0.82)	0.64±0.07 (0.48-0.76)	0.004
IPSS***	20.38±4.03 (14-27)	14.38±3.69 (9-27)	0.0001

*** international prostate symptom score

Tip II Diabetes Mellitus'ta Kutanöz Sessiz PeriyodSibel ÜSTÜN ÖZEK¹, Serpil KUYUCU YILDIZ², Nebil YILDIZ²**Öz**

Diabetik sensorimotor polinöropatide küçük lif tutulumunu göstermekte kutanöz sessiz periyodun (KSP) diğer elektrofizyolojik yöntemlere ve klinik muayeneye bir üstünlük taşıyıp taşımadığı, tutulan liflere ek olarak A-Delta liflerindeki anormalliği göstermekte ne düzeyde katkı sağlayacağı araştırılması planlandı. 51 Diabetes Mellitus (DM) Tip II'li olgu ve 19 adet normal olgu incelendi. İki alt ve bir üst ekstremitede motor ve duysal iletiler, Tibial F yanıt, H refleksi ve KSP kaydı yapıldı. Hasta grubu H refleks latans, tibial ileti hızı, minimal Tibial F yanıt latansı ve sural sinir duysal yanıt amplitüdlerinde rastlanan anormalliklere göre normaller A Grubu, iki testinde pozitif sonuç alınanlar B grubu ve üç ya da dört testte patoloji saptananlar C grubu olarak sınıflandırıldı. Grupların kendi aralarında ve kontrollerle sonuçları karşılaştırıldı. Sonuç olarak KSP başlangıç latansının hasta grubunda, özellikle de C grubu kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak geciktiği tespit edildi (p=0,008). KSP süresi ve bitiş latansında buna benzer bir değişiklik saptanmadı. Tibial sinir motor yanıt ileti hızı kontroller ile B ve C grubu arasında anlamlı fark vardı (p=0,008 ve p=0,000). B ve C grubunda Tibial F yanıt latansı sırasıyla (p=0,008 ve p=0,000) ve H refleks latansı da sırasıyla (p=0,002 ve p=0,000) istatistiksel anlamlı uzun saptandı. Başlangıç latansındaki bu gecikmenin diabette diğer duysal uyarıları taşıyan liflerle birlikte belirgin A-Delta tutulumunu gösteriyor olabileceğini düşündürmüştür. Hafif ve orta düzeyde polinöropatisi olanlarda KSP anormalliği gözlenmezken ciddi polinöropatisi olanlarda KSP başlangıç latansının anlamlı uzun olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, Kutanöz sessiz periyod, A-delta lifleri**Cutaneous Silent Periods in Type II Diabetes Mellitus**Sibel ÜSTÜN ÖZEK¹, Serpil KUYUCU YILDIZ², Nebil YILDIZ²**Abstract**

We aimed to test whether cutaneous silent period (CSP) is superior or not to the other electrophysiological tests and also to clinical examination to show small fiber involvement and also to show A Delta fiber anomalies in diabetic sensory motor neuropathy. We tested 51 DM Type II patients and 19 normal healthy subjects. Motor and sensory conduction velocities, tibial nerve F wave responses, H reflexes and CSP recordings were done in two lower and done upper extremity. According to the abnormalities observed in H reflex latencies, tibial nerve conduction velocities, minimal Tibial F wave latencies and sural nerve action potential amplitudes in patients group, patients with no abnormality were grouped into A, and if there were two abnormalities into B, and if there were three or more abnormalities into C. Groups were compared with each other and with control subjects. The onset latency of CSP especially in C group was significantly longer in patients group when compared with controls (p=0.008). However, the duration and the ending latencies of CSP were not different. In tibial nerve motor conduction velocities in control subjects were significantly different from B and C group (p=0.008, p=0.000 respectively). Tibial F wave latency (p=0.008, p=0.000) and H reflex latency (p=0.002, p=0.000) were significantly late in B and C groups. These findings observed in onset latencies suggest us that A delta fibers were also involved in DM. While in mild or moderate sensory neuropathy, CSP abnormalities could not be found, in severe neuropathy the onset latency of CSP was significantly late.

Keywords: Diabetes mellitus, cutaneous silent period, A-delta fibers**Yayın Bilgisi**

Gönderi Tarihi:16.11.2018

Kabul Tarihi:22.01.2019

Online Yayın Tarihi:30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.484278

Sorumlu Yazar

Sibel ÜSTÜN ÖZEK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,Nöroloji
Kliniği,İstanbul,Türkiye
sibelustun@hotmail.com
Tel: 00905325969090

Article Info

Received:16.11.2018

Accepted:22.01.2019

Online Published:30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.484278

Corresponding Author

Sibel ÜSTÜN ÖZEK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,Nöroloji
Kliniği,İstanbul,Türkiye
sibelustun@hotmail.com
Tel: 00905325969090

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi,Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Nöroloji Kliniği, İstanbul,Türkiye² Abant İzzet Baysal Üniversitesi,Nöroloji Kliniği,Bolu,Türkiye.

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM); insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağlı olarak gelişen karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiper glisemik bir metabolizma hastalığıdır. Diabetik olgularda polinöropati görülme sıklığı yapılan bir metaanalizde tip I diabetlilerde %8-63, Tip II diabetli olgularda %13-51 olarak bildirilmiştir.¹ En sık distal duysal ve otonomik polinöropati görülür. Kranyal nöropati ve mononöropatiler de izlenir.²

İstemli olarak kasılan bir kasın elektromiyografik aktivitesi periferik olarak mikst ya da kutanöz duysal bir sinirin mekanik ya da elektriksel uyanılmasıyla, santral olarak elektriksel kortikal ve transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) ile geçici bir süre için mutlak ya da göreceli olarak durdurulabilir.³ Bu geçici aktivite azalması sessiz period (SP) olarak isimlendirilmiştir. SP yanıtlarında, bu refleks arkını oluşturan afferent-santral-efferent yollarından herhangi birini etkileyen olaylarda, örneğin radikülopati, kök avülsiyonları, myelopatide anormalliklere rastlanacaktır.⁴ DM da hem afferent hem de efferent yolları etkilemektedir.

Kutanöz sessiz periyod (KSP) istemli olarak kasılan bir kasın aktivitesinin ağırlı kutanöz bir stimulusla geçici süre ile durdurulmasıdır.⁵

Elektriksel stimülasyon ile çok sayıda ve farklı sınıftaki kutanöz afferentler aktive olmasına rağmen, KSP oluşumunda küçük çaplı, ince miyelinli, yüksek uyarılma eşiğine sahip ve yavaş ileten afferentlerin esas sorumlu olduğuna dair çok sayıda kanıt elde edilmiştir. KSP' yi elde edebilmek için yüksek yoğunlukta stimulus verilmesinin gerekli olması bu kanıtlardan birisidir. Bu stimuluslar ağırlı olarak hissedilirler. Duysal aksiyon potansiyelleri ve somatosensoriel uyarılmış potansiyelleri elde edilemeyen duysal nöropatilerde KSP 'lerin normal sınırlarda elde edilmesi de büyük çaplı liflerin primer olarak görevli olmadığını göstermiştir. Bu lifler rutin incelemeler sırasında yüzeysel kayıtlamada çok az katkısı olan liflerdir. Bu özellikleri bu lifleri A-Delta sınıfına sokmaktadır.⁶ A-delta lifleri yavaş ileten, ince miyelinli ve ağırlı uyarıyı taşıyan liflerden oluşmaktadır.

DM'ta en sık rastlanan sensorimotor polinöropati'de duysal tutulumun ön planda olduğu, küçük çaplı liflerin de ciddi bir şekilde etkilendiği bilinmektedir. KSP'nin hangi parametrelerinin, ne şekilde takip edileceği çok iyi bilinmemekle birlikte diabetik sensorimotor polinöropatinin herhangi bir döneminde küçük lif tutulumunu göstermekte KSP'nin diğer elektrofizyolojik yöntemlere ve klinik muayeneye bir üstünlük taşıyıp taşımadığı, tutulan liflere ek olarak A-Delta

liflerindeki anormalliği göstermekle ne düzeyde katkı sağlayacağını araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Çalışmamızda toplam 51 adet DM Tip II'li ve 19 adet normal olgu incelenmiştir. DM' li 51 hastanın 27'si kadın, 24'u erkek, 19 kontrol olgunun 8'i kadın, 11 tanesi erkekti. Hasta grubunun ortalama yaşı 55,5, kontrol grubunun ortalama yaşı 50,9 idi. Kontrol grubu, bilinen herhangi bir, özellikle de polinoropati ile seyredebilecek böbrek yetmezliği ve vitamin eksikliği, kanser ve kemoterapi öyküsü, alkol ve madde kullanım öyküsü ve radiküler şikayetleri olmayan sağlıklı gönüllü olgulardan oluşturuldu. Diabetli grupta ortalama hastalık süresi 73,7 ay (minimum 2 - maksimum 240 ay) olarak hesaplanmıştır. Hasta grubuna şikayeti olsun ya da olmasın diabet tanısı almış olgular dahil edilmiştir. Çalışma prospektif olarak planlanmış ve altı ay içerisinde tamamlanmıştır. Tüm hastaların EMG incelemeleri kliniğimiz elektrofizyoloji laboratuvarında yapılmıştır. Çalışma için etik kurul onayı alınmış ve tüm bireylerden onam alınmıştır.

Bütün kontrollere ve hastalara elektrofizyolojik (iki alt ve bir üst ekstremitede motor ve duysal iletiler kaydedildi) inceleme yapıldı. Hasta grubu sural sinir duysal yanıt

amplitüdü, tibial sinir F yanıtları, soleus kası H refleksi ve tibial sinir motor ileti hızları göz önüne alınarak bu parametrelerden hiçbirinde patoloji olmayanlar ve sadece bir tanesinde patoloji elde edilenler A grubu, iki tanesinde patoloji elde edilenler B grubu, üç ya da dört tanesinde patoloji saptandığında ise C grubu olarak gruplara ayrılmıştır. Yakınma olarak ayaklarda özellikle geceleri olan pareteziler ve uyusukluk pozitif kabul edilmiş, bunun olup olmamasına göre hasta grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Bütün hastaların detaylı nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Patolojik bulgusu saptananlar ve nörolojik muayenesi normal olanlar, bulgu (+) ve bulgu (-) olarak iki alt grup şeklinde ayrılmıştır. Elektrofizyolojik olarak sural sinir duysal yanıt amplitüdü için 10 uV, alt ekstremit motor ileti hızı için 40 m/sn sınır değeri olarak belirlenmiş, bunun altındaki değerler patolojik olarak kabul edilmiştir. Tibial sinir F yanıtı ve soleus kası H refleksi için

boya göre normogramlara bakılarak patolojik değerler belirlenmiştir (Shin J. Oh'un önerdiği şekilde)⁷ Hasta ve kontrollerin bacak boyları L1- posterior iliak superior noktası arasındaki mesafe ile bu noktadan ayak ucuna kadar olan mesafe toplanarak elde edilmiştir. Elektrofizyolojik incelemeler Medelec Synergy 5 Channel EMG-EP cihazı ile yapılmıştır. KSP için hasta ve kontrollerin

hepsinde, olgu yüzüstü yatar durumda iken inceleme yapılmış, maksimal eforla gastrocnemius-soleus kas grubunu kastırılmıştır. Süpürme süresi 200 ms, birim amplitüd 0.5 mV olarak ayarlanmıştır. Sural sinir dış malleol ardından 300 mV (100 mA)'luk kare dalga uyarısı ile ve 0,2-0,5 ms süreyle stimüle edilmiştir. Arka arkaya 8-10 yanıt kaydedilmiş, uyarılar gelişigüzel aralıklarla (en fazla saniyede 1 Hz sıklıkla) verilmiştir. Soleus kası üzerinden yüzeysel elektrod ile kayıtlama yapılmıştır.

Ölçümlerde mutlak sessizlik dönemi kullanılmış, hasta ve kontroller için KSP' nin başlangıç latansı, süresi ve bitiş latansı belirlenmiştir. Soleus kası H refleks yanıtları diz ardından tibial sinir uyarımı ve soleus kası üzerinden yüzeysel kayıtlama ile elde edilmiştir. Tibial sinir F yanıtları iç malleol ardından tibial sinir supramaksimal olarak uyarılmış ve A. Hallucis kası üzerinden yüzeysel elektrod ile kaydedilmiştir. Arka arkaya 10 yanıt kaydedilmiş bu yanıtların içinde en kısa latanslı olan yanıt ölçümlerde kullanılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 14,0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel olarak unpaired student T-test ve Anova Tukey-HSD testleri uygulandı. Tüm değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve değişkenlerin ortalamaları aritmetik±standart sapma şeklinde gösterildi. Yapılan istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Bacak boyu ortalaması hasta grubunda 107,8 cm, kontrol grubunda 108,42cm di. Bulgusu olan toplam 21 hasta, nörolojik muayenesi normal olan 30 hasta bulunmaktaydı. Ellerde ve ayaklarda yanma ve uyuşma şikayeti olan 28 hasta, şikayeti olmayan 23 hasta bulunmaktaydı. A grubunda 20 kişi, B grubunda 13 kişi, C grubunda 18 kişi vardı. Tüm hasta grubunda KSP başlangıç latansı ortalaması $98,7\pm 11,55$ ms, süre ortalaması $57,19\pm 11,66$ ms, bitiş latansı ortalaması $156,13\pm 13,77$ ms olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunun KSP başlangıç latansı ortalaması $94,2\pm 8,97$ ms, süre ortalaması $60,34\pm 10,99$ ms, bitiş latansı ortalaması $154,54\pm 19,63$ ms olarak elde edilmiştir. Regresyon analizlerinde KSP başlangıç ve bitiş latanslarının boyla ve hastanın yaşıyla korele olmadığı gözlemlendi. Çoklu karşılaştırmalarda KSP başlangıç latansında kontrol grubu ve A ve B grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemişken, C grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p=0,008$). A grubu ile B ve C grupları karşılaştırıldığında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p= 0,028$ ve $p=0,000$). KSP süresi ve bitiş latansı açısından kontrollerle hiç bir grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ([Tablo 1](#)).

Tibial sinir motor yanıt ileti hızları ortalaması hasta grubunda $42,95 \pm 4,8$ m/sn (minimum 33,0 m/sn-maksimum 54,5m/sn), kontrol grubunda ise $46,9 \pm 2,7$ m/sn minimum 43m/sn-maksimum 53,0m/sn) olarak elde edilmiştir. Tibial sinir motor yanıt ileti hızı açısından çoklu karşılaştırmalarda; kontroller ile B ve C grubu arasında anlamlı fark vardı ($p=0,008$ ve $p=0,000$). Kontroller ve A grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi. C grubu ile kontroller, A ve B grupları arasında istatistiksel olarak çok anlamlı fark vardı ($p=0,000$ ve $p=0,000$).

Bir hastada sural sinir duysal yanıtı kaydedilememiş, 50 hastanın sural sinir duysal yanıt amplitüd ortalaması $13,82 \pm 7,13$ μ V (minimum 2,9 μ V-maksimum 35,0 μ V) olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun sural yanıt amplitüd ortalaması $22,72 \pm 7,03$ μ V (minimum 13,1 μ V-maksimum 38,5 μ V) olarak elde edilmiştir. Sural sinir duysal yanıt amplitüdüleri açısından çoklu karşılaştırmalarda, kontrol grubu ile A grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,052$). Ancak B ve C grupları ile karşılaştırıldığında kontrol grubunun değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede yüksekti ($p=0,017$ ve $p=0,000$). C grubunun değerleri kontrol, A ve B grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük amplitüdüydü ($p=0,000$, $p=0,000$ ve $p=0,001$).

Tibial F yanıtı latans (minimal) ortalaması hasta grubunda $51.2 \pm 5,8$ ms (minimum

$34,65$ ms-maksimum $64,8$ ms) olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunun ortalaması $45,8 \pm 2,65$ ms (minimum 42,0ms-maksimum 51,75ms) olarak hesaplanmıştır. Minimal tibial F yanıt latansı açısından çoklu karşılaştırmalarda, Kontrol ve A grubu arasında anlamlı fark saptanmazken, B ve C grubu ile elde edilen farklar anlamlıydı ($p=0,008$ ve $p=0,000$) C grubu hem kontrollerle hem de A ve B grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamıştı.

3 hastada H refleks yanıtları elde edilememiştir. 48 hastanın H refleks latans ortalaması $31,6 \pm 3,3$ ms (minimum 23,3ms-maksimum 37,85ms) olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ortalama latans $28,5 \pm 1,6$ ms (minimum 25,45-maksimum 30,8ms) olarak elde edildi. H refleks latansı açısından çoklu karşılaştırmalarda, kontrol grubu ve A grubu arasında anlamlı fark edilmedi. B ve C grupları ile anlamlı fark vardı ($p=0,002$ ve $p=0,000$) C grubu hem kontrollerle hem de A ve B grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak gecikmişti ([Tablo 2](#)).

TARTIŞMA VE SONUÇ

KSP istemli olarak kasılan bir kasın elektromyografik aktivitesinde, kutanöz bir sinirin supramaksimal elektriksel uyarılmasını takiben gözlenen relatif ya da mutlak aktivite azalmasıdır.⁸ KSP rutin elektrofizyolojik

incelemelerden daha çok spinal kordun fonksiyonel organizasyonu ve bu sistem üzerinde etkili supraspinal mekanizmaların araştırılmasında kullanılmaktadır. Spinal motor nöronun eksitabilitesinin araştırılması amacıyla koşullandırılmış çalışmalar yapılmış, bu amaçla F yanıtı ve H refleksiyle birlikte KSP çalışılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda bunun spinal inhibitör bir refleks olduğu ve kısmen supraspinal modülasyona uğradığı gösterilmiştir.⁹ Bu refleksin afferentleri A-delta sınıfına uyan yavaş ileten, ince myelinli ve ağırlı uyarılar taşıyan liflerden oluşmaktadır. Refleksin spinal motor nöronlar üzerinde inhibisyon yapan ortak internöronlar aracılığıyla olduğu düşünülmekte ve bu internöronlar arasında da en çok Renshaw hücrelerinin üzerinde durulmaktadır. Daha çok spinal fizyolojik organizasyonun araştırılmasında kullanılmakla birlikte, bugüne kadar distoni, syringomyeli, Parkinson hastalığı), Huntington koresi ve benzeri hastalıkların tanısında ve fizyopatolojisini ortaya koymada bu testin işlevliliği üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Multisistem atrofi hastalarda yapılan bir çalışmada KSP latansının belirgin gecikmiş olduğu ve süresinin sağlıklı kontollere göre uzun olduğu saptanmıştır. Levodopa tedavisi ile de anlamlı bir değişiklik saptanmamış ve bu da hastalığın levodopaya yanıtızlığına bağlanmıştır.¹⁰ Özellikle syringomyelide diğer elektrofizyolojik testlerden daha önce

bozulduğu ortaya konmuştur.¹¹ KSP nin spinal patolojileri ortaya koymakta ve değerli olduğu ortaya konmuştur. Buradan hareketle periferik sinir sisteminde etkinliğin olup olmadığı ve klinik bulgulara bir üstünlüğünün olup olmayacağı, bize erken tanı konusunda desteği olabilir mi düşüncesi ile çalışmayı planladık. Ancak bu yöntemle sensorimotor polinöropatilerde hafif bir tutulumu göstermekten uzak olduğunu saptadık.

Hemodiyalize giren hastalarda özellikle küçük A delta liflerinde etkilenme olduğu ve bunları değerlendirmek için rutin elektrofizyolojik çalışmalarla tespit edilemeyen ileti anormalliklerinin tespit edilmesinde KSP nin faydalı olduğunu saptamışlardır Özellikle KSP başlangıç latansı uzamış, süre değişmemiş olarak saptanmıştır.¹² Biz de çalışmamızda özellikle polinöropati bulguları daha ağır olan olgularda KSP nin başlangıç latansını uzun saptadık. KSP süresi bizim olgularımızda da değişmemiş saptandı.

Fabry hastalığında küçük çaplı liflerin tutulumu gösterilmeye çalışılmış, kutanöz sessiz periyodun küçük lif fonksiyonlarının klinik değerlendirilmesinde önemli bir yöntem olduğundan hareket edilmiş, bazı olgularda anormallikler saptanmakla birlikte bu testin, normal klinik yöntemlere bir üstünlüğünün olmadığı, hafif ve orta düzeyde termal duyu kaybı olanlarda KSP nin normal olarak ele edilebileceğini saptamışlardır.¹³ Bu çalışmada

da bizim çalışmamızdaki gibi hastalık şiddeti hafifken KSP nin katkısı olmamıştır.

Karpal tünel sendromlu (KTS) olgularda KSP latansı uzun saptanırken sürede değişiklik saptamamışlardır. Ancak latans uzaması ile hastalık şiddeti arasında korelasyon saptamamışlardır.¹⁴ Bir başka çalışmada KTS de hastalık şiddeti ilerledikçe A-delta lifleri de etkilenmiştir. Hastalık şiddeti ilerledikçe de KSP latansı gecikmiş saptanmıştır.¹⁵ Hastalık şiddeti ile korelasyon olduğunu söyleyen çalışmalar yanında olmadığını belirtenler de vardır. Biz olgularımızda karpal tünel varlığını ayrıca değerlendirmedik ancak polinöropati şiddeti açısından değerlendirildiğinde bizim çalışmamız hastalık ilerledikçe etkilenmenin belirginleştiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamız sonucunda polinöropati tanısı alan hastalarda en fazla anormallik saptama olasılığı sırasıyla minimal F yanıt latansında, H refleks latansında ve sural sinir duysal yanıtında tespit edilmiştir.

Hafif ve orta düzeyde polinöropatisi olanlarda KSP anormalliği gözlenmezken, ciddi polinöropatisi olanlarda KSP başlangıç latansının anlamlı uzun olduğu görülmüştür. Hastanın yakınmaları küçük lif tutulumunu göstermekle birlikte KSP normal saptanmıştır. Ancak belirgin A-delta lifi tutulumunda ya da A-delta liflerinin hastalığın daha geç dönemlerinde etkilenmesine bağlı olarak ancak belirgin polinöropatilerde anormal bulgular saptanması açıklanabilir. Küçük lif tutulumu

düşünülen olgularda C lifi tutulumunun sorumlu olduğu düşünülebilir. Demiyelinizan ve aksonal özellikli plinöropatilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada KSP süresinin demiyelinizan grupta uzadığı, aksonal grupta ise demiyelinizan ve normallere göre kısa olduğu gösterilmiştir. Nöropatik ağrı şiddeti ile bir ilişki saptanmamış ağrı şiddeti ile korele bulunmamıştır.¹⁶ Diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada büyük lif tutulumu olanlarda KSP süresi daha uzun bulunmuştur. KSP süre uzunluğu sinir ileti çalışmaları ve geç cevaplarla anlamlı korele bulunmuştur.¹⁷ KSP incelemesi polinöropatilerde belirgin A-delta lifi tutulumunun varlığını ortaya koyabilecek bir yöntem olarak gözükmektedir. Üremik hastalarda yapılan bir çalışmada kontrollere göre latans uzun ve süre değişmemiş olarak bulunmuştur.¹² Fibromiyaljide latans uzunluğu spinal koruyucu refleksin inhibe edici bölümünde gecikme olduğunu göstermektedir. Spinal ve supraspinal seviyelerde sensorimotor entegrasyon evrelerindeki anormallik ile ilgilidir.¹⁸ KSP daha çok spinal anormalliklerde ve lezyon lokalizasyonu ve patofizyolojisini aydınlatmada değerli bir yöntemdir. KSP ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada spinal proprioseptif proseslerin distal ve proksimal kaslarda farklı olduğu saptanmıştır. Distal kaslarda başlangıç latansı erken, süre uzun ve supresyon düzeyi en küçük saptanmışken, proksimal kaslarda

başlangıç latansı geç, refleks süresi kısa ve refleks en büyük bulunmuştur. Bu da spinal inputların oldukça karmaşık olduğu ve KSP nin mekanizmasının hala belirsizliğini koruduğunu ve bu alanda çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.¹⁹

Bizim çalışmamızda KSP diyabetik sensorimotor polinöropatilerde hafif bir tutulumu göstermemektedir. KSP' nin başlangıç latansı özellikle sural duysal yanıt amplütüdü, tibial sinir F yanıtı, H refleksi ve tibial sinir motor ileti hızı değerlendirildiğinde bu parametrelerin 3 ya da 4 'ünde patoloji saptanan olgularda belirgin olmak üzere anlamlı oranda gecikmiş saptanmıştır. KSP süresi ve bitiş latansında değişiklik saptanmamıştır. Başlangıç latansındaki bu gecikmenin diabette diğer duysal iletileri taşıyan liflerle birlikte belirgin A-delta tutulumunun göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. [Ziegler D](#), [Papanas N](#), [Vinik AI](#), [Shaw JE](#). Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. [Handb Clin Neurol](#). 2014;126:3-22.
2. [Said G](#). Diabetic neuropathy--a review. [Nat Clin Pract Neurol](#). 2007;3(6):331-40.
3. Öge AE, Yayla V. Uyandırılmış Potansiyeller. Klinik Nörofizyoloji İncelemeleri in; Öge AE, Baykan B. ed.

Nöroloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2011;143-153.

4. Leis [AA](#), [Kofler M](#), [Stetkarova I](#), [Stokic DS](#). The cutaneous silent period is preserved in cervical radiculopathy: significance for the diagnosis of cervical myelopathy [Eur Spine J](#). 2011;20(2):236-9.
5. Floeter MK. Cutaneous silent periods [Muscle & Nerve](#).2003;331-401.
6. Snell Richard S.Clinical Neuroanatomy 7 thed ,USA. Lippincott Williams Wilkins.2010.
7. Shin J.Oh. Clinical electromyograph. Nerve conduction studies. Third edition. Lippincott Williams Wilkins. 2003.
8. [Yoon TS](#) , [Han SJ](#), [Lee JE](#), [Park DS](#), [Jun AY](#). Changes in the cutaneous silent period by paired stimulation. [Neurophysiol Clin](#). 2011;41(2):67-72.
9. Manconi FM, Syed NA, Floeter MK. Mechanisms underlying spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent periods in humans. [Muscle Nerve](#). 1998;21:1256-1264.
10. [Stetkarova I](#), [Kofler M](#), [Majerova V](#). Cutaneous silent periods in multiple system atrophy. [Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub](#). 2015;159(2):327-32.
11. Stetkarova I, Kofler M, Leis AA. Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia. [Clinical Neurophysiology](#). 2001;112(1):78-85.

12. Tiric-Campara M, Denislic M, Tupkovic et al. Cutaneous silent period in the assessment of small nerve fibers in patients on hemodialysis. [Med Glas \(Zenica\)](#). 2014;11(2):270-5.
13. Syed NA, Sandbrink F, Luciano CA, et al. Cutaneous silent periods in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2000;23(8):1179-86.
14. [Koo YS](#), [Park HR](#), [Joo BE](#) et al. Utility of the cutaneous silent period in the evaluation of carpal tunnel syndrome. [Clin Neurophysiol](#). 2010;121(9):1584-1588.
15. [Duarte JM](#), [D'Onofrio HM](#), [Rolón JI](#), [Bertotti AC](#). The impairment of A-delta fibers in median nerve compression at the wrist, using the cutaneous silent period . *Medicina (B Aires)*. 2016;76(4):219-22.
16. [Lopergolo D](#), [Isak B](#), [Gabriele M](#), et al. Cutaneous silent period recordings in demyelinating and axonal polyneuropathies. *Clin neurophysiol*. 2015;126(9):1780-9.
17. [Kim BJ](#), [Kim NH](#), [Kim SG](#), et al. Utility of the cutaneous silent period in patients with diabetes mellitus. *J neurol sci*. 2010;15;293(1-2):1-5.
18. [Sahin O](#), [Yildiz S](#), [Yildiz N](#). Cutaneous silent period in fibromyalgia. *Neurol res*. 2011;33(4):339-43.
19. [Eckert NR](#), [Poston B](#), [Riley ZA](#). Differential processing of nociceptive input within upper limb muscles. *Plos One*. 2018;25;13(4):e0196129.

Tablo 1. Hasta ve kontrollerin kutanöz sessiz süre başlangıç süre ve bitiş latansları.

	Hasta			Kontrol			p
	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum	
KSP başlangıç latansı (ms)	98,7±11,55	74, 8	127, 3	94, 2 ± 8, 98	79,4	110,0	A:0,817* B:0,178** C:0,008***
KSP süre (ms)	57,19±11,66	32, 7	83	60,34 ± 10,99	47,9	87,6	A:0,999 B:0,998 C:0,059
KSP bitiş latansı (ms)	156,1±13, 77	120	188, 1	154,6±9,63	136,3	171,7	A:0,954 B:0,260 C:0,997

*A :sural duysal yanıt amplitüdü,tibial sinir F yanıtı,H refleksi ve tibial sinir motor ileti hızı değerlendirildiğinde bu parametrelerin 1'inde patoloji saptanan grup **B:2'sinde patoloji saptanan grup ***C:3 ya da 4'ünde patoloji saptanan grup

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun Hrefleks minimal tibial F latansları sural sinir duysal yanıt amplitüdüleri ve tibial motor yanıt ileti hızı ortalamaları standart deviasyonlar, minimum ve maksimum değerler.

	Hasta			Kontrol			P
	Ortalama ± SD	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SD	Minimum	Maksimum	
H Refleks Latansı (ms)	31,6±3,3	23,3	37,9	28,5±1,65	25,45	30,8	A:0,609* B:0,002** C:0,000***
Tibial Minimum F Latansı (ms)	51,2±5,8	34,65	64,8	45,8±2,65	42,0	51,75	A:0,754 B:0,008 C:0,000
Sural Amplitüd (µV)	13,8±7,1	2,9	35,0	22,7±7,03	13,1	38,5	A:0,052 B:0,017 C:0,000
Tibial Sinir İleti Hızı (m/sn)	42,96±4,8	33	54,5	46,87±2,7	43	53,0	A:1,000 B:0,008 C:0,000

A :sural duysal yanıt amplitüdü,tibial sinir F yanıtı,H refleksi ve tibial sinir motor ileti hızı değerlendirildiğinde bu parametrelerin 1'inde patoloji saptanan grup **B:2'sinde patoloji saptanan grup ***C:3 ya da 4'ünde patoloji saptanan grup

Sağlık Hizmetleri Akreditasyonu: Faydası, Önemi ve Etkisi Nedir?

Keziban AVCI¹, Figen ÇİZMECİ ŞENEL²

Öz

Bu çalışma, akreditasyonun yararı, önemi ve etkisinin sağlık hizmeti sunan bir kuruluşta hasta bakım kalitesini nasıl iyileştireceğini ve Türkiye’de sağlık hizmetleri akreditasyona yönelik ne tür kazanımlar olduğunu değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışma sağlık hizmetleri akreditasyonunun yararı, değeri ve etkisi ile ilgili literatürün tematik bir incelemesini sunmaktadır. Aynı zamanda literatür araştırması bu konulara odaklanmıştır. Bu kapsamda 2003’ten 2018’e kadar İngilizce ve Türkçe dillerinde iyi bilinen veri tabanları (örn. EBSCOHOST, Science Direct, ERIC, Springer LINK, Scopus, Web of Science) araştırılmıştır. Kaliteli sağlık hizmeti sunmak isteyen kurum ve kuruluşlar, sunduğu hizmetin kalitesini ölçmek, çalışan, klinik ve kurum düzeyinde iyileştirmeler planlayıp uygulamak ve yeniden değerlendirme sürecini bir sistem dahilinde sürekli hale getirmek durumundadır. Sağlık hizmetlerinde güvenilir bir değerlendirmenin gerekliliği; sağlık profesyonellerine, uzmanlarına ve kurumlarına güvenin sağlanması ve sürdürülmesi açısından önemlidir. Yayınlanan kanıtlara göre akreditasyon, sağlık kuruluşlarını değerlendirmede kullanılan araçlardan birisidir ve akreditasyonda üçüncü bir taraf, standartlara uygun hizmet sunulduğunu yapılan denetimlerle doğrulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akreditasyon, denetim, akreditasyonun etkisi, akreditasyonun faydası, akreditasyonun önemi

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 11.02.2019

Kabul Tarihi: 13.03.2019

Online Yayın Tarihi: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.525436

Sorumlu Yazar

Keziban AVCI
TÜSKA - Türkiye Sağlık Hizmetleri
Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü
Mithatpaşa Cad. No: 3 Sıhhiye /
ANKARA
0 312 920 15 14
kezibanavci1@gmail.com

Health Services Accreditation: What is The Evidence That The Benefits, Value and Impact?

Keziban AVCI¹, Figen ÇİZMECİ ŞENEL²

Abstract

This study purposes to evaluate how the benefit, value and impact of accreditation can be optimize the quality of patient care in a health care organization and what kind of achievement for accreditation of health services in Turkey. This study provides a thematic review of the literature related to benefit, value and impact of health services accreditation. At the same time, the literature search focused on these issues. In this context, we searched well-known databases (i.e. EBSCOHOST, Science Direct, ERIC, Springer LINK, Scopus, Web of Science) from 2003 until 2018 for English and Turkish language. Institutions and organizations seeking to provide quality healthcare services should measure the quality of the service they present, plan and implement improvements in the order of employee, clinic and institutional level, and make the re-evaluation process continuous within a system. The necessity of a reliable audit in health services is important in terms of ensuring and maintaining confidence in health professionals, experts and institutions. According to published evidence, accreditation is one of the evaluating tools in health care organizations and in the accreditation, by a third party confirms that the service is in compliance with standards.

Keywords: Accreditation, audit, impact of accreditation, benefit of accreditation, value of accreditation

Article Info

Received: 11.02.2019

Accepted: 13.03.2019

Online Published: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.525436

Corresponding Author

Keziban AVCI
TÜSKA - Türkiye Sağlık Hizmetleri
Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü
Mithatpaşa Cad. No: 3 Sıhhiye /
ANKARA
0 312 920 15 14
kezibanavci1@gmail.com

¹Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü, Kalite Yönetimi ve İyileştirme Birimi & Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

²Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü, Ankara, TÜRKİYE

GİRİŞ

Türkiye’de sağlık hizmetlerinin etkili, verimli, hakkaniyetli bir şekilde sunulması ve finansmanı amacı ile 2003 yılından bu yana çeşitli reformlar uygulanmaktadır.¹ Böylece

sağlık sisteminde yeni bir yapılmaya gidilmiş ve artan hasta beklentilerini karşılamak için sağlık kurumlarında bir dizi dönüşüm hayata geçirilmiştir.² Bu kapsamda kuşkusuz Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP) içerisindeki

“Nitelikli ve Etkili Sağlık Hizmetleri için Kalite ve Akreditasyon” bileşeni önemli kazanmıştır. Kaliteli sağlık hizmeti sunmak isteyen kurum ve kuruluşlar, sunduğu hizmetin kalitesini ölçmek, çalışan, klinik ve kurum düzeyinde iyileştirmeler planlayıp uygulamak ve yeniden değerlendirme sürecini bir sistem dâhilinde sürekli hale getirmek durumundadır. Caldana ve Gabriel tarafından belirtildiği gibi sunulan sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesi ancak akreditasyon programları gibi amaca yönelik belirlenen kriterler, göstergeler ve standartların bağımsız değerlendiriciler aracılığıyla değerlendirilmesi ile yapılabilmektedir.³ Sağlık hizmetlerinde güvenilir bir değerlendirmenin gerekliliği; sağlık profesyonellerine, uzmanlarına ve kurumlarına güvenin sağlanması ve sürdürülmesi açısından önemlidir. Buna karşın hastaneler için etkili bir değerlendirme mekanizmasının ve/veya akreditasyonun olmaması sağlık bakım maliyetlerini artırmanın yanı sıra toplum sağlığını da tehlikeye atmaktadır.⁴

Akreditasyonda üçüncü bir taraf, standartlara uygun hizmet sunulduğunu yapılan denetimlerle doğrulamaktadır.⁵⁻⁷ Bu kapsamda, sağlık hizmeti sunumunda standartlara uygunluğu değerlendirecek bir dış değerlendirme sisteminin gerekliliğinden hareketle 26 Kasım 2014 tarihli Resmi Gazetede, 6569 sayılı Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) Kurulması ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair

Kanun yayımlanmıştır. Söz konusu Kanun’daki ifade ile “Sağlık hizmet sunumu, sağlık bilimi ve teknolojileri alanlarında bilgi üreterek, ülkemize ve insanlığa hizmet etmeyi” amaçlayan TÜSEB’in görevleri arasında “sağlık hizmetlerinde akreditasyon faaliyetlerini yürütmek” de yer almıştır. Bu amaçla TÜSEB bünyesinde Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü (TÜSKA) kurulmuş ve ‘Sağlık hizmetlerinde kalite ve akreditasyon kurallarının belirlenmesinde bakanlığa bilimsel katkı sağlamak ve ulusal ve uluslararası düzeyde sağlık kuruluşlarını akredite etmek’ ile görevlendirilmiştir.⁸

TÜSEB’in kuruluşuna ilişkin bu gelişmeler yaşanırken 6569 sayılı Kanunun yayımlanmasından bir gün evvel, 25 Kasım 2014’te Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı (Organization for Economic Cooperation and Development-OECD) tarafından “Sağlık Bakım Kalitesinin Değerlendirmesi: Türkiye, Yükselen Standartlar” başlıklı bir rapor yayımlanmıştır. Bu raporda Türkiye’de SDP sonrası elde edilen kazanımlardan övgü ile bahsedilmiş, ancak aynı zamanda;

➤ Kamu hastanelerinde bakım kalitesini izlemek için giderek artan sayıda verinin oluşmasına rağmen, anne-çocuk sağlığı, bulaşıcı olmayan hastalıklar ve ruh sağlığı alanları öncelikli olmak üzere daha büyük bir kalite gösterge setinin toplanması ve raporlanması için geliştirmelerin gerekli olduğu,

➤ Bakanlıkça kalite değerlendirmesinin yapıldığı, ancak bu değerlendirmelerde çoğunlukla hastanenin yapısal ve kurumsal bileşenlerine odaklanıldığı,

➤ Kalite göstergelerine ilişkin sağlık profesyonellerine yerel ve hastane düzeyinde geri bildiriminin sağlanması, öz-değerlendirmelere ve sürekli kalite iyileştirmeye imkân sağlanmasının önem taşıdığı,

➤ Bazı OECD ülkelerinden (Avustralya, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Fransa ve İngiltere) edinilen tecrübenin kalite iyileştirme için, devletin kalite denetimleri yanında, üçüncü taraf akreditasyonunun oluşturulması ve kamu ve özel sektörde minimum standartların belirlenmesi gibi anahtar rol üstlenmesi gerekliliği de özellikle vurgulanmıştır.⁹

Bu çalışmada, akreditasyonun sağlık hizmeti sunan bir kuruluştaki hasta bakım kalitesini nasıl iyileştireceği, yararı, önemi, etkisi ve Türkiye’de sağlık hizmetleri akreditasyona yönelik ne tür kazanımlar olduğunu değerlendirilmek amaçlanmıştır.

Akreditasyona ilişkin kavramsal çerçeve

Sağlık kurum ve kuruluşlarının stratejik hedeflerine ulaşma düzeyi hakkında bilgi sağlamak amacıyla, ulusal ve uluslararası düzeyde en sık kullanılan dış değerlendirme araçlarından biri haline gelen akreditasyon, sağlık hizmetlerinde 1910 yılından itibaren tartışılan bir konudur. Akreditasyona ilişkin farklı kişi ve kuruluşlar tarafından yapılan pek çok tanımlama bulunmaktadır. Yapılan

tanımlamalarda sıklıkla; standartların belirlenmesi, bağımsız ve eğitimli dış denetçiler, gönüllülük, sınırlı bir süre, kar amacı gütmeyen kuruluş kavramları vurgulanmaktadır.¹⁰⁻¹² Bu doğrultuda sağlık hizmetleri akreditasyonunu; genellikle gönüllü sağlık kuruluşlarının yapı ve süreçlerinin, önceden oluşturulmuş ve kamuoyu ile paylaşılan performans standartlarına uygunluğunun, bu amaçla eğitilmiş bağımsız dış denetçiler tarafından multidisipliner bir ekip aracılığıyla denetlenmesi neticesinde tüzel bir kişilik tarafından onaylandığı resmi bir süreç olarak tanımlamak mümkündür. Bu tanımdaki akreditasyon standartları; kanıta dayalı talimatlar, kavramsal örgüt modelleri ve uzman uzlaşısına dayanmaktadır. Akreditasyon standartlarına uygunluk ise sağlık hizmetlerinin ne kadar iyi düzenlendiğinin bir göstergesi/yeterliliği olarak görülmektedir.¹³ Bir başka ifade ile bir kurumda güvenlik ve kalite kültürünün oluşması ve hasta bakım süreçlerinde sürekli iyileştirmenin sağlanmasıdır. Böylece akreditasyon sağlık hizmetlerinde kalite yönetim sistemi kurulmasına giden bir yol sağlayacaktır.³

Uygulamada zaman zaman akreditasyon yerine kullanılan veya akreditasyon ile karıştırılan iki kavramın olduğunu görülmektedir. Bunlardan birincisi sertifika veya yetki belgesi, diğeri ise ruhsatlandırma ya da lisans kavramıdır. Buradaki sertifika veya yetki belgesi özellik arz eden birim ve alanlarda ilgili mevzuat ile düzenlenen hükümler neticesinde resmi

kurumlarca tanzim olunan belgeyi ifade ederken, ruhsat ya da lisans sağlık ve güvenliğe yönelik minimum riski sağlayacak bir çevre için asgari standartları içermektedir. Bir başka ifade ile hastalara hizmet vermesi için resmi otoritelerce verilen izindir. Ruhsat akreditasyonda bir ön koşul olmanın yanında gereksinimleri çoğunlukla fiziksel yapı, tıbbi cihaz, personel sayısı gibi “yapısal” ve “fiziksel” kapasiteye ilişkin asgari standartlarla ilgilidir. Buna karşın akreditasyonda sürekli iyileştirmeyi sağlamak için optimum ulaşılabilir kalite standartları aranmaktadır.¹⁴

Akreditasyon genellikle kurumsal öncelikleri destekleyen bir kalite iyileştirme aktivitesi olarak, kalite güvence aracıdır. Kaliteli hizmeti sağlayabilmek için akreditasyonda örgütsel inanç, eylem ve uyumu içeren üç temel aşama gereklidir. Bir kuruluş ve/veya çalışanlar, akreditasyonun gerekliliklerinin kuruluşun inançları, mevcut durumu ve hizmet sunumu modeli ile tutarlı olduğunu algıladığında uyum sağlanır. Örgütsel inanç, hem kavramsal hem de operasyonel bir başarı sağlanacağına ve aynı zamanda hem iç hem de dış kavramsal faktörleri etkileyeceği düşünüldüğünde sağlanmaktadır. Kalite iyileştirme eylemi, kuruluşların akreditasyon sürecinden kaynaklanan gözlemlere, geri bildirim veya öz değerlendirmelere yanıt olarak amaca yönelik bir eylemde bulunduğu zaman ortaya çıkmaktadır.¹⁵

Buraya kadar yapılan tanımlamalarda sağlık kurum ve kuruluşlarının akreditasyonu konusu ele alınmıştır ve çalışmanın devamı da bu kapsamla sınırlıdır. Ancak bunun haricinde sağlık profesyonellerinin akreditasyonu ya da yeterlilik standardı kavramı yer almaktadır. Bu kavram, bir hastaya hizmet vermek için, sağlık bakım profesyonellerinin niteliklerinin tanımlanması için bilgilerin değerlendirilmesi, doğrulanması ve elde edilmesi sürecini tanımlamaktadır. Burada amaç, sağlık çalışanlarının eğitim, öğretim ve gerçek tecrübelerinin incelenmesidir. Bu süreç, belli bir prosedür çerçevesinde, bir cerrahi işlemin kaç defa yapıldığı ve klinik sonuçlar gibi verileri kapsamaktadır ve hastaları, sağlık bakım sistemini ve sağlık profesyoneli korumak için bir ön süreçtir. Bu doğrultuda bazı sağlık kuruluşları, akreditasyon sürecini iki parçaya bölmektedir. Birincisi, sağlık kuruluşları ile sözleşme imzalayacak doktorlarla yapılacak sözleşmeleri, diğeri ise hususi hastalara müdahale edecek doktorların klinik uygunluğunu doğrulamaktır.¹⁶

Akreditasyonun sağlık hizmetlerine etkisi

Akreditasyon kalite yönetimi ve hasta güvenliği kültürünün teşvik eden bir araçtır ve sağlık hizmeti sunan kurumlarda böyle bir kültürün oluşturulması sağlık hizmet kalitesini artırmanın yanında akreditasyon programlarına ilişkin birçok problemin çözebileceğini de göstermiştir. Ancak bu durum, akreditasyon hakkında iyi bir bilgi birikimi ve personelin programa ilişkin

gerginliğini azaltmaya yönelik bir strateji olmadan gerçekleştirilemez.¹⁷

Akreditasyona ilişkin bilgi birikimini artırma ve sağlık hizmeti sunum sürecinde akreditasyon aracılığı ile elde edilen kazanımlara yönelik yapılan çalışmaların sayısı her geçen gün artarak devam etmektedir. Nitekim Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (2003) akreditasyonun sağlık hizmet kalitesinin artırılmasında faydalı bir araç olduğunu belirtmiş ve kurumlara/ülkelere bu araçtan yararlanmalarını tavsiye etmiştir. Söz konusu faydalar;

- Hastaneleri sağlık hizmetleri ağının aktif bir bileşeni olarak sisteme dahil etmek,
- Akreditasyon sürecini kullanarak hastane yapı ve süreçlerinde hasta bakım kalitesini artıracak değişiklikler yapmak,
- Politika yapıcıların, yöneticilerin, klinisyenlerin ve halkın kararlarını yönlendirmek için kullanabileceği sağlık bakım kalitesiyle ilgili veriler sağlamak,
- Hastaneleri hükümet, meslek örgütleri, hasta grupları ve toplum gibi taraflara karşı sorumlu hale getirmek ve davranışlarını hastaların ve diğer paydaşların çıkarlarını korumak yönünde düzenlemelerini sağlamak olarak özetlenebilir.¹⁸

DSÖ Sürdürülebilir Kalkınma için Küresel Hedefleri belirlerken; “Sağlıklı yaşamların güvence altına alınması ve her yaşta esenliğin desteklenmesi” başlıklı hedefte; güvenli, etkili, kaliteli ve uygun fiyatlı temel sağlık hizmetlerine, ilaçlara ve aşılarla erişimi kapsayan evrensel bir sağlık güvencesi sisteminin 2030

yılına kadar oluşturulmasını üye devletlerden talep etmektedir. Bu doğrultuda evrensel bir sağlık kapsamının sağlanması, hükümetler, üçüncü taraf ödeyiciler (kamu veya özel sağlık güvencesi sağlayan kurum/kuruluşları içerir), hizmet sunucular ve kullanıcılar arasında etkili bir uyum gerektirmektedir. Akreditasyon, evrensel bir sağlık güvence sisteminin sağlanması için yol gösterme konusunda yardımcı olma potansiyeline sahiptir ve yüksek kalitede hasta bakımının sağlanmasını kolaylaştıran bir çerçeve sunmaktadır.¹⁹

Akreditasyonun etkilerine yönelik çalışmalara ilişkin örnekler

Chen ve ark. 1994-1996 yılları arası ABD’de ulusal düzeyde yapılan bir çalışma olan İşbirlikçi Kardiyovasküler Proje (Cooperative Cardiovascular Project) kayıtlarından seçilen 134.579 hasta verisini miyokart enfarktüsü sonrası hayatta kalma durumu açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada; klinik özellikler, uygulanan tedavi ve yaşam durumu açısından akredite olan ve olmayan hastaneler arasında farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Sonuçta akredite olmayan hastanelerin daha düşük kalite düzeyi sergilediklerini tespit etmişlerdir. Ayrıca akredite hastanelerin kalite düzeyleri arasında da kayda değer değişkenlikler saptamışlardır.²⁰

Greenfield ve Braithwaite tarafından akreditasyon ve akreditasyon süreçleri ile ilgili yayımlanmış araştırmaları belirlemek ve analiz etmek amacı ile yapılan bir çalışmada, 3000 özet incelenmiştir. Bu çalışmada mesleklerin

akreditasyona yönelik tutumları, değişimin teşvik edilmesi, örgütsel etki, mali etki, kalite ölçümleri, toplumu bilgilendirme, mesleki gelişimi içeren 10 kategori kapsamında belirlenen 66 çalışma araştırma kapsamına alınmıştır. Sonuçta akreditasyonun değişimi teşvik etmek ve mesleki gelişim açısından olumlu sonuçları ifade edilmiştir. Bu kapsamda akreditasyona hazırlık ve sürdürme faaliyetlerinin sağlık kurumlarında değişimi teşvik ettiği belirtilmiştir. Ayrıca akredite bir eğitim programına katılan sağlık profesyonellerinin, akredite edilmemiş programlardan eğitim alan meslektaşlarına göre sınav geçirme olasılığının daha yüksek olması nedeni ile mesleki gelişimi olumlu etkilediği vurgulanmıştır.¹⁰

El-Jardali ve ark. Lübnanlı hemşirelerin hastane akreditasyonunun bakım kalitesine etkisine yönelik algılarını belirlemek amacı ile 59 hastaneden 1048 hemşireye 5'li likert tarzda hazırlanan soruları yönelttikleri bir çalışma yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda; hemşirelerin akreditasyonu, kaliteyi iyileştirmede iyi bir araç olarak gördükleri, hasta sonuç göstergelerinin sürekli olarak değerlendirilmesinin bu anlamda gerekli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kalite yönetiminin etkisi orta ölçekli hastanelerde, personelin katılımı ise küçük ölçekli hastanelerde en yüksek etkili alt grup olarak belirlenmiştir.²¹

Devkaran ve O'Farrell tarafından klinik dokümantasyona uyuma hastane

akreditasyonunun etkisi belirlemek amacı ile yapılan çalışmada; 23 akreditasyona uygunluk önlemi 48 aylık (pre;1, post;3 yıl) periyotta 12.000 hasta kaydı için yapılan 276. 000 gözlem açısından incelenmiştir. Sonuçta akreditasyon denetiminin klinik dokümantasyona uyumu artırdığı bulunmuştur.²²

Greenfield ve ark. sağlık hizmeti akreditasyonunun insan kaynakları yönetimine etkisini belirlemek amacı ile yaptıkları çalışmada; 2007-11 yılları arasında Avustralya Sağlık Standartları Değerlendirme ve Kalite İyileştirme Programı'na katılan sağlık kuruluşlarının klinik performans ölçümleri ve denetçi raporları insan kaynakları yönetimi açısından incelenmiştir. Sonuçta akreditasyona katılım sağlayan örgütlerin iç ve dış performans değerlendirmeleri, karşılıklı öğrenme aktiviteleri ve geri bildirim mekanizmaları ile insan kaynakları yönetimini iyileştirdikleri bulunmuştur.²³

Lee tarafından Güney Kore'de hastane akreditasyonu sonrası güvenlik kültürü ve ilaç hatası raporlama davranışını belirlemeye yönelik yapılan çalışmada hemşirelerin güvenlik iklimi algıları ve ilaç hata raporlamasına yönelik tutumları akreditasyondan sonra önemli ölçüde iyileşmiştir. Ayrıca, hemşirelerin güvenlik ortamı algısı ile ilaç hata raporlamasına yönelik tutumları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş, akreditasyon sonrası bu korelasyon güçlenmiştir.²⁴

Bogh ve ark. Danimarka kamu hastanelerinde uygulanan zorunlu akreditasyon programının hasta bakımına etkisini değerlendirmek amacıyla peri akreditasyon sürecindeki hastanelerde bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada inme, kalp yetmezliği, ülser, diyabet, göğüs ve akciğer kanseri bakımı alan hastalar ileriye yönelik olarak değerlendirilmiş ve hastane akreditasyonunun hasta bakımında iyileşme sağladığı tespit edilmiştir.²⁵

Aboshaiqah ve ark. üçüncü basamak akredite olan ve olmayan kamu hastanelerinde hasta değerlendirmelerine göre bakım kalitesini değerlendirdikleri çalışmada akredite hastanelerdeki hastaların, yapı, sonuç ve genel bakım kalitesini akredite olmayan hastanelerdekilerden daha yüksek algıladıklarını bulmuşlardır.²⁶

Al-Sughayir psikiyatri hastalarında yatış süresine akreditasyonun etkisini belirlemek amacı ile Riyad'ta bir eğitim hastanesinin iki psikiyatri servisinde akreditasyon öncesi ve sonrası 12 aylık dönemdeki hasta kayıtları demografik özellikler, tanı, değerlendirme ve ortalama kalış gün süresi verileri açısından karşılaştırmıştır. Sonuç olarak akreditasyondan sonra ortalama kalış süresi (35.3 ± 18.5 gün) akreditasyon öncesinden (41.1 ± 29.5 gün) daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmiştir.²⁷

Shaikh tarafından Hindistan'da Ulusal Hastane ve Hizmet Sunucu Akreditasyonunun, ambulans hizmetlerini kullanan hasta ve ailesinin

memnuniyetine etkisini incelemek amacı ile bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada; ambulans hizmetlerinin; güvenli, zamanında, etkili, verimli, adil ve hasta merkezli sunulup sunulmadığını test etmek amacı ile hazırlanan anketler akreditasyondan iki ay önce ve sonra ambulans hizmetlerini kullanan hasta ailelerine uygulanmıştır. Ayrıca ikincil veri olarak web portalları kullanılmıştır. Sonuçta akreditasyondan önceki memnuniyet puanı ortalamasının ($M = 43.93$, $SD = 18.99$), sonraki ($M=55.44$, $SD = 11.99$) puandan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$).²⁸

Tahran'da Sosyal Güvenlik Kurumuna bağlı hastanelerde akreditasyon sistemi kurulmasını etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada akreditasyonun faydalarının en üst seviyeye çıkarılabilmesi için çalışanlara uygulanan akreditasyon modeli ve standartlara yönelik özel eğitim verilmesinin gerektiği belirtilmiştir.⁴

Salim ve Rahman tarafından Dubai Hastanesi'nde Joint Commission International akreditasyonunun Enfeksiyon Kontrolüne etkisini değerlendirmek amacı ile yapılan çalışmada, akreditasyonun iyileştirme aktivitelerinin uygulanması ve izlenmesi için bir katalizör görevi gördüğünü fakat aynı zamanda bazı zorlukları da beraberinde getirdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada akreditasyonun enfeksiyon kontrolüne yönelik etkisi için daha kapsamlı araştırmaların gerekli olduğu belirtilmiştir.²⁹

Park ve ark. tarafından Kore'deki sağlık çalışanlarının hastane akreditasyonuna ilişkin algılarını ve hastane akreditasyonunun sağlık hizmetleri kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacı ile yapılan bir çalışmada, akreditasyonunun “hasta güvenliği ve sağlık hizmeti kalitesi”, “liderlik” ve “örgüt kültürü” üzerinde olumlu bir etki yarattığını bulunmuştur. Aynı zamanda çalışanların sağlık hizmeti akreditasyon sisteminin amacı, hedefi ve ihtiyacına yönelik iyi bir anlayışa sahip olduğu, ancak akreditasyon standartlarında sınırlamaların bulunduğu belirtilmiştir.³⁰

Türkiye’de sağlık hizmetlerinin akreditasyonu için elde edilen kazanımlar

Türkiye’de sağlık hizmet kalitesinin artırılmasına yönelik çabalar ilk olarak 1990’lı yıllarda başlamıştır. Bu kapsamda Sağlık Bakanlığı tarafından 1993 yılında yayımlanan “Ulusal Sağlık Politikası 2001: Üçüncü Bin Yıla Hazırlanıyoruz” adlı çalışmada, hastane kalitesine vurgu yapılmış ve “2000 yılında uygun maliyette ve kalitede hizmet sunan, otonom, temel sağlık hizmetlerine entegre bir ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmeti sistemi kurulması” hedeflenmiştir.³¹ Ayrıca sağlık hizmet kalitesinin artırılması ihtiyacı, 1996-2000 yıllarını kapsayan Yedinci Beş Yıllık Kalkınma Planında somut bir biçimde ifade edilmiş ve takip eden kalkınma planlarında da yer almayı sürdürmüştür. Buna paralel 1.Özal Hükümetinden başlayarak günümüze kadarki hükümetlerin Hükümet Programlarında da,

genel olarak kalite ve sağlıkta kaliteye vurgu yapıldığı görülmektedir.

2000’li yıllara gelindiğinde Sağlık Bakanlığı hastanelerdeki kalite standart ve politikalarını belirlemek üzere merkez teşkilatı bünyesinde kalite yönetim dairesini kurmuş, toplam kalite yönetimini tanıtmak üzere bazı hastane yöneticilerine hizmet içi eğitim programları düzenlemeye başlamıştır. Ayrıca bu yıllarda Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (International Organization for Standardization: ISO) 9001:2000 Kalite Yönetim Sistemi Uygulama Kılavuzu hazırlayarak kullanıma sunmuş ve Joint Comission International’ın (JCI) rehberi Türkçeye çevrilerek illere dağıtılmıştır.

2005 yılında kamu hastanelerinde başlatılan Hizmet Kalite Standartlarına ilişkin merkezi değerlendirmeler, 2008 yılında kamu, özel ve üniversite hastanelerini kapsayacak şekilde genişletilmiştir. 2009 yılında çapraz değerlendirmelerle yaygınlık ve süreklilik kazandırılmış, 2010 yılından itibaren de tüm illerde merkezi değerlendirmeler yapılmıştır.³²

Bu gelişmeler doğrultusunda kalite çalışmalarının uluslararası bir kimliğe kavuşması amacıyla, Sağlıkta Akreditasyon Sisteminin oluşturulmasına yönelik ilk girişim 2012 yılı Mayıs ayında, Uluslararası Sağlıkta Kalite Topluluğu (International Society for Quality in Healthcare – ISQua) ile yapılan görüşmelerdir. Bu görüşmeler sonucu Sağlıkta Kalite Standartları yapısal değişikliklerle revize

edilerek Sağlıkta Akreditasyon Standartları (SAS)-Hastane Seti oluşturulmuş ve ISQua tarafından akredite edilmiştir.³³ 2015 yılında sağlık hizmetleri alanında akreditasyon faaliyetlerini yürütmek üzere TÜSKA kurulmuştur. Bu gelişmelere paralel SAS gibi akreditasyon denetçi eğitim programı da ISQua tarafından akredite edilmiştir.³⁴ Bu durum TÜSKA akreditasyon programının uluslararası kabul gören ilke ve değerler taşıdığına bir kanıttır. Aynı zamanda, tüm akreditasyon programlarında ortak olan süreçler ve eğitim modüllerinin³⁵ TÜSKA akreditasyon programında da yer aldığına bir göstergesidir. TÜSKA 24 Şubat 2017 tarihinde gerçekleştirdiği açılış ve bilgilendirme toplantısı ile Hastane Akreditasyon Programını kamuoyuna ilan etmiştir ve hastane akreditasyonu belgelendirme süreci başlamıştır. Bu kapsamda 8 Mart 2018 tarihinde ilk akreditasyonunu gerçekleştirmiştir. 2019 Ocak ayı itibari ile TÜSKA'dan akredite olan bir kamu ve üç özel hastane olmak üzere dört sağlık kuruluşu bulunmaktadır.³⁶ Türkiye'de özellikle özel sağlık kuruluşlarının akreditasyona ilgisinin üst düzeyde olduğunu söylemek mümkündür. Bu kapsamda JCI'ın 1999'daki ilk hastane akreditasyonunun ardından, 2002 yılında gerçekleştirdiği ikinci hastane akreditasyonu Türkiye'dedir. 2018 yılı Temmuz ayı itibariyle JCI dünyanın farklı ülkelerinden 1051 sağlık kuruluşunu akredite etmiştir. Türkiye'de 33 hastane JCI'dan akredite

edilmiştir (13 akademik tıp merkezi ve klinik laboratuvar olmak üzere toplam 46 sağlık kuruluşu). Bu kapsamda Türkiye, ABD'den sonra en çok JCI akreditasyonunu kullanan ülkeler arasındadır.³⁷

Hastane akreditasyonunda en güçlü motivasyon hükümetler ve sigorta kurumları tarafından uygulanan ek finansmandır.³⁸⁻³⁹ Ayrıca akreditasyon programlarının istikrarı için finansman kuruluşlarının akredite kuruluşlarla yaptıkları özel sözleşmeler (örneğin ABD'de Medicare) önemlidir.^{38,40} Bu kapsamda 2 Haziran 2015 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan 2015/8 sayılı Döviz Kazandırıcı Hizmet Ticaretinin Desteklenmesi Hakkında Karar ile 2015/9 sayılı Döviz Kazandırıcı Hizmet Sektörleri Markalaşma Destekleri Hakkında Karar ile Sağlıkta Akreditasyon Standartları (SAS) Belgesine Ekonomi Bakanlığı tarafından desteklenen belgeler içerisinde yer verilmiştir. Buna göre kalite belgelerinde belge giderlerinin %50'si (belge başına en fazla 50 bin ABD\$ olacak şekilde) finanse edilmektedir.⁴¹⁻⁴² Bu kapsamda söz konusu teşvikten faydalanmak isteyen kuruluşun, akreditasyon belgesini aldıktan sonra başvuru formu, belge faturası ve dekontu ile İstanbul Maden ve Metaller İhracatçı Birlikleri'ne başvurması durumunda gerekli ödemeler yapılmaktadır.⁴³

SONUÇ

Bir sağlık kurumu için akreditasyon, kurumda kalite yönetim sisteminin varlığını ve işlerliğini göstermektedir. Aynı zamanda, profesyonel standartlara uyulduğuna dair de güçlü bir kanıttır.^{7,44} Kurumlar açısından standartlara bağlılık kaliteyi artırır.¹³ Akreditasyonda üçüncü bir taraf, standartlara uygun hizmet sunulduğunu yapılan denetimlerle doğrulamaktadır.⁶⁻⁷ Aynı zamanda standartlara uygunluk güçlü bir kalite güvencesi, akreditasyon da kalite güvencesi aracıdır.⁴⁵

Küresel düzeyde akreditasyon programlarının büyümesi, profesyonellerin ve paydaşların desteğinin yetersizliği, gerçekçi olmayan beklentiler ve sınırlı mali teşvikler gibi bazı temel zorluklar nedeni ile yavaş ve dengesiz olmuştur. Bu doğrultuda sağlık hizmetlerinin sürdürülebilir ve tutarlı bir şekilde sunulmasını ve akreditasyonun faydalarının gerçekleşmesini sağlamak için aksiyon alınması önemlidir.¹⁹

KAYNAKLAR

1. Akdağ R. Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı Değerlendirme Raporu (2003-2011),2012. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/SDPturk.pdf>. Accessed February 02,2018.
2. Atun R, Aydın S, Chakraborty S, et al. Universal Health Coverage in Turkey: Enhancement of Equity. *Lancet*. 2013;382(6): 65-99.
3. Caldana G, Gabriel CS. Evaluation of the hospital accreditation program: face and content validation. *Rev Bras Enferm*. 2017;70(1):41-47. Doi: 10.1590/0034-7167-2016-0184.
4. Ebrahi Z, Nasiripour A A, Raeissi P. The impact of structure, process and output on the establishment of an accreditation system in social security hospitals in Tehran. *International Journal of Health Studies*. 2017;3(3):5-8.
5. Flodgren G, Pomey M P, Taber S A, Eccles M P. Effectiveness of external inspection of compliance with standards in improving healthcare organisation behaviour, healthcare professional behaviour or patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9(11):1-47. Doi:10.1002/14651858.CD008992.pub2
6. Greenfield D, Hogden A, Hinchcliff R, et al. The impact of national accreditation reform on survey reliability: A 2-year investigation of survey coordinators' perspectives. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2016;22(5):662-667.
7. Melo S. The Impact of accreditation on healthcare quality improvement: a qualitative case study. *Journal of Health Organization and Management*. 2016;30(8):1242-1258.
8. Resmi Gazete. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Kurulması ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun.

- <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.56569.pdf>. Accessed January 19,2019.
9. OECD. OECD Reviews of Health Care Quality: Turkey 2014: Raising Standards, OECD Publishing. Doi: 10.1787/9789264202054-en. Accessed January 19,2019.
10. Greenfield D, Braithwaite J. Health sector accreditation research: a systematic review. *Int J Qual Health Care*. 2008;20(3):172-183. Doi:10.1093/intqhc/mzn005.
11. Shaw CD. ISQua Toolkit for accreditation programs.https://www.acep.org/uploadedFiles/ACEP/About_Us/Leadership/Committees/categorization_tf/ISQuaAccreditationToolkit.pdf. Accessed January 19,2019.
12. Rooney A L, Van Ostenberg P R. Licensure, Accreditation, and Certification: Approaches to Health Services Quality. Bethesda, Quality Assurance Project. <https://www.usaidassist.org/sites/assist/files/accredmon.pdf>. Accessed January 19,2019.
13. Kilsdonk M, Siesling S, Otter R, Harten W. Evaluating the impact of accreditation and external peer review. *International Journal of Health Care Quality Assurance*. 2015;28(8):757-777.
14. Boulet J, Van Zanten M. Ensuring high-quality patient care: the role of accreditation, licensure, specialty certification and revalidation in medicine. *Medical Education*. 2014;48(1):75-86.
15. Desveaux L, Mitchell J I, Shaw J, et al. Understanding the impact of accreditation on quality in healthcare: A grounded theory approach, *International Journal for Quality in Health Care*. 2017;29(7):941-947.
16. Pelberg A L. Utilization Measurement. In P. Varkey (Ed.), *Medical Quality Management Theory and Practice*. USA: Jones and Barlett Publishers. 2010:145-166.
17. Nekoei-Moghadam M, Amiresmaili M, Iranemansh M, Iranmanesh M. Hospital accreditation in Iran: A qualitative case study of Kerman hospitals. *Int J Health Plann Mgmt*. 2018;33(2):426-433. Doi: 10.1002/hpm.2480.
18. World Health Organization Regional Office for Eastern Mediterranean. Technical Discussions: Accreditation Of Hospitals And Medical Education Institutions– Challenges And Future Directions. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16608e/s16608e.pdf>. Accessed January 19,2019.
19. Nicklin W, Fortune T, Van Ostenberg P, O'Connor E, McCauley N. Leveraging the full value and impact of accreditation, *International Journal for Quality in Health Care*. 2017;29(2):310-312.
20. Chen J, Rathore SS, Radford M J, et al. JCAHO Accreditation and quality of care for acute myocardial infarction. *Health*

- Affairs. 2003;22(2):243-254. Doi: 10.1377/hlthaff.22.2.243.
21. El-Jardali F, Jamal D, Dimassi H, et al. The impact of hospital accreditation on quality of care: perception of Lebanese nurses. *International Journal for Quality in Health Care*. 2008;20(5):363-371.
22. Devkaran S, O'Farrell P N. The impact of hospital accreditation on clinical documentation compliance: a life cycle explanation using interrupted time series analysis. *BMJ Open*. 2014;4(8):1-9. Doi:10.1136/bmjopen-2014-005240.
23. Greenfield D, Kellner A, Townsend K, Wilkinson A, Lawrence S A. Health service accreditation reinforces a mindset of high-performance human resource management: lessons from an Australian study, *International Journal for Quality in Health Care*. 2014;26(4):372-377.
24. Lee E. Safety climate and attitude toward medication error reporting after hospital accreditation in South Korea. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(4):508-14. Doi: 10.1093/intqhc/mzw058. Epub 2016 Jun 9.
25. Bogh SB, Falstie-Jensen AM, Hollnagel E, et al. Improvement in quality of hospital care during accreditation: A nationwide stepped-wedge study. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(6):715-720.
26. Aboshaiqah AE, Alonazi WB, Patalagsa JG. Patients' assessment of quality of care in public tertiary hospitals with and without accreditation: comparative cross-sectional study. *Journal of Advanced Nursing*. 2016;72(11): 2750-2761.
27. Al-Sughayir M A. Effect of accreditation on length of stay in psychiatric inpatients: pre-post accreditation medical record comparison. *Int J Ment Health Syst*. 2016; 10(1):1-5. Doi: 10.1186/s13033-016-0090-6.
28. Shaikh ZM. The impact of hospital accreditation on the ambulance services satisfaction, *International Journal of Emerging Research in Management & Technology*. 2016;5(12):76-84.
29. Salim FM, Rahman M. The impact of Joint Commission International Healthcare Accreditation on Infection Control Performance: A study in Dubai Hospital, *Global Journal of Business & Social Science Review*. 2017;5(1):37-45.
30. Park I, Jung Y, Suk S. The perception of healthcare employees and the impact of healthcare accreditation on the quality of healthcare in Korea. *Journal of Hospital Administration*. 2017;6(6):20-27.
31. Ulusal Sağlık Politikası. Ulusal Sağlık Politikası 2001: Üçüncü Bin Yıla Hazırlanıyoruz. <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/ulusalsaglikpolitikasi.pdf>. Accessed January 19,2019.
32. Yıldız M S. Hastanelerde Kalite Yönetim Sistemlerinin Değerlendirilmesi: Kamu ve Özel Hastanelerde Bir Araştırma, Yayınlanmış Doktora Tezi, Gazi

- Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara. 2017.
33. General Directorate of Health Services Ministry of Health, Standards of Accreditation in Health Hospital Kit – v1.1/2015. Ankara: Pozitif Printing Press Ltd. Co. 2015.
34. General Directorate of Health Services Ministry of Health, Standards of Accreditation in Health Assessor Training Programme Guide – v1.0/2015. Ankara: Pozitif Printing Press Ltd. Co. 2015.
35. Valori R, Rogers , Johnston D, Ingham J. Developing a strategy for accreditation of clinical services, *Clinical Medicine*. 2013;13(6):538-42.
36. Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü, TÜSKA'dan Akredite Kuruluşlar. <http://tuseb.gov.tr/tuska/tuskadan-akredite-kuruluslar> Accessed January 19,2019.
37. Joint Comission International, JCI-Accredited Organizations, <https://www.jointcommissioninternational.org/about-jci/jci-accredited-organizations/?c=Turkey&pg=1>. Accessed January 19,2019.
38. Hinchcliff R, Greenfield D, Westbrook JI, et all. Stakeholder perspectives on implementing accreditation programs: a qualitative study of enabling factors. *BMC health services research*. 2013;13:1-9. Doi.org/10.1186/1472-6963-13-437.
39. Aryankhesal A, Sheldon TA, Mannion R. Impact of the Iranian hospital grading system on hospitals' adherence to audited standards: An examination of possible mechanisms, *Journal of Health Policy*. 2014;115(2):206-214. Doi: 10.1016/j.healthpol.2013.11.004.
40. Braithwaite J, Shaw CD, Moldovan M, et al. Comparison of health service accreditation programs in low-and middle-income countries with those in higher income countries: a cross-sectional study. *International Journal for Quality in Health Care*. 2012;24(6):568-77.
41. Resmi Gazete. Döviz Kazandırıcı Hizmet Sektörleri Markalaşma Destekleri Hakkında Para-Kredi ve Koordinasyon Kurulunun 26/5/2015 Tarihli ve 2015/9 Sayılı Kararı <http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/06/20150602.htm&main=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/06/20150602.htm>, Accessed January 19,2019.
42. Resmi Gazete. Döviz Kazandırıcı Hizmet Ticaretinin Desteklenmesi Hakkında Para-Kredi ve Koordinasyon Kurulunun 26/5/2015 Tarihli ve 2015/8 Sayılı Kararı <http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/06/20150602.htm&main=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/06/20150602.htm>. Accessed January 19,2019.

43. T.C. Ekonomi Bakanlığı.
https://www.ekonomi.gov.tr/portal/faces/home/hizmetTicareti/dovizKazan/dovizkazandiricigenelbilgi?_afLoop=22939776786544014&_afWindowMode=0&_afWindowId=1035ximh3j&_adf.ctrl-state=6drbxf26f_360#!%40%40%3F_afWindowId%3D1035ximh3j%26_afLoop%3D22939776786544014%26_afWindowMode%3D0%26_adf.ctrl-state%3D6drbxf26f_364. Accessed January 19,2019.
44. Shaw CD, Braithwaite J, Moldovan M, et al. Profiling Health-Care Accreditation Organizations: An International Survey. *International Journal for Quality in Health Care*. 2013;25(3):222-231.
45. Heuvel J, Niemeijer G C, Does R J. Measuring healthcare quality: The challenges. *International Journal of Health Care Quality Assurance*. 2013;26(3);269-278.

Graham Patch ile Yenidoğan Gastrik Perforasyonunun Başarılı Yönetimi: Yenidoğan Olguda Eski Bir Teknik

Burhan BEGER¹

Öz

Neonatal gastrik perforasyon acil cerrahi gerektiren oldukça nadir bir durumdur. Kötü prognoza ve yüksek mortaliteye sahiptir. Omental yama, erişkinlerde gastrik ve duodenal perforasyonlar için sıklıkla kullanılmaktadır. Graham Patch, yenidoğanın iatrojenik mide perforasyonlarında kullanılabilecek basit ve etkili bir yöntemdir. Bu olgu ile yenidoğan hastada iatrojenik gastrik perforasyonun tedavisi tanımlandı.

Anahtar Kelimeler: Omentoplasti, yenidoğan, mide perforasyonu

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:21.09.2018

Kabul Tarihi: 31.10.2018

Online Yayın Tarihi: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.462708

Sorumlu Yazar

Burhan BEGER

Van Yuzunciyil University

Campus Academician Hostels K2-

17/4 VAN/TURKEY

09 0505 641 83 10

burhanbeger@hotmail.com

Successful Management of Neonatal Gastric Perforation With Graham Patch: An Old Technique in A Newborn Subject

Burhan BEGER¹

Abstract

Neonatal gastric perforation is an extremely rare condition requiring urgent surgery. It has poor prognosis and high mortality. Omental patches were usually used for gastric and duodenal perforations in adults. Graham patch is a simple and effective method that can be used in newborn with iatrogenic stomach perforations. We described the management of a case of neonatal iatrogenic gastric perforation.

Keywords: Omentoplasty, newborn, gastric perforation

Article Info

Received: 21.09.2018

Accepted: 31.10.2018

Online Published: 30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.462708

Corresponding Author

Burhan BEGER

Van Yuzunciyil University

Campus Academician Hostels

K2-17/4 VAN/TURKEY

09 0505 641 83 10

burhanbeger@hotmail.com

¹ Van Yuzunciyil University, Pediatric Surgery Department, VAN/ TURKEY

INTRODUCTION

Neonatal gastric perforation (NGP) is an extremely rare condition requiring urgent surgery¹ NGP is about 7% of newborn gastrointestinal perforations.² It has poor prognosis and high mortality.^{1,2} Surgical treatment in perforations is based on debridement of necrotic edges and subsequently primary closure of layers.^{1,3} Omental patches were first described by

Cellen-Jones in 1929 and then by Graham in 1937.⁴

In this case, We described the management of a case of neonatal iatrogenic gastric perforation with Graham Patch. According to our knowledge, this is the first newborn treated with graham patch.

CASE

A 32-week, 1850-gram male patient was admitted to the intensive care unit for respiratory distress. Abdominal distension developed after the nasogastric tube placement for nutrition on the 3rd day of life. Pneumoperitoneum was detected on the radiograph. Because the case was unstable for surgery, peritoneal drainage was performed as initial treatment. On exploration, perforation was detected in the gastric antrum during surgical exploration ([Figure 1](#)). Due to intense inflammation, it was repaired with Graham patch ([Figure 2](#)). Oral feeds were started on the fifth postoperative day. At 6 month follow up baby is progressing well.

DISCUSSION

Newborn Gastric perforation was first described by Siebold in 1825.¹ The incidence is 1 in 5000 live births.⁵ Three mechanisms have been proposed to be traumatic, ischemic and spontaneous. Nasogastric tube placement is the most common cause of iatrogenic gastric perforation in neonates.¹ Spontaneous gastric perforation often occurs within the first week of life¹. Congenital muscle defects in the stomach wall are responsible for the etiology of spontaneous perforations.⁶

Radiologically massive pneumoperitoneum is detected in gastric perforation.

Progressive pneumoperitoneum associated with large-sized defects in this proximal gastrointestinal system causes cardiopulmonary failure.¹ Hypovolemic shock, sepsis have been shown to have poor prognosis abdominal distension that cause respiratory distress make the newborn unstable for surgery.⁷ Male gender, metabolic acidosis, prematurity, low birth weight have been shown to have poor prognosis.² Mortality is reported between 27% and 83%.⁵

Peritoneal drainage may be performed for a short period as initial therapy before surgical repair in newborns who are thought to be unable to tolerate surgery. When the patient is stabilized, formal surgery can be performed.^{1,5} Percutaneous drainage may reduce pulmonary and cardiac distress associated with peumoperitoneum before surgery.

Surgical treatment is debritement of edges with primary closure of perforation.^{1,3,6} However, diffuse necrosis and inflammation can sometimes requires partial or total gastrectomy.³

The omental patch (Graham patch) is an operative approach to the treatment of ulcer perforations and is described 70 years ago by Graham. A good vascularized omental pedicle is brought to the perforation area and the perforation area is closed with the omentum.⁸ Yıldız reported that the Graham

patch method used in children with peptic ulcer perforation was simple and reliable.⁴

As described in our case peritoneal drainage can be as an initial treatment method in unstable neonates for surgery. Graham patch is a simple and effective method that should be used in newborn iatrogenic stomach perforations.

REFERENCES

- 1- Kshirsagar AY, Vasisth GO, Ahire MD, Kanojiya RK, Sulhyan SR. Acute Spontaneous Gastric Perforation İn Neonates: A Report Of Three Cases. African Journal Of Paediatric Surgery. 2011;8(1):79-81.
- 2- Byun J, Kim HY, Noh SY, Kim SH, Jung SE, Lee SC, Park KW. Neonatal Gastric Perforation: A Single Center Experience. World Journal Of Gastrointestinal Surgery. 2014;6(8):151155.
- 3- Ghribi A, Krichene I, Fekih AH, Mekki M, Belghith M, Nouri A. Gastric Perforation İn The Newborn. La Tunisie Medicale. 2013;91(7):464-467.
- 4- Yildiz T, Ilce HT, Ceran C, Ilce Z. Simple Patch Closure For Perforated Peptic Ulcer İn Children Followed By Helicobacter Pylori Eradication. Pakistan Journal Of Medical Science. 2014;30(3):493-496.
- 5- Aydin M, Zenciroglu A, Hakan N, Erdogan D, Okumus N, Ipek MS. Gastric Perforation İn An Extremely Low Birth Weight Infant Recovered With Percutaneous Peritoneal Drainage. Turk J Pediatr. 2011;53(4):467-470.
- 6- Acer T, Karnak İ, Yalçın Ş, Şenocak ME. Why Gastric Perforation Occurs İn Patients With İsolated Esophageal Atresia: More Vulnerable Stomach? Turkish Journal Of Pediatrics. 2012;54(3):312-316.
- 7- Khan YA, Akhtar J. Pneumoscrotum: A Rare Presentation Of Gastric Perforation İn A Neonate. APSP Journal Of Case Reports. 2010;1(2):15.
- 8- Bingener J, Loomis EA, Gostout CJ, Zielinski MD, Buttar NS, Song LMWK, Rajan E. Feasibility Of NOTES Omental Plug Repair Of Perforated Peptic Ulcers: Results From A Clinical Pilot Trial. Surgical Endoscopy. 2013;27(6):2201-2208.

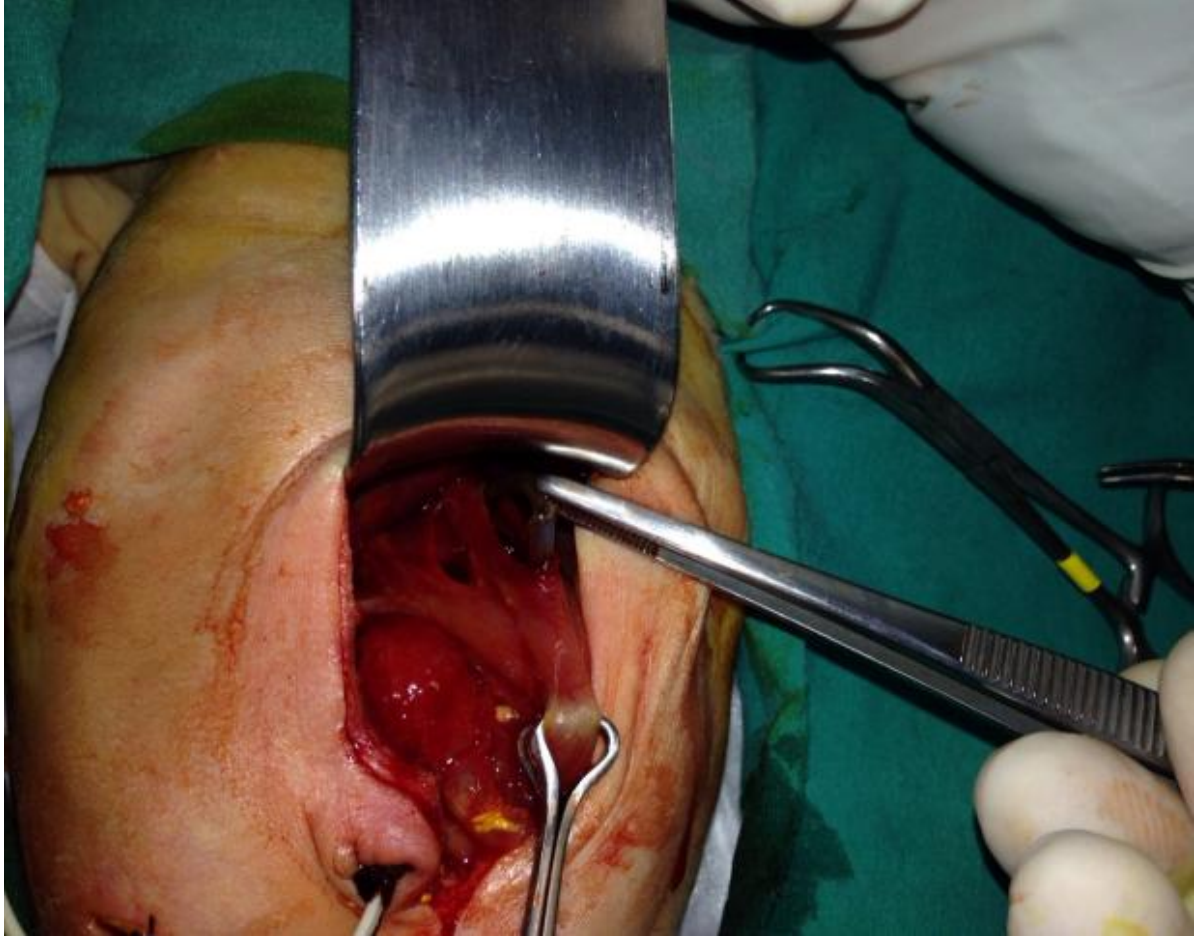


Figure 1. Gastric Perforation in the Antrum (Nasogastric Tube Seen).

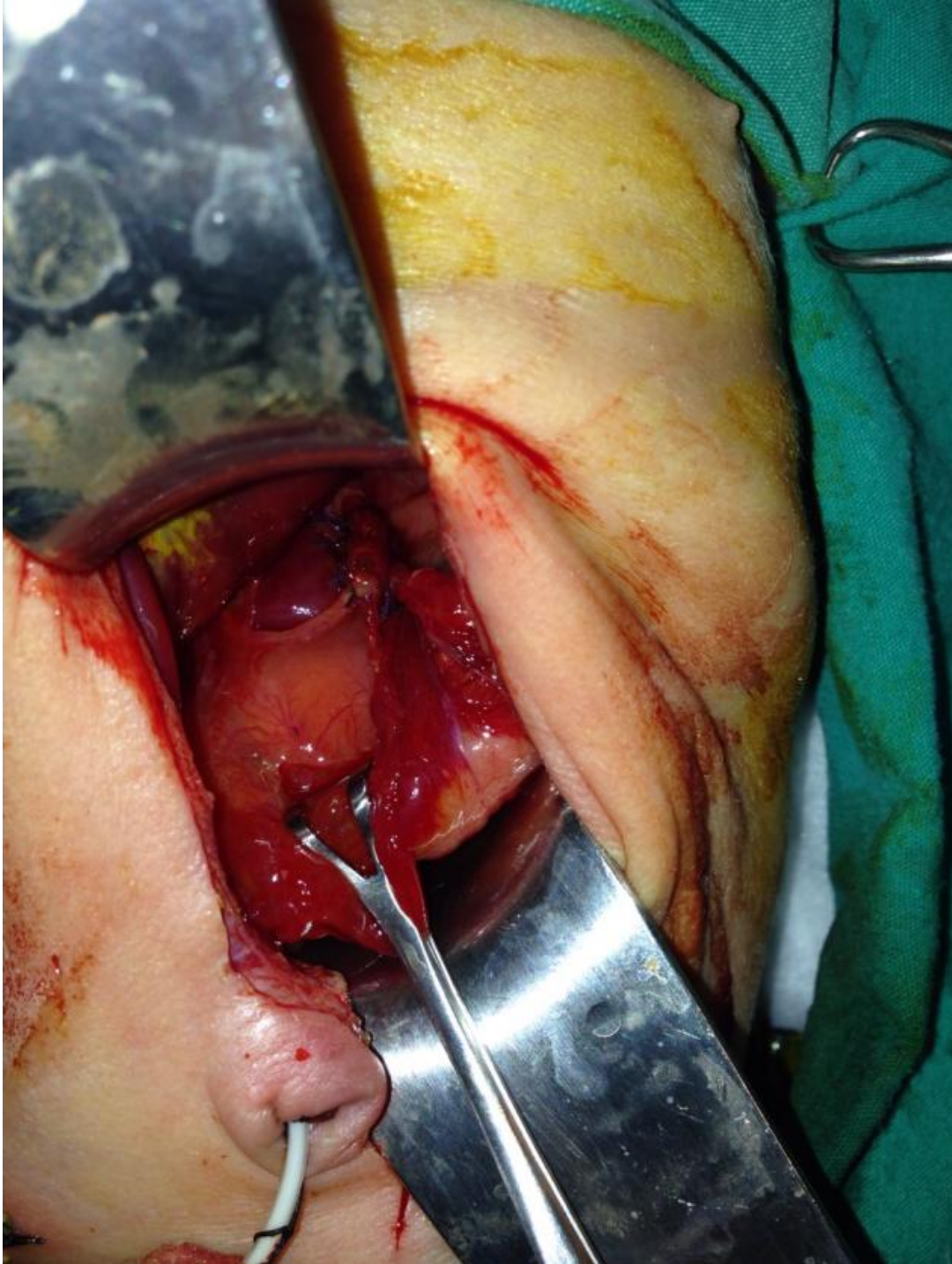


Figure 2. Post-repair appearance with Graham patch.