



ISSN: 2146-2631
eISSN: 2587-053X

KAFKAS TIP BİLİMLERİ DERGİSİ

Kafkas Journal of Medical Sciences

Kafkas J Med Sci

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

Endekslenme (Indexed in)

TÜBİTAK-ULAKBİM

Türkiye Atıf Dizini

Türk Medline

EBSCO

Google Scholar

DergiPark Akademik

DOAJ

Yönetim (Administration)

Prof. Dr. Hüsnü KAPU, İmtiyaz Sahibi / Rektör (*Owner / President*)

Dr. Öğr. Üyesi Pınar BAYRAM, Yazı İşleri Müdürü (*Publishing Manager*)

Editöryal Kurul (Editorial Board)

Editör (*Editor*)

Prof. Dr. Kemal SARICA

Editör Yardımcıları (*Associate Editors*)

Prof. Dr. Zeng GUOHUA

Dr. Öğr. Üyesi Pınar BAYRAM

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Bora UZUNER

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇELİK

Dr. Öğr. üyesi Cengiz BURAK

Dil Editörü (*English Editor*)

Doç. Dr. Hamit Serdar BAŞBUĞ

Dr. Öğr. Üyesi Serhat TUNÇ

Sekreteryası (*Secretary*)

Arş. Gör. Onur Naci KARAHANCI

İletişim (Correspondence)

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

Tel: 474 225 11 96

Fax: 474 225 11 93

E-mail: edit.tipdergi@gmail.com

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

Yayın Hizmetleri (Publication Service)

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

Baskı (*Printing*)

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

Baskı Tarihi (*Printing Date*): 5 Ağustos 2019

Danışma Kurulu (Advisory Board)

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

Hakem Listesi (Referees List)

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| Adnan ÖZÇETİN | Hüsamettin VATANSEV |
| Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLU | Işıl Işık ANDSOY |
| Basri ÇAKIROĞLU | İrfan ÇINAR |
| Cem ÖZİÇ | Leyla KÜÇÜK |
| Cihan Caner AKSOY | Muhammed YAYLA |
| Çağlar HELVACIOĞLU | Mustafa ÇELİK |
| Emin Ediz TÜTÜNCÜ | Ozan Mustafa GÜRSOY |
| Emre HURİ | Ragıp Gökhan ULUSOY |
| Engin ÇETİN | Süleyman KARAKOYUN |
| Fatih OĞHAN | Thierry SIBOMANA |
| Filiz ÖZYİĞİT | Ümit AYDOĞMUŞ |
| Hafize UZUN | Vedat BULUT |
| Halil İbrahim ERDOĞDU | Yasemin AKSOY |
| Hasan ÇILGIN | |

İçindekiler / Contents**ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE****Early Results of Early Intervention in Patients with Perilunate Dislocation and Fractured Dislocation60**

Perilunat Çıkığı ve Kırıklı Çıkığı Bulunan Hastalarda Erken Müdahalenin Erken Sonuçları

Yavuz Akalın, Gökhan Cansabuncu, Nazan Çevik, Alpaslan Öztürk

doi: 10.5505/kjms.2019.23230

Şizofrenik Bireylerde Semptom Şiddeti İle Plantar Duyu, Postüral Denge, Düşme Riski ve Yürüme Arasındaki İlişkinin İncelenmesi67

Investigation of the Relationship Between Plantar Sensation, Postural Balance, Falling Risk and Gait in Patients with Schizophrenia

Buket Büyükturan, Caner Karartı, Alperen Kılıç, Öznur Büyükturan

doi: 10.5505/kjms.2019.12144

Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis Associated with Hepatitis C.....74

Hepatit C'ye Bağlı Kronik Hepatit ve Karaciğer Sirozu Hastalarında Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Düzeyleri

Kenan Çadırcı, Havva Keskin, Nihat Okçu

doi: 10.5505/kjms.2019.33340

Kardiyak Sendrom X Hastalarında CYP2J2 Polimorfizminin Belirlenmesi79

Detection of CYP2J2 Polymorphism in Cardiac Syndrome X Patients

Melissa Tatlıdil Akal, Burak Önal, Deniz Özen, Bülent Demir, Ahmet Gökhan Akkan, Sibel Özyazgan

doi: 10.5505/kjms.2019.48264

Investigation of Relationship between Erythrocyte Sedimentation Rate and Erythrocyte Indices.....87

Eritrosit İndeksleri ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Ergin Taşkın, Seda Çelik, Duygu Mine Yavuz, Fatih Kara

doi: 10.5505/kjms.2019.67934

Kars Bölgesindeki İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Antibiyotik Dirençleri.....90

Epidemiology and Antibiotic Resistance of Urinary Tract Infection in the Kars Region

Mehmet Uslu, Murat Bağcıoğlu, Ümit Yener Tekdoğan, Ramazan Kocaaslan, Kürşat Çeçen

doi: 10.5505/kjms.2019.26937

Thoracic Trauma: Analysis of 440 Cases97

Toraks Travması: 440 Olgunun Değerlendirilmesi

Miklat Arif Haberal, Özlem Şengören Dikiş, Erkan Akar

doi: 10.5505/kjms.2019.02223

Protez Kalp Kapaklı Hastalarda Endotel Disfonksiyonunun Paravalvüler Kaçak Gelişimi Üzerine Olası Etkileri103

The Potential Role of Endothelial Dysfunction in Development of Paravalvular Leaks in Patients with Prosthetic Heart Valves

Macit Kalçık, Mahmut Yesin, Ahmet Güner, Mehmet Özkan

doi: 10.5505/kjms.2019.56873

Is Gestational Diabetes Mellitus Associated with the Metabolic Syndrome?110

Gestasyonel Diyabet, Metabolik Sendrom ile İlişkili midir?

Emel Arslan Yıldırım, Mehmet Bülbül, Kemal Özerkan, Osman Haldun Develioğlu

doi: 10.5505/kjms.2019.87528

The Effect of Training on Medication Adherence of Patients with Hypertension117

Hipertansiyon Hastalarının İlaç Tedavisine Uyumlarında Eğitimin Etkisi

Duygu Akça, Sevda Eliş Yıldız

doi: 10.5505/kjms.2019.48343

DERLEME / REVIEW**Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Pleiotropik Etkileri.....125**

Pleiotropic Effects of Calcium Channel Blockers

Şerife Canbolat, Kısmet Esra Nurullahoğlu Atalık

doi: 10.5505/kjms.2019.93763

OLGU SUNUMU / CASE REPORT**Pleomorphic Adenoma of the Cheek: Case Report of a Relatively Rare Localization132**

Yanak Pleomorfik Adenomu: Nadir Yerleşimli Bir Olgu Sunumu

İdris Çıldır

doi: 10.5505/kjms.2019.66934



Early Results of Early Intervention in Patients with Perilunate Dislocation and Fractured Dislocation

Perilunat Çıkığı ve Kırıklı Çıkığı Bulunan Hastalarda Erken Müdahalenin Erken Sonuçları

Yavuz Akalın, Gökhan Cansabuncu, Nazan Çevik, Alpaslan Öztürk

Department of Orthopedics and Traumatology, Sağlık Bilimleri University, Bursa Yüksek İhtisas Research and Training Hospital, Bursa, Turkey

ABSTRACT

Aim: Perilunate injuries are rare and often caused by high-energy trauma. Despite surgical treatment, there can still be a high incidence of functional dissatisfaction and post-traumatic arthritis. This study aimed to evaluate the functional and radiological results with early surgical intervention in patients with perilunate injuries.

Material and Method: This study included 12 patients who had early surgical treatment for perilunate dislocation and fracture. The patients were evaluated per the Herzberg classification. The Mayo wrist score and DASH score aided in the evaluation of functional results. Grip strength was measured using a Jamar Dynamometer. Radiological evaluations were performed by comparing the wrist radiographs.

Results: The mean age of the patients was 37±13.9 years (21–64 years). The mean follow-up period was 26.83±11.26 months (6–44 months). The Mayo wrist score was poor in 2 patients, satisfactory in 3, good in 5 and excellent in 2. The mean Mayo score was 73.7 (55–90), and the mean DASH score was 19.93±17.22 (5–68.3). Radiographic examination revealed post-traumatic arthritis in 3 patients and carpal collapse in 1 patient. The range of motion and grip strength of the wrist joint was statistically different than that of the contralateral extremity.

Conclusion: In the long-term follow-up, negative results of perilunate and lunate fractures and dislocations surgical treatment may be improved slightly. In our study and clinical experience, open surgery within the first 24 hours may minimize negative results.

Key words: perilunate; fractures; dislocation; wrist; injury; instability

ÖZET

Amaç: Perilunat yaralanmalar nadirdir ve yüksek enerjili travmalar ile oluşur. Cerrahi tedavi sonrası bile fonksiyonel memnuniyetsizlikler ve posttravmatik artrit görülme insidansı yüksektir. Bu çalışmamızdaki amacımız perilunat yaralanmalarının cerrahi tedavi sonrası fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: 2013-2016 süresince perilunat çıkık veya kırıklı çıkık nedeni ile cerrahi tedavi edilen 12 hasta çalışmaya alındı. Hastalar Herzberg sınıflamasında göre değerlendirildi. Fonksiyonel sonuçlar Mayo elbilek skalası ve DASH skoru ile değerlendirildi. Kavrama güçleri Jamar dinamometresi ile ölçüldü. Radyolojik değerlendirmeler ise mukayeseli çekilen elbilek grafileri yardımıyla yapıldı.

Bulgular: Ortalama takip süresi 26.83±11.26 (range, 6-44) ay idi. 12 hastanın 11'i erkek (%91.7) 1'i kadın (%8.3) hastadan oluşmakta olup yaş ortalaması 37±13.9 (range; 21-64) idi. Mayo elbilek skalasına göre 2 hasta kötü, 3 hasta yeterli, 5 hasta iyi ve 2 hasta mükemmel olarak değerlendirildi. Ortalama Mayo elbilek skoru 73.7 (range, 55-90), DASH skoru ise ortalama 19.93±17.22 (range, 5-68.3) olarak ölçüldü. Radyografilerde 3 hastada posttravmatik artrit, 1 hastada ise karpal kollaps saptandı. El bileği eklem hareket açıklığı ve kavrama gücü karşı ekstremiteye göre istatistiksel olarak farklıydı.

Sonuç: Perilunat ve lunat kırıkları ve çıkıkları cerrahi tedavisinin olumsuz sonuçlarında uzun dönem takiplerde bir miktar daha düzelme sağlanabilir. Çalışmamıza ve klinik tecrübemize göre ilk 24 saat içinde yapılan açık cerrahi olumsuz sonuçları en aza indirebilir.

Anahtar kelimeler: perilunat; kırıklar; çıkık; elbilek; yaralanma; instabilite

İletişim/Contact: Yavuz Akalın, Sağlık Bilimleri University, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Yıldırım, Bursa, Turkey • Tel: 0505 753 78 54 • E-mail: dryakalin@yahoo.com • Geliş/Received: 15.03.2019 • Kabul/Accepted: 14.06.2019

ORCID: Yavuz Akalın, 0000-0001-7967-7054 • Gökhan Cansabuncu, 0000-0002-0036-6382 • Nazan Çevik, 0000-0002-9596-8502 • Alpaslan Öztürk, 0000-0001-7362-0284

Introduction

Perilunate dislocations are high-energy injuries caused by a fall from a height, motor vehicle accidents or sporting injuries that occur typically in young male patients with an average age of 30 years^{1,2}. Notably, 26 % of these injuries are associated with polytrauma, 10 % are open injuries and 11 % are concomitant to other extremity injuries³. Because 61 %-65 % of these dislocations are related to scaphoid fractures, they are known as trans-scaphoid perilunate fracture dislocation^{4,5}. The alignment of the wrist is impaired, and swelling and crepitation are observed in these cases. The patients most often complain of paresthesia in the median nerve distribution, and the fingers are usually held in a flexed position with severe pain on passive extension. The literature lacks any consensus regarding the modality of treatment. Notably, poor results have been observed with non-operative treatment methods^{6,7}. However, several studies have reported acceptable results with open reduction and internal fixation through a dorsal surgical approach, a volar approach or a combination of both^{7,12}. This retrospective study aimed to analyse the preliminary radiological and functional outcomes of early surgical intervention in patients with perilunate dislocation and fracture.

Material and Method

This study was performed at the same centre after the approval from the Ethics Committee of Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Sağlık Bilimleri University. Additionally, informed consent was obtained from all patients. A retrospective evaluation was performed of all early interventions of perilunate dislocations and fractures between 2013 and 2016. Patients with a history of fracture or surgical procedure on the same wrist were excluded. The study included a total of 12 patients—11 (91,7 %) males and 1 (8,3 %) female—with a mean age of $37 \pm 13,9$ years (range, 21–64 years). The mechanism of injury was motor vehicle accident in 3 cases (25 %) and fall from a height in 9 (75 %). Multiple concomitant injuries were present in 6 cases (50 %) cases. Of the 12 patients, 10 were admitted for surgery on the same day of presentation to the Emergency Department. One patient who came later to the hospital was operated the next day and another one after 7 days. The patient data are presented in Table 1. A dorsal approach was used in the treatment of 4 patients and a combination of dorsal and volar approach in 7 patients. A volar approach alone was used

in 1 patient owing to the severe soft tissue loss in the dorsum of the hand during the trauma (Figure 1. a–e). The clinical evaluation of the patients was performed using the Mayo wrist index and the disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) score. Additionally, the joint range of movement was measured with a goniometer and grip strength with a Jamar Dynamometer (Sammons Preston, Bolingbrook, IL, USA) during the clinical evaluation. Radiological evaluations were performed by comparing the degenerative changes in the pre- and postoperative radiographs. Ulnocarpal translation and lunate coverage were evaluated in all cases.

Statistical Analysis

The results were presented as the mean \pm standard deviation for continuous variables, and the categorical variables were described as frequency and percentage. The Shapiro-Wilk test was used as the normality test. Normally distributed paired data were analysed using the paired *t*-test. A *p* value of $<0,05$ was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using IBM SPSS ver.23,0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23,0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Results

Of the 12 patients, 7 had a concomitant scaphoid fracture, and 3 had a radial styloid fracture. Other additional injuries were seen in 6 (50 %) patients. Ten patients were urgently operated, one patient who arrived late was operated a day after the injury and the other on the seventh day. Based on the Mayo wrist score for functional evaluation, 2 patients were evaluated as poor, 3 as satisfactory, 5 as good and 2 as excellent. The mean Mayo wrist score was 73,7 (range, 55–90). Regarding DASH score, which evaluates difficulties in performing daily activities, symptoms (pain, weakness, numbness) and social functional status, the mean score was measured as $19,93 \pm 17,22$ (range, 5–68,3). The patient data are presented in Table 2. The mean follow-up period of the patients was $26,83 \pm 11,26$ months (range, 6–44 months). Based on the joint range of movement (ROM) measured at the final follow-up examination, the mean flexion-extension was $103,42^\circ \pm 17,2^\circ$ (range, 70° – 123°) [79 % in comparison with the mean contralateral side wrist ($131,33^\circ \pm 7^\circ$)] and mean supination-pronation was $35,92^\circ \pm 5,99^\circ$ (range, 27° – 44°) [73 % in comparison with the mean healthy wrist ($49,42^\circ \pm 2,31^\circ$)]. The differences between the

Table 1. Demographic data of the patients

	Gender	Age (yrs)	R/L	Dominant hand	Mechanism of injury	Type	Herzberg classification	Concomitant injury	Time to intervention (days)	Surgical approach	Follow-up (months)
1	M	30	L	R	Motor vehicle accident	PLD	Dorsal 2A	Acetabulum Fracture	Emergency	Combined	31
2	M	32	L	R	Fall from height	TS-PLD	Dorsal 2A	None	Emergency	Combined	26
3	M	26	R	R	Motor vehicle accident	PLD	Dorsal 2A	None	1	Combined	37
4	M	38	L	R	Fall from height	TS-PLD	Dorsal 2B	Tibia plateau + Calcaneus + FIF	Emergency	Combined	24
5	F	38	L	R	Fall from height	PLD	Dorsal 2A	None	7	Dorsal	44
6	M	67	R	L	Fall from height	TS-PLD	Volar 2	Acetabulum fracture	Emergency	Dorsal	32
7	M	24	R	R	Fall from height	TS-PLD	Dorsal 2B	L2 vertebra	Emergency	Dorsal	20
8	M	54	R	R	Fall from height	PLD	Dorsal 2A	None	Emergency	Dorsal	37
9	M	26	R	R	Fall from height	TS-TRS PLD	Dorsal 2A	None	Emergency	Combined	8
10	M	51	L	R	Motor vehicle accident	TRS PLD	Dorsal 2B	Right Distal Radius fracture	Emergency	Volar	29
11	M	37	R	R	Fall from height	TS-TRS PLD	Dorsal 2A	Femur Neck fracture	Emergency	Combined	6
12	M	21	R	R	Fall from height	TS-PLD	Dorsal 2A	None	Emergency	Combined	28

PLD, perilunate dislocation: 4 (33.3%); TS, trans-scaphoid: 5 (41.7%); TS-TRS, trans-scaphoid, transradial-styloid: 2 (16.7%); TRS, transradial-styloid: 1 (8.3%); FIF, femur intertrochanteric fracture. [Note: dorsal dislocation: 11 (91.7%); volar dislocation: 1 (8.3%)]

flexion-extension and supination-pronation joint ROM values of the injured and contralateral sides were statistically significant. The left wrist was injured in 5 patients and the right wrist in 7 with 6 injuries on the dominant side and 6 on the non-dominant side. Upon evaluation of the grip strength, the mean Jamar values were measured as $34,83 \pm 10,53$ kg-force in the operated wrists (80 % when compared with the unoperated side) and $42,92 \pm 5,12$ in the healthy wrists. This difference was determined to be statistically significant ($p=0,008$). The grip strengths of the operated and non-operated wrists were calculated separately and compared with consideration of hand dominance. The grip strength of the operated dominant side was $39,17 \pm 7,17$ (91 %), and that of the contralateral side was $42,83 \pm 3,37$. The grip strength of the operated non-dominant side was $30,50 \pm 12,14$ (70 %), and that of the unoperated side was $43,00 \pm 6,81$. Although no statistically significant difference was observed in the patients who underwent surgery on the dominant hand ($p=0,392$), a statistically significant reduction was noted in patients operated on the non-dominant side ($p=0,002$).

Discussion

Despite optimal treatment, perilunate injuries can have relatively poor outcomes with loss of grip strength and wrist movement in most patients besides radiological findings of post-traumatic arthritis and carpal collapse⁵. Closed reduction and immobilisation were the preferred modes of treatment for perilunate injuries in the past¹³. However, the present literature reveals reports of poor results with non-operative methods of treatment owing to lack of anatomic reduction of the injury^{1,6,7,14}. Notably, several approaches have been described for the surgical treatment of these injuries.

Several studies have revealed acceptable results with open reduction and internal fixation performed through a dorsal approach, a volar approach or a combination of both⁷⁻¹². The dorsal approach provides excellent visualisation of the proximal row bones and midcarpal joints, whereas the volar approach allows visualisation and repair of the volar ligaments. At the same time, by extending the incision distally when necessary, median nerve decompression can be performed. The combined approaches provide the best possibility



Figure 1. a–e. Image of the injury (a) Preoperative lateral radiograph (b). Intraoperative lateral fluoroscopy image of the wrist (c). Preoperative anterior-posterior radiograph of the wrist (d). Intraoperative anterior-posterior fluoroscopy image of the wrist (e).

Table 2. Functional results of the patients

	Contralateral Wrist F-E	Operated Wrist F-E	Contralateral Wrist S-P	Operated Wrist S-P	Jamar Contralateral Wrist	Jamar Operated Wrist	Mayo Score	DASH Score
1	138	123	53	41	47	39	90 Excellent	5
2	134	117	50	43	46	37	80 Good	7.5
3	125	88	50	32	48	30	55 Poor	68.3
4	135	123	48	44	48	38	85 Good	15
5	140	70	49	27	37	21	55 Poor	27.5
6	115	88	48	30	32	10	60 Satisfactory	30
7	132	113	50	36	41	49	80 Good	11.7
8	132	120	52	42	38	40	90 Excellent	5.8
9	136	90	51	28	44	32	60 Satisfactory	22.5
10	124	94	44	38	48	38	70 Satisfactory	19.2
11	135	112	50	32	44	44	80 Good	12.5
12	130	103	48	38	42	40	80 Good	14.2
mean	131.33	103.42	49.42	35.92	42.92	34.83	73.75	19.93

F-E, flexion-extension range of movement; S-P, supination-pronation range of movement.

of visualisation and repair. However, there is a higher risk of joint stiffness, swelling and wound site problems compared with other approaches¹⁵.

In the current study, 4 patients were treated using the dorsal approach, and 7 were treated using both the volar and dorsal approaches. One patient who had sustained severe soft tissue loss in the dorsum of the hand during the trauma, only volar approach was used. No wound problems were encountered in the patients treated using the combined technique. Mayo scoring of patients with dorsal approach was poor in 1 patient, satisfactory in 1, good in 1 and excellent in 1. Mayo scoring of patients with combined approach was excellent in 1 patient, good in 4, satisfactory in 1 and bad in 1. When the clinical results were evaluated, the mean flexion-extension was $103,42^{\circ} \pm 17,2^{\circ}$ (range, 70° - 123°) (79 %compared with the healthy wrist) and mean supination-pronation was $35,92^{\circ} \pm 5,99^{\circ}$ (range,

27° - 44°) (73 %compared with the contralateral wrist). We believe that it is wrong to associate the results with only the type of approach. Poor results can also be related to the severity of trauma. The literature has ambiguity regarding the effects of early or late treatment on the outcome. In the literature, the results are emphasised based on the type of approach. Sotereanos et al.¹⁵ treated 11 patients using the combined approach and measured the flexion-extension ROM as 71 %on the contralateral wrist. Hildebrand et al.² used the combined approach in 23 patients and at the end of a 3-year follow-up obtained 57 %flexion-extension ROM of the contralateral wrist. In another study, Trumble and Verheyden.¹⁶ treated a series of 22 patients with the combined approach and reported that at the end of a 4-year follow-up, the flexion-extension was 80 %compared with the contralateral side. Besides wrist ROM, grip strength is another indicator of wrist

functions—a marker of return to work and daily activities. Because of the various surgical approaches and procedures of treatment, the literature reports varying wrist grip strengths from 67 %-81,1 % compared with the contralateral side^{2,15,18}. In the current study, upon evaluation of grip strength by using the Jamar device, the grip strength of the operated wrist was measured as 80 % compared with the contralateral side. The studies that have evaluated grip strength in healthy individuals have shown the difference between the dominant and non-dominant wrists to vary between 2 % and 10 %¹⁹⁻²¹. Therefore, in the current study, the grip strengths were evaluated separately for the dominant and non-dominant wrists. In 6 patients who underwent surgery on the dominant hand, grip strength was 91 % compared with the contralateral side, and in 6 patients operated on the non-dominant side, the grip strength was 70 % of the non-operated side. Therefore, whether the operated wrist is on the dominant or non-dominant side is critical and could affect comparative interpretations. Another crucial factor in treatment is the time from injury to surgical intervention. Reportedly, a delay in treatment of 28–45 days is a significant factor of poor prognosis⁷.

Better results were reported in patients who were operated early^{2,22}. Of the two operated patients, one underwent surgery with a dorsal approach and other with the combined approach. The worst Mayo wrist score and the highest DASH score brings into focus the aspect of timing of surgery. In a study that supported this aspect, it was reported that 16 proximal row carpectomies, 4 lunate excisions and 2 carpal tunnel surgeries had to be performed in 28 delayed cases²³. However, this issue has not been clarified yet. The rate of carpal arthritis is reportedly 18 %-22 % in the first 3 years postoperatively and can go up to 50 %-100 % during follow-up over 6–13 years^{2,6,17,24,25}. However, these clinical measurements and radiological changes are not associated with patient satisfaction or the ability to return to work⁵. Hildebrand et al.² reported that although arthritis was seen in 50 % of patients after a 3-year follow-up period, 73 % of the patients had returned entirely to regular activities. Herzberg and Forissier²⁶ also reported that despite findings of arthritis in the radiocarpal or mid-carpal joints in 86 % of patients in an 8-year follow-up period, 57 % of the patients had a good or excellent Mayo wrist score. In the current study, despite the findings of post-traumatic arthritis in 33,3 % of patients, 7 (58 %) patients were evaluated as good or excellent per the Mayo wrist scores, and the mean Mayo wrist

score was 73,7 (range, 55–90). Three of our cases had osteoarthritic changes and one had a carpal collapse. The limitations of our study are the limited number of cases and its retrospective nature with no knowledge of capitate cartilage damage. Therefore, a prospective, randomised trial with capitate cartilage injury may be useful. However, for such rare cases, prospective studies may require a long term. The diagnosis of perilunate injuries can often be missed²⁷, thereby resulting in delayed treatment. In the literature, we have not seen a study involving homogenous cases that were treated with early surgery, probably because these injuries are observed rarely. Therefore, the number of cases was limited in our study. However, our study that included homogenous cases treated at a single centre can undoubtedly provide a valuable contribution.

In conclusion, although there are some functional limitations, clinical symptoms and negative radiological findings in the surgically treated perilunate and lunate fractures and dislocations, an amount may be improved with prolonged follow-up. According to our results and clinical experience in our study, it is suggested that surgical treatment can have a positive effect on the results within the first 24 hours. We therefore recommend open reduction with a suitable surgical approach as soon as possible to minimize negative consequences.

Disclaimer: None

This study was carried out in 2018 after obtaining informed consent from the patients and approval from the local ethics committee.

References

1. Herzberg G, Comtet JJ, Linscheid RL, Amadio PC, Cooney WP, Stalder J. Perilunate dislocations and fracture-dislocations: a multi-center study. *J Hand Surg [Am]* 1993;18:768–79.
2. Hildebrand KA, Ross DC, Patterson SD, Roth JH, MacDermid JC, King GJ. Dorsal perilunate dislocations and fracture-dislocations: questionnaire, clinical, and radiographic evaluation. *J Hand Surg [Am]* 2000;25:1069–79.
3. Herzberg G. Acute dorsal trans-scaphoid perilunate dislocations: open reduction and internal fixation. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2000;4:2–13.
4. Blazar PE, Murray P. Treatment of perilunate dislocations by combined dorsal and palmar approaches. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2001;5:2–7.
5. Grabow RJ, Catalano L 3rd. Carpal dislocations. *Hand Clin* 2006;22:485500;abstract vi-vii.

6. Apergis E, Maris J, Theodoratos G, Pavlakis D, Antoniou N. Perilunate dislocations and fracture-dislocations: closed and early open reduction compared in 28 cases. *Acta Orthop Scand* 1997;68(Suppl 275):55–9.
7. Weil WM, Slade JF III, Trumble TE. Open and arthroscopic treatment of perilunate injuries. *Clin Orthop Relat Res* 2006;445:120–132.
8. Gilula LA, Destouet JM, Weeks PM, Young LV, Wray RC. Roentgenographic diagnosis of the painful wrist. *Clin Orthop Relat Res* 1984;187:52–64.
9. Herzberg G. Perilunate and axial carpal dislocations and fracture-dislocations. *J Hand Surg* 2008;33:1659–1668.
10. Song D, Goodman S, Gilula LA, Wollstein R. Ulnocarpal translation in perilunate dislocations. *J Hand Surg* 2009;34B:388–390.
11. Wollstein R, Wei C, Bilonick RA, Gilula LA. The radiographic measurement of ulnar translation. *J Hand Surg* 2009;34B:384–387.
12. Gilula LA, Weeks PM. Post-traumatic ligamentous instabilities of the wrist. *Radiology* 1978;129:641–651.
13. Adkison JW, Chapman MW. Treatment of acute lunate and perilunate dislocations. *Clin Orthop Relat Res* 1982;164:199–207.
14. Moran SL, Ford KS, Wulf CA, Cooney WP. Outcomes of dorsal capsulodesis and tenodesis for treatment of scapholunate instability. *J Hand Surg Am* 2006;31:1438–46.
15. Sotereanos DG, Mitsionis GJ, Giannakopoulos PN, Tomaino MM, Herndon JH. Perilunate dislocation and fracture dislocation: a critical analysis of the volar-dorsal approach. *J Hand Surg* 1997;22A:49–56.
16. Trumble T, Verheyden J. Treatment of isolated perilunate and lunate dislocations with combined dorsal and volar approach and intraosseous cerclage wire. *J Hand Surg Am* 2004;29(3):412–417.
17. Souer JS, Rutgers M, Andermahr J, Jupiter JB, Ring D. Perilunate fracture-dislocations of the wrist: Comparison of temporary screw versus K-wire fixation. *J Hand Surg Am* 2007;32(3):318–325.
18. Oh WT, Choi YR, Kang HJ, Koh IH, Lim KH. Comparative Outcome Analysis of Arthroscopic-Assisted Versus Open Reduction and Fixation of Trans-scaphoid Perilunate Fracture Dislocations. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 2017;33(1), 92–100.
19. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66(2), 69–74.
20. Crosby CA, Wehbe MA. Hand strength: normative values. *The Journal of hand surgery*, 1994;19(4), 665–670.
21. Klum M, Wolf MB, Hahn P, Leclère FM, Bruckner T, Unglaub F. Normative data on wrist function. *The Journal of hand surgery* 2012;37(10), 2050–2060.
22. Komurcu M, Kurklu M, Ozturan KE, Mahirogullari M, Basbozkurt M. Early and delayed treatment of dorsal transscaphoid perilunate fracture-dislocations. *J OrthopTrauma* 2008;22, 535–540.
23. Inoue G, Shionoya K. Late treatment of unreduced perilunate dislocations. *J Hand Surg Br* 1999;24(2):221–5.
24. Krief E, Appy-Fedida B, Rotari V, David E, Mertl P, Maes-Clavier C. Results of perilunate dislocations and perilunate fracture dislocations with a minimum 15-year follow-up. *J Hand Surg Am* 2015;40:2191–2197.
25. Kara A, Celik H, Seker A, Kilinc E, Camur S, Uzun M. Surgical treatment of dorsal perilunate fracture-dislocations and prognostic factors. *International Journal of Surgery* 2015;24:57–63.
26. Herzberg G, Forissier D. Acute dorsal trans-scaphoid perilunate fracture-dislocations: medium-term results. *J Hand Surg [Br]* 2002;27:498–502.
27. Garg B, Goyal T, Kotwal PP. Staged reduction of neglected transscaphoid perilunate fracture dislocation: a report of 16 cases. *J Orthop Surg Res* 2012;20;7:19.



Şizofrenik Bireylerde Semptom Şiddeti İle Plantar Duyu, Postürü Denge, Düşme Riski ve Yürüme Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Investigation of the Relationship Between Plantar Sensation, Postural Balance, Falling Risk and Gait in Patients with Schizophrenia

Buket Büyükturan¹, Caner Karartı¹, Alperen Kılıç², Öznur Büyükturan¹

¹Kırşehir Abi Evran Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Kırşehir; ²İstanbul Medipol Üniversitesi Psikiyatri Kliniği, İstanbul

ABSTRACT

Aim: There is no objective data about whether symptom severity is associated with plantar sensation in schizophrenic individuals. In addition, the studies examining relationship between symptom severity and postural balance, falling risk, and gait are also inadequate. Therefore, it was aimed to investigate the relationship between symptom severity and plantar sensation, postural balance, falling risk and gait in terms of parameters examined.

Material and Method: A total of 45 healthy schizophrenic individuals were included in the study. Individuals who were diagnosed with schizophrenia by a psychiatrist according to [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V] (DSM-V) and clinical assessment were assessed by an experienced physiotherapist. In the assessment of the participants, the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Semmes-Weinstein Monofilament (SWM), Berg Balance Scale (BBS), Tinetti Falls Efficacy Scale (TFES), Walk-a-Line Ataxia Battery (WLAB), and Timed Up and Go Test (TUG) were used. Pearson Correlation Analysis was used to evaluate the relationship between symptom severity of the cases and plantar sensory, postural balance, falling risk and gait.

Results: There was a low-moderate and positive ($r=0.35-0.52$) correlation between SWM scores and PANSS positive syndrome and total score subscales ($p=0.001-0.025$). There was a low-to-moderate ($r = -0.33 / -0.41$) and negative relationship between PANSS all subscales and BBS scores ($p = 0.011-0.030$). It has been found that there were low-moderate and positive correlations between all subscales of PANSS and TUG ($r=0.33-0.42$; $p=0.009-0.030$) and TFES ($r=0.36-0.41$; $p=0.011-0.023$) scores. Also, there was a significant low-to-moderate and positive correlation between PANSS scores and WLAB test performed with closed eyes ($r= 0.33-0.42$; $p=0.015-0.043$).

Conclusion: The increase in the symptom severity of schizophrenia is associated with deterioration in plantar sensation, postural balance, gait and increase in the risk of falling. Secondary problems that may occur due to increased symptom severity should be kept in mind by the clinician.

Key words: schizophrenia; plantar sensation; postural balance; falling risk; gait

ÖZET

Amaç: Şizofrenik bireylerde semptom şiddetinin plantar duyuya ilişkili olup olmadığı ile ilgili objektif bir veriye rastlanılmamıştır. Ayrıca semptom şiddeti ile postürü denge, düşme riski ve yürüme arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da yetersizdir. Bu sebeple, incelenen parametreler açısından semptom şiddeti ile plantar duyu, postürü denge, düşme riski ve yürüme arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya 45 şizofrenik birey dahil edildi. Psikiyatrist tarafından, [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V] (DSM-V)'e ve klinik değerlendirmeye göre şizofreni tanısı alan bireyler deneyimli bir fizyoterapist tarafından değerlendirildi. Katılımcıların değerlendirilmesinde Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Semmes-Weinstein Monofilamentleri (SWM), Berg Denge Skalası (BDS), Tinetti Düşme Etkinlik Ölçeği (TDEÖ), Walk-a-Line Ataxia Battery (WLAB) ve Süreli Kalk Yürü Testi (TUG) kullanıldı. Olguların semptom şiddeti ile plantar duyu, postürü denge, düşme riski ve yürüme arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı.

Bulgular: Katılımcılarda SWM skorları ile PANSS pozitif sendrom ve toplam skor alt başlıkları arasında düşük orta-orta şiddette ($r=0,35-0,52$) pozitif yönde ilişki olduğu saptandı ($p=0,001-0,025$). PANSS tüm alt skorlar ile BDS skorları arasında düşük orta-orta şiddette ($r=-0,33/-0,41$) negatif yönde ilişki bulundu ($p=0,011-0,030$). PANSS tüm alt skorlar ile TUG ($r=0,33-0,42$; $p=0,009-0,030$) ve TDEÖ ($r=0,36-0,41$; $p= 0,011-0,023$) skorları arasında da düşük orta-orta şiddette pozitif yönde ilişki bulundu. PANSS skorları ile WLAB testinin gözler kapalı şekilde yapılan test alt başlıkları arasında düşük orta-orta şiddette pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r= 0,33-0,42$; $p=0,015-0,043$).

Sonuç: Şizofrenide semptom şiddetinin artması, plantar duyu, postürü denge ve yürümedeki kötüleşmelerle ve düşme riskindeki artış ile ilişkilidir. Semptom şiddetinin artmasına bağlı olarak meydana gelebilecek sekonder problemlerin, klinisyen tarafından akıldta tutulması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: şizofreni; plantar duyu; postürü denge; düşme riski; yürüme

İletişim/Contact: Buket Büyükturan, Kırşehir Abi Evran Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Kırşehir • **Tel:** 0553 882 10 18 • **E-mail:** fztkaya04@hotmail.com • **Geliş/Received:** 06.02.2019 • **Kabul/Accepted:** 21.06.2019

ORCID: Buket Büyükturan, 0000-0001-5898-1698 • Caner Karartı, 0000-0002-4655-0986 • Alperen Kılıç, 0000-0003-2610-1830 • Öznur Büyükturan, 0000-0002-1163-9972

Giriş

Vestibular, proprioseptif ve visual sistemlerin fonksiyonelliği ve entegrasyonu, minimum eforla perturbasyon kuvvetlerinin elimine edilerek postüral dengenin (PD) sağlanmasında önemlidir^{1,2}. Vestibular nukleus ile serebellumun flocculonodular lobu arasındaki etkileşim, PD'den sorumlu bu sistemlerin entegrasyonu için geri bildirim sağlar¹. Serebellar vermis (SV) bu bilgilerden önemli ölçüde yararlanarak kas aktivasyonunun zamanlamasında; standart ayakta duruşta vücut ağırlık merkezinin destek yüzeyi sınırları içerisinde tutulabilmesinde görevlidir³. Bu yönüyle PD için önemli bir nöral mekanizmadır³.

Şizofrenik bireylerde SV anomalileri sıklıkla görülmektedir⁴. Bu anomaliler hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkmakla beraber progresyonla doğru orantılı olarak daha da kötüleşmektedir⁵. Vermal anomalilere bağlı olarak şizofreniklerde PD problemleri görülmekte ve doğal sonuç olarak düşme riskleri artmaktadır¹.

Şizofrenik bireylerin sağlıklı bireylere göre; Romberg testinde, tandem yürüyüşünde performansları önemli ölçüde düşüktür⁶⁻⁸. PD'deki düşüş, çoğunlukla SV değişikliklerine bağlanmıştır⁹⁻¹¹. Serebellar patolojik değişikliklerden dolayı postüral salınımlar sağlıklılara göre artmıştır¹². Artan postüral salınımlar, PD'yi kötüleştirmekte, spinal postürün korunması için kompansatuar hareket paternlerine yol açmakta, hastalığın progresyonuyla beraber düşme risklerini artırmakta ve yürüme hızını da olumsuz etkilemektedir¹³.

Plantar duyu eksikliğinin lokal ve santral postüral kontrol sistemlerini olumsuz yönde etkileyerek PD problemlerine yol açtığı bilinmesine karşın şizofrenik bireylerde PD odaklı görülen problemler SV anomalileri ile ilişkilendirilmiştir¹⁴. Hastalığın progresyonuyla ilişkili olarak artan semptom şiddetinin plantar duyuya ilişkili olup olmadığı; varsa bunun ne boyutta olduğu ile ilgili objektif bir veriye rastlanılmamıştır. Ayrıca semptom şiddeti ile PD, düşme riski ve yürüme arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da yetersizdir⁶⁻¹³. Bu sebeple çalışmamızda, incelenen parametreler açısından semptom şiddeti ile plantar duyu, PD, düşme riski ve yürüme arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışma Dizayını

Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 45 şizofrenik bireyin fiziksel ve fonksiyonel parametreleri

ile semptom şiddetleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla çalışma gözlemsel olarak planlandı.

Katılımcı Özellikleri

Planlanan çalışmaya 30 ile 55 yaş arası 45 şizofrenik birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Psikiyatrist tarafından, [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V] (DSM-V)'e ve klinik değerlendirmeye göre şizofreni tanısı almış olmak, değerlendirme sırasında atak geçirme riskine karşı remisyon sürecinde olmak, en az 4 haftadır aynı psikotropik ilaçları kullanmak ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmak (varsa yasal vasiden alınan onam formu) şeklinde belirlendi¹⁵⁻¹⁸. Çalışmamızda dışlanma kriterleri ise; fiziksel ve nörolojik komorbidite varlığı, plantar bölge ve sırt bölgesinde herhangi bir enfeksiyon veya yara öyküsü, diyabetik periferik nöropati varlığı, geçirilmiş alt ekstremitte cerrahisi, omurgayla ilişkili tanı almış patoloji varlığı (bel ağrısı, skolyoz, geçirilmiş cerrahiler vb.), plantar duyu ölçümü esnasında monofilament ayağına dokundurulmadan "Hissediyorum" cevabını veren hastalar şeklinde belirlendi¹⁵⁻¹⁸.

Etik Kurul

Çalışma öncesi yerel etik kuruldan (Ahi Evran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu) gerekli izinler (18,04,2017 tarih ve 2017-08/66 no'lu karar) ve katılımcılardan veya yasal vasilerinden yazılı aydınlatılmış onamları alındı. Ayrıca bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı.

Şizofreni Tanısı

DSM-V'e ve psikiyatrist (>5 yıl tecrübe) tarafından yapılan klinik değerlendirmeye göre şizofreni tanısı koyuldu¹⁶.

Değerlendirme

Psikiyatrist tarafından şizofreni tanısı alan ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 45 şizofrenik birey, deneyimli bir fizyoterapist (>10 yıl) tarafından değerlendirildi. Tüm olgular aynı fizyoterapist tarafından aynı koşullar altında (aynı gün, aynı saat, aynı oda vb.) birbirini takip eden üç hafta içinde üç kez değerlendirildi ve ortalama skor kaydedildi. İlk olarak tüm bireylerin adı ve soyadı, cinsiyeti, yaşı, vücut kütle indeksleri, eğitim durumları, hastalık süreleri, son bir yıl içinde düşme sıklıkları, aile öyküleri yüz yüze değerlendirilerek kaydedildi.

Daha sonra olgular sırasıyla aşağıdaki ölçek ve testler ile değerlendirilmişlerdir.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Ölçek pozitif, negatif ve genel şizofreni belirtilerini değerlendirmek için kullanıldı. PANSS, semptom şiddetini belirlemede psikopatolojik ölçümler yapan yarı yapılandırılmış 30 maddelik bir ölçektir. Değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Her madde için, şiddete göre 1 ile 7 (1=Yok; 7=Çok ağır) arasında değerlendirme yapılır. Her alt ölçekteki madde puanlarının toplanmasıyla alt ölçek puanları ve toplam PANSS skoru hesaplanır. Pozitif ve negatif sendrom alt ölçekleri için potansiyel puan aralığı 7-49, genel psikopatoloji alt ölçeği için ise 16-112'dir^{19,20}.

Ayak Plantar Yüzeyinin Duyu Eşiklerinin Ölçümü

Bu ölçümde Semmes-Weinstein monofilamentleri (SWM) kullanıldı. SWM, taktil duyusunun değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan, ekonomik ve uygulanabilirliği kolay bir cihazdır. Yaklaşık olarak aynı uzunluğa ve farklı çaplara sahip monofilamentlerden oluşur. Altı farklı kalınlık içeren SWM cilde dikey olarak uygulanır²¹⁻²³. SWM ölçümleri, ayak plantar yüzeyinde 9 nokta, dorsumunda ise 1 nokta olmak üzere toplamda 10 farklı noktadan yapıldı²⁴. Tüm hastalar için aynı referans noktalar kullanıldı²⁴. Bu noktalar sırasıyla, topuk orta noktası, medial longitudinal ark orta noktası, lateral longitudinal ark orta noktası, 1., 3., ve 5. metatarsofalangeal eklemlerin 1 cm altları, başparmak, 3. parmak ve 5. parmağın orta noktaları ve ayak dorsumunda başparmak ve 2. parmak arasındadır. Duyu değerlendirmesi yapılmadan önce hastanın ayakları yumuşak bir zeminde dinlendirildi. Bunun yanında hastaya testin nasıl yapılacağı açıklanarak hissettiği her bir uyarı için sadece "Evet" demesi istendi. Çalışmaya dahil edilen olguların klinik özellikleri de göz önüne alınarak olgunun SWM'yi hissedip hissetmediği ayrıca test edildi. Fizyoterapist tarafından monofilament hastanın ayağına dokundurulmadan hastanın hissedip hissetmediği sorgulandı. "Hissediyorum" cevabını veren hastalar çalışmadan dışlandı. Uygulama öncesinde ortamın sessiz olmasına dikkat edildi ve hastanın değerlendirme bölgesini görmemesi için ayakları ile yüzü arasına set konuldu. Monofilamentler, uygun değerlendirme noktalarına 90°'lik açıyla eğilene kadar bastırıldı. En hafif basınç veren monofilamentten (1,65'lik monofilament) başlayarak, en fazla basınç veren monofilamente (6,65'lik monofilament) doğru ilerlendi. Her

nokta ve her monofilament için uygulama üç kez yapıldı. Olguların bir kez hissetmesi yeterli kabul edildi^{24,25}.

Ölçümlerin istatistiksel analizlerinin yapılabilmesi için, her bir monofilamente giderek artan şekilde sayısal bir değer verildi (1,65'lik monofilament=1; 6,65'lik monofilament=20). Daha sonra ölçümlerin yapıldığı tüm farklı noktalarda olguların hissettikleri monofilament değerleri, önceden belirlenen sayısal değerlerine dönüştürülerek kaydedildi. Tüm plantar bölgenin duyu değerlendirme sonucu bu noktaların sayısal verilerinin toplanması ile oluşturuldu²⁵.

Dengenin Değerlendirilmesi

Denge ölçümü için Berg Denge Skalası (BDS) ve Süreli Kalk Yürü [Timed Up and Go (TUG)] testi kullanıldı.

BDS, denge için sıklıkla kullanılan, oturmadan ayağa kalkma, dönme, tek ayak üzerinde dengede durma gibi 14 farklı fonksiyonel görev içeren bir skaladır. Beşli derecelendirme sistemine göre her bir fonksiyonel görev için skorun "0" olması görevi gerçekleştirmedeki yetersizliği, skorun "4" olması ise görevi optimal seviyede gerçekleştirdiğini tarifler. BDS'den alınabilecek toplam skor maksimum 56 olup, 45 ve altı skorlar yüksek düşme riskini tarifler^{26,27}.

Süreli kalk yürü [Timed Up and Go (TUG)] testi için bireylerden oturdukları sandalyeden kalkıp 3 metre yürümeleri, ardından kendi etrafında dönüp tekrar sandalyeye doğru yürümeleri ve oturmaları istendi. Tekrar sandalyeye oturdukları andaki skorları kronometre tutularak saniye cinsinden kaydedildi. TUG'da testin 10 saniyeden önce bitirilmesi fonksiyonel bağımsızlığı, 30 saniyeden uzun sürede bitirilmesi ise fonksiyonel bağımlılığı gösterir³⁰⁻³³.

Düşme Riskinin Değerlendirilmesi

Düşme riski ölçümü için Tinetti Düşme Etkinlik Ölçeği (TDEÖ) kullanıldı. TDEÖ, bireylerin günlük yaşam aktiviteleri sırasında düşme korkularını değerlendiren 10 soruluk bir ölçektir. Ölçekten alınabilecek minimum puan "10", maksimum puan "100" dür. Düşük puanlar bireyin kendine güveninin arttığını; ölçek puanının ≥ 70 olması ise düşme korkusunun başladığını tarifler²⁸.

Yürüme ve Dengenin Değerlendirilmesi

[Walk-a-Line Ataxia Battery (WLAB)] kullanıldı. WLAB, her bölümü gözler açık ve kapalı olmak üzere 2 şekilde yapılan 3 bölümden oluşur. (i) Yapılandırılmış Romberg, katılımcılar maksimum 60 saniye boyunca ayakta dururken topuk-parmak teması ile eller karşı omuzlarda çaprazlanmış pozisyonda yapıldı. (ii) Tek

ayak üzerinde ve her bir ayağın 30 saniye boyunca yere değmeden durması istendi. (iii) En fazla 10 tekrarlı olacak şekilde tandem yürüyüşü yapmaları istendi. Bu yürüyüş esnasında kollarını göğüs önünde çapraz pozisyonda tutmaları istendi. Her ölçüm birbirinden bağımsız olarak iki kez yapıldı ve en iyi skor kaydedildi²⁹.

Örneklem Büyüklüğü

Bu çalışmanın örneklem büyüklüğü hesaplamasında Kaltsatou ve ark. 'nın çalışma sonuçları referans alınmıştır³⁷. Çalışmalarında, geleneksel dans ile egzersiz eğitiminin, şizofrenik bireylerin fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. %80 güç ve %5 tip-1 hata ile katılımcılarda beklenen ortalama Berg Denge Skalası skorlarının 45,4; standart sapmalarının 4,9 olduğu varsayılarak $r=0,39$ etki genişliğinde örneklem büyüklüğü elde edebilmek için 45 bireye ihtiyaç duyulmuştur. Çalışma sırasında katılımcılarda herhangi bir kayıp (drop-out) yaşanmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS V22,0 IBM SPSS, Inc. in Chicago, Illinois, ABD) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Shapiro Wilk Testi ile karar verildi ve tüm verilerin normal dağılıma uyduğu görüldü. Tanımlayıcı istatistikler sayısal veriler için ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik veriler için de yüzde (%) değeri olarak hesaplandı. Olguların semptom şiddeti ile plantar duyu, postüral denge, düşme riski ve yürüme arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Korelasyon katsayıları olarak 0,05–0,30 arası düşük veya önemsiz korelasyon; 0,30–0,40 arası düşük orta derecede korelasyon; 0,40–0,60 arası orta derecede korelasyon; 0,60–0,70 arası iyi derecede korelasyon; 0,70–0,75 arası çok iyi derecede korelasyon ve 0,75–1,00 arası mükemmel korelasyon olarak değerlendirildi³⁸. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamız, dahil edilme kriterlerini sağlayan, yaş ortalaması $43,78\pm 12,39$ yıl olan, 23 kadın (51,11 %) ve 22 erkek (48,89 %) olmak üzere toplam 45 şizofrenik bireyin katılımı ile gerçekleştirildi. Bireylerin demografik özelliklerine ait bulgular Tablo 1'de gösterildi.

Katılımcılarda SWM skorları ile PANSS pozitif sendrom ve toplam skor alt başlıkları arasında düşük

orta-orta şiddette ($r=0,35-0,52$) pozitif yönde ilişki olduğu saptandı ($p=0,001-0,025$). PANSS tüm alt skorlar ile BDS skorları arasında düşük orta-orta şiddette ($r=-0,33/-0,41$) negatif yönde ilişki bulundu ($p=0,011-0,030$). PANSS tüm alt skorlar ile TUG ($r=0,33-0,42$; $p=0,009-0,030$) ve TDEÖ ($r=0,36-0,41$; $p=0,011-0,023$) skorları arasında da düşük orta-orta şiddette pozitif yönde ilişki bulundu (Tablo 2). SWM skorları ile PANSS ölçeğinin negatif sendrom ve genel psikopatoloji alt başlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

PANSS skorları ile yürüme ve dengenin birlikte değerlendirildiği WLAB testi skorları arasındaki ilişkiye bakıldığında WLAB testinin gözler kapalı şekilde yapılan test alt başlıkları ile arasında düşük orta-orta şiddette pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r=0,33-0,42$; $p=0,015-0,043$) (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamız sonuçlarına göre; şizofrenik bireylerde semptom şiddetinin artması, fonksiyonel performansındaki düşüşlerle; yürüme ve dengedeki bozulmalarla ve plantar duyu eşiklerinin yükselmesi ile düşük orta derece ve orta derecede ilişkili görünmektedir.

Vestibular nukleus ile serebellumun flocculonodular lobu arasındaki etkileşim ve SV'nin fonksiyonelliği, PD'nin sağlanması ve sürdürülmesinde önemlidir¹⁻³.

Tablo 1. Bireylerin demografik özellikleri

	X \pm SS	Min-Max
Yaş (yıl)	43,78 \pm 12,39	30–55
Boy (cm)	171,94 \pm 9,16	152–182
Vücut ağırlığı (kg)	62,84 \pm 13,53	49–93
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	21,53 \pm 2,18	18,2–29,1
Hastalık süresi (yıl)	18,55 \pm 11,39	7–26
Son bir yıl içinde düşme sıklığı (adet)	2,83 \pm 2,56	0–6
Eğitim durumu	n (%)	
İlkokul	13 (28,88)	
Ortaokul	13 (28,88)	
Lise	14 (31,11)	
Üniversite	5 (11,11)	
Kadın/Erkek	23 (51,11)/22 (48,89)	

cm, santimetre; kg, kilogram; m², metrekaare; n, birey sayısı; X \pm SS, ortalama \pm standart sapma; %, yüzde; Min, minimum; Max, maksimum.

Tablo 2. Semptom şiddeti ile plantar duyu, postural denge, fonksiyonel performans ve düşme riski arasındaki ilişki

SWM	Pozitif Sendrom		Negatif Sendrom		Genel Psikopatoloji		Toplam	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Sağ	0,52	0,001*	0,15	0,342	0,027	0,109	0,35	0,025*
Sol	0,48	0,002*	0,18	0,272	0,28	0,083	0,36	0,023*
Toplam	0,51	0,001*	0,17	0,298	0,28	0,083	0,37	0,021*
BDS	-0,33	0,030*	-0,40	0,013*	-0,39	0,020*	-0,41	0,011*
TDEÖ	0,36	0,023*	0,41	0,011*	0,38	0,021*	0,41	0,011*
TUG	0,33	0,030*	0,35	0,025*	0,42	0,009*	0,34	0,030*

SWM, Semmes-Weinstein monofilamentleri; BDS, Berg denge skalası; TDEÖ, Tinetti düşme etkinlik ölçeği; TUG, süreli kalk yürü testi.

Tablo 3. Semptom şiddeti ile yürüme arasındaki ilişki

WLAB	Pozitif Sendrom		Negatif Sendrom		Genel Psikopatoloji		Toplam	
	r	p	r	p	r	p	r	p
(i), GA	0,18	0,196	0,20	0,125	0,24	0,072	0,25	0,109
(i), GK	0,34	0,041*	0,33	0,043*	0,38	0,023*	0,40	0,020*
Sol Taraf (ii), GA	0,21	0,095	0,16	0,238	0,18	0,195	0,21	0,095
Sol Taraf (ii), GK	0,37	0,025*	0,38	0,023*	0,36	0,026*	0,41	0,019*
Sağ Taraf (ii), GA	0,20	0,125	0,16	0,238	0,14	0,262	0,16	0,225
Sağ Taraf (ii), GK	0,33	0,043*	0,38	0,023*	0,33	0,043*	0,39	0,022*
(iii), GA	0,14	0,226	0,19	0,175	0,29	0,053	0,32	0,040*
(iii), GK	0,36	0,029*	0,35	0,040*	0,37	0,025*	0,42	0,015*

GA, gözler açık; GK, gözler kapalı; WLAB, walk-a-line ataxia battery.

Şizofrenik bireylerde hastalığın progresyonuyla birlikte SV'de görülen dejeneratif değişiklikler postürsal salınımları artırarak dengenin sağlanmasını zorlaştırmaktadır⁶⁻¹³. Plantar duyunun, dengenin devam ettirilmesinde önemli bir kavram olduğu bilinmesine karşın²¹⁻²⁵, şizofrenik bireylerde görülen PD'deki kötüleşme SV anomalileri ile ilişkilendirilmiş olup semptom şiddetinin artmasıyla birlikte plantar duyunun nasıl değiştiği ile ilgili herhangi bir veriye rastlanılmamıştır. Bu çalışmada ise şizofrenik bireylerde semptom şiddetinin artması ile plantar duyunun ilişkili olabileceği saptandı. Ayrıca plantar duyu azalmasıyla birlikte düşme riskinde artış ve fonksiyonel performansta da düşüşler tespit edildi. Bu kapsamda çalışmamız şizofrenik bireylerde semptom şiddetinin ilgili parametreler ile muhtemel ilişkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

Şizofrenik bireylerde semptom şiddetinin artmasının fiziksel aktiviteye olumsuz etkisi ile literatürde bazı çalışmalar vardır⁶⁻¹³. Scheewe ve ark. sağlıklı bireylerle göre şizofrenik bireylerin daha fazla uykuya meyilli

olduklarını, fiziksel olarak inaktif olduklarını ve kardiyorespiratuar uygunluklarının daha düşük olduğunu saptamışlardır³⁹. Kinney ve ark. serebellar patolojilere bağlı olarak şizofrenik bireylerde bipolar bireylere ve sağlıklı bireylere göre yürümenin bozulduğunu; şizofreniklerde ataksik yürüyüşün hakim olduğunu ifade etmişlerdir.³⁴ Çalışmamızda semptom şiddeti ile, WLAB testi skorlarından özellikle gözler kapalı yapılan testlerle olan ilişkisinin, gözler açık yapılan testlerle olan ilişkisinden daha üstün olduğu saptandı. Visual inputların ortadan kaldırıldığı durumlarda yürüme ve performansın kötüleştiği görüldü. Teng ve ark. yapmış oldukları çalışmada duyu geri bildirim azaltıldığı veya zorlaştırıldığı durumlarda şizofreniklerdeki postürsal salınımın sağlıklı bireylere göre artmış olduğunu ifade etmişlerdir. Bu yönüyle çalışmamız literatür ile uyumludur.³⁵ PANSS skorlarının artmasına bağlı olarak ve psikotropik ilaçlar sebebiyle³⁶ nöromuskuler yapıda meydana gelen patomekaniksel ve patofizyolojik değişimlerden dolayı şizofrenik bireylerde postürsal

instabilite sıklıkla görülmektedir^{1,36}. Artan PANSS skorlarının PD'yi olumsuz etkileyerek düşme riskini artırdığı ile ilgili sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Bu çalışmanın bazı limitasyonlarından bahsetmek gerekir. Birincisi; çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşları dekatlar halinde bölünmüş olsaydı yaşa bağlı olarak değişen sonuç ölçümlerinin şizofreni semptom şiddeti ile ilişkisi daha efektif olarak ortaya koyulabilirdi. İkincisi; çalışmaya remisyona döneminde olan şizofrenik bireyler dahil edildiğinden dolayı remisyona döneminde olmayan şizofrenik bireylerdeki fiziksel ve fonksiyonel parametreler ile semptom şiddeti arasındaki ilişki halen bilinmemektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, şizofrenik bireylerde semptom şiddetinin artması, plantar duyu azalması, postürsal salınımların artması, denge ve yürümenin bozulması; bunlara bağlı olarak düşme riskinin artması ile düşük orta derece ve orta derecede ilişkili görünmektedir.

Şizofrenik bireylerin hastalık progresyonunun yanında fiziksel ve fonksiyonel özelliklerinin de gözden kaçırılmaması gereken parametreler olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Marvel CL, Schwartz BL, Rosse RB. A quantitative measure of postural sway deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;68(2-3):363-72.
- Bhattacharya A, Morgan R, Shukla R, Ramakrishnan H, Wang L. Non-invasive estimation of afferent inputs for postural stability under low levels of alcohol. *Ann Biomed Eng* 1987;15:533-50.
- Diener HC, Dichgans J, Guschlbauer B, Bacher M, Langenbach P. Disturbances of motor preparation in basal ganglia and cerebellar disorders. *Prog. Brain Res* 1989;80:481-8(discussion 479-80).
- Volz H, Gaser C, Sauer H. Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia—a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophr. Res* 2000;46:45-56.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 1997;349:1730-34.
- Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olie JP, Krebs MO. The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr Bull* 2008;34(1):155-72.
- Gebhardt S, Hartling F, Hanke M, Mittendorf M, Theisen FM, Wolf-Ostermann K, et al. Prevalence of movement disorders in adolescent patients with schizophrenia and in relationship to predominantly atypical antipsychotic treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15(7):371-82.
- Le Seach A, Picard H, Gorsane MA, Vidal PP, Amado I, Krebs MO. A step toward an objective quantification of subtle neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;198(2):230-4.
- Ho BC, Mola C, Andreasen NC. Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol Psychiatry* 2004;55(12):1146-53.
- Nasrallah HA. Neurologic comorbidities in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 6:34-46.
- Varambally S, Venkatasubramanian G, Thirthalli J, Janakiramaiah N, Gangadhar BN. Cerebellar and other neurological soft signs in antipsychotic-naive schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(5):352-6.
- Matsuura Y, Fujino H, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, et al. Standing postural instability in patients with schizophrenia: Relationships with psychiatric symptoms, anxiety, and the use of neuroleptic medications. *Gait Posture* 2015;41(3):847-51.
- Leutwyler H, Hubbard E, Cooper BA, Dowling G. Impact of a Pilot Videogame-Based Physical Activity Program on Walking Speed in Adults with Schizophrenia. *Community Ment Health J* 2018;54(6):735-9.
- Toosizadeh N, Mohler J, Armstrong DG, Talal TK, Najafi B. The influence of diabetic peripheral neuropathy on local postural muscle and central sensory feedback balance control. *PLoS ON* 2015;10(8):e0135255.
- Kito K, Suzuki K. Research on the Effect of the Foot Bath and Foot Massage on Residual Schizophrenia Patients. *Arch Psychiatr Nurs* 2016;30(3):375-81.
- Aboraya A. Scientific Forum on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)-An Invitation. *Psychiatry (Edmont)* 2010;7(11):32-6.
- Banwell HA, Mackintosh S, Thewlis D. Foot orthoses for adults with flexible pes planus: a systematic review. *J Foot Ankle Res* 2014;7(1):23.
- Sung PS. Kinematic analysis of ankle stiffness in subjects with and without flatfoot. *Foot (Edinb)* 2016;26:58-63.
- Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005;79(2-3):231-8.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull* 1987;13:261-75.
- Berquin AD, Lijesevic V, Blond S, Plaghki L. An adaptive procedure for routine measurement of light-touch sensitivity threshold. *Muscle Nerve* 2010;42:328-38.

22. Valk GD, de Sonnaville JJ, van Houtum WH, Heine RJ, van Eijk JT, Bouter LM, et al. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. *Muscle Nerve* 1997;20:116–8.
23. Bell-Krotoski JA, Fess EE, Figarola JH, Hiltz D. Threshold detection and Semmes-Weinstein monofilaments. *J Hand Ther* 1995;8:155–162.
24. Lee S, Kim H, Choi S, Park Y, Kim Y, Cho B. Clinical usefulness of the two-site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. *J Korean Med Sci* 2003;18(1):103–7.
25. Katon JG, Reiber GE, Nelson KM. Peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity and diabetes status: NHANES 1994–2004. *Diabetes Care* 2013;36(6):1604–6.
26. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Canadian Journal of Public Health* 1992;83:7–11.
27. Tisher K, Mann K, VanDyke S, Johansson C, Vallabhajosula S. Functional measures show improvements after a home exercise program following supervised balance training in older adults with elevated fall risk. *Physiother Theory Pract* 2018;5:1–13.
28. Çınarlı T, Koç Z. Fear and risk of falling, activities of daily living, and quality of life: assessment when older adults receive emergency department care. *Nurs Res* 2017;66(4):330–5.
29. Fein G, Smith S, Greenstein D. Gait and balance in treatment-naïve active alcoholics with and without a lifetime drug codependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36(9):1550–62.
30. Choi HS, Shin WS, Bang DH, Choi SJ. Effects of Game-Based Constraint-Induced Movement Therapy on Balance in Patients with Stroke: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2017;96(3):184–190.
31. Iatridou G, Pelidou HS, Varvarousis D, Stergiou A, Beris A, Givissis P, et al. The effectiveness of hydrokinesiotherapy on postural balance of hemiplegic patients after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2017;1:269215517748454.
32. Flansbjerg UB, Holmback AM, Downham D, Patten C, Lexell J. Reliability of gait performance tests in men and women with hemiparesis after stroke. *J Rehabil Med* 2005;37:75–82.
33. Yoshino Y, Yoshida T, Mori T, Hirota S, Iga J, Ueno S. Risk of idiopathic normal pressure hydrocephalus in older inpatients with schizophrenia. *Int Psychogeriatr* 2016;28(5):863–8.
34. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Woods BT. Neurologic signs of cerebellar and cortical sensory dysfunction in schizophrenics and their relatives. *Schizophr Res* 1999;35:99–104.
35. Teng YL, Chen CL, Lou SZ, Wang WT, Wu JY, Ma HI, et al. Postural Stability of Patients with Schizophrenia during Challenging Sensory Conditions: Implication of Sensory Integration for Postural Control. *PLoS One* 2016;11(6):e0158219.
36. Koreki A, Tsunoda K, Suzuki T, Hirano J, Watanabe K, Kashima H, et al. Clinical and demographic characteristics associated with postural instability in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(1):16–21.
37. Kaltsatou A, Kouidi E, Fountoulakis K, Sipka C, Theochari V, Kandylis D, et al. Effects of exercise training with traditional dancing on functional capacity and quality of life in patients with schizophrenia: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2015;29(9):882–91.
38. Hayran M, Hayran M. Sağlık Araştırmaları için Temel İstatistik. Art Ofset Matbaacılık Yayıncılık Organizasyon; Ltd.;Ankara; 2011.
39. Scheewe T, Jörg F, Takken T, Deenik J, Vancampfort D, Backx F, Cahn W. Low physical activity and cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: a comparison with matched healthy controls and associations with mental and physical health. *Frontiers in psychiatry* 2019;10:87.



Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis Associated with Hepatitis C

Hepatit C'ye Bağlı Kronik Hepatit ve Karaciğer Sirozu Hastalarında Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Düzeyleri

Kenan Çadircı¹, Havva Keskin², Nihat Okçu³

¹Department of Internal Medicine, University of Health Sciences, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum; ²Department of Internal Medicine, İstanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, İstanbul; ³Department of Gastroenterology, Erzurum Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey.

ABSTRACT

Aim: The hepatitis C virus is a significant public health problem across the world. The purpose of this study is to investigate whether serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) can be used as a non-invasive marker of liver damage in patients with hepatitis C virus infection-related chronic hepatitis (Chronic Hepatitis C- CHC) and liver cirrhosis (LC).

Material and Method: A total of newly diagnosed 44 patients (34 with CHC and 10 with LC) and 28 healthy subjects were recruited into the study. All the patients had not yet received any treatment for the disease. Detailed medical histories and systemic examination were recorded for all study participants. Also, biochemical and hematological parameters, viral markers, VEGF levels, and upper abdominal ultrasounds were evaluated for all study participants. All subjects in the patient group also underwent biopsy of the liver. Serum VEGF levels were determined by ELISA method.

Results: Mean CHC, LC and healthy control group VEGF levels were 255±237 pg/ml, 198±130 pg/ml, and 78±27 pg/ml, respectively. VEGF values in CHC group were significantly higher as compared to the controls ($p < 0.001$), but the elevation in the LC group was not statistically significant ($p = 0.06$). VEGF levels of the CHC group decreased as degrees of fibrosis, based on Ishak Fibrosis Scores increased. Similarly, VEGF levels of the LC group decreased as Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores increased at subgroup analysis based on the CTP classification system. Additionally, a VEGF level above 115 pg/ml was determined to predict development of chronic hepatitis with 67% specificity and 79% sensitivity, but any VEGF level was unable to predict the development of LC.

Conclusion: Serum VEGF levels may be used as a non-invasive marker of progressive damage and regeneration occurring in the liver, but the current findings need to be supported with randomized controlled trials involving wider patient groups.

Key words: hepatitis C virus; VEGF; fibrosis; chronic hepatitis; liver cirrhosis

ÖZET

Amaç: Hepatit C virüsü, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmamızın amacı, hepatit C virüs enfeksiyonu ilişkili kronik hepatit (Kronik Hepatit C- KHC) ve karaciğer sirozu (KCS) olan hastalarda serum Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)' nün, karaciğer hasarının noninvazif bir belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya yeni tanı konulmuş 44 hasta (34'ü KHC ve 10'u KCS) ve 28 sağlıklı kişi alındı. Hastalardan hiçbiri karaciğer hastalığı için henüz herhangi bir tedavi almamıştı. Tüm çalışma katılımcıları için ayrıntılı tıbbi öyküler ve sistemik muayene kaydedildi. Ayrıca tüm katılımcıların biyokimyasal ve hematolojik parametreleri, viral belirteçleri, VEGF düzeyleri ve üst abdominal ultrasonografik değerlendirilmeleri yapıldı. Hasta grubunda yer alan tüm hastalara karaciğer biyopsisi uygulandı. Serum VEGF düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: KHC, KCS ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama VEGF değerleri sırasıyla: 255±237 pg/ml, 198±130 pg/ml ve 78±27 pg/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubuna göre KHC grubunun VEGF değeri anlamlı derecede yüksek ($p < 0.001$) iken, KCS grubunun VEGF değeri yüksekliği ise anlamlı değildi ($p = 0.06$). KHC grubunun Ishak skoru göz önüne alınarak yapılan fibrozis evrelemesine göre, fibrozis derecesi arttıkça VEGF düzeylerinin azaldığı gözlemlendi. Benzer şekilde KCS grubunda da Child-Turcotte-Pugh (CTP) evreleme sistemine göre yapılan alt grup analizlerinde CTP skoru ilerledikçe VEGF düzeylerinin azaldığı tespit edildi. Ayrıca, VEGF'in 115 pg/ml üzerinde tespit edilmesi kronik hepatit gelişmesini %67 spesifite ve %79 sensitivite ile predikte edebileceği, ancak KCS gelişmesini predikte edebilme özelliğinin olmadığı gösterildi.

Sonuç: Serum VEGF düzeylerinin karaciğerde meydana gelen progressif bir harabiyetin ve rejenerasyonun noninvazif bir göstergesi olarak kullanılabileceği, ancak mevcut verilerin daha geniş hasta gruplarında çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: hepatit C virüsü; VEGF; fibrozis; kronik hepatit; karaciğer sirozu

İletişim/Contact: Kenan Çadircı, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, 25070, Erzurum, Turkey • **Tel:** 0544 344 42 70 • **E-mail:** doktorcadirci@hotmail.com • **Geliş/Received:** 15.12.2018 • **Kabul/Accepted:** 28.05.2019

ORCID: Kenan Çadircı, 0000-0002-2765-4288 • Havva Keskin, 0000-0003-1794-4473 • Nihat Okçu, 0000-0002-0457-7945

Introduction

According to the World Health Organization (WHO), approximately 71 million people worldwide have chronic hepatitis C (CHC) infection, and approximately 399,000 people die every year from CHC-related diseases such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma¹. Therefore, hepatitis C and hepatitis C related diseases remain a worldwide serious public health problem.

Hepatitis C virus (HCV) infection causes liver damage in many patients with the development of varying degrees of inflammation and fibrosis. The main complication of chronic HCV infection is liver fibrosis². The fibrotic tissue can be increased by intrahepatic hypoxia. This increased fibrosis causes resistance to intrahepatic blood flow. Local inflammatory reactions also occur in several diseases of the liver³. This hypoxia and inflammation are one of the main stimulants of angiogenesis, defined as the formation of new vessels from pre-existing vessels. Physiological angiogenesis occurs during liver regeneration and increases to new functional sinusoids, while pathological angiogenesis emerges in the presence of fibrosis⁴. Angiogenesis is a complex and dynamic process regulated by numerous pro-angiogenic and anti-angiogenic molecules, and in which Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) plays a key role⁵. VEGF is a growth factor specific to endothelial cells that plays a regulatory role in physiological angiogenesis as well as in pathological angiogenesis^{6,7}.

Liver fibrosis is characterized by the excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) components, the primary source of which are activated hepatic stellate cells (HSC)⁸. Fibrosis developing in tissue is directly associated with HSC activation². When liver tissue is damaged by factors such as various toxins, hepatitis, autoimmune diseases, and steatohepatitis, HSCs are activated by inflammatory mediators and respond to the damage in the liver with an intensive increase in ECM through conversion into a myofibroblast-like phenotype. Several signaling pathways and effectors are involved in liver fibrosis, and VEGF and its receptors is the most important growth factor signal in the initiation of angiogenesis⁹. VEGF and its receptors can also be expressed by HSCs activated as a response to hypoxic stimuli and during liver injury¹⁰.

There has always been considerable interest in the role of VEGF in showing liver damage and progression of disease in chronic hepatitis (CH), a progressive disease characterized by inflammation, hepatocellular necrosis and fibrosis, and in cases of LC occurring with the

progression of that disease. The purpose of this study was to determine whether VEGF can be used as a non-invasive marker of disease progression in chronic liver diseases resulting from HCV infection.

Material and Method

Forty-four patients (27 male, mean age 55.6 ± 14.5 years; and 17 women, mean age 54.5 ± 14.0 years) who were diagnosed with CHC and hepatitis C-related LC at Erzurum Ataturk University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology and Department of Internal Medicine Clinic were recruited into the study for more than one year. Patients were divided into two groups depending on diagnosis, a CHC group (34 patients, mean age 51.0 ± 12.7) and a LC group (10 patients, mean age 69.5 ± 8.2). For the control group, 28 healthy individuals (17 men and 11 women, mean age 51.7 ± 18.1) were enrolled into the study. Detailed histories were taken, and detailed physical examinations were done for all participants including cases and controls. In addition, biochemical and hematological parameters were measured after 12-h fasting, and viral markers and upper abdominal ultrasound were investigated. In addition to these procedures, all subjects in the patient group underwent a liver biopsy. Definite diagnoses were made because of a review of these parameters. All procedures were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All participants gave their written informed consents to participate in the study, and the study was approved by the local ethics institute

VEGF Assay

Ten milliliters of blood were collected from all patients and healthy controls following 12-h fasting. All blood samples were placed into dry and sterile experimental tubes. After being left to stand for approximately 45 min, the specimens were centrifuged at 4000 rpm for serum separation. Next, 500 μ l of serum samples were placed into Eppendorf tubes and stored at -80°C until VEGF assay. The remainder of the sera samples were used for routine biochemical procedures. Sera set aside for microbiological study were sent to the microbiology laboratory. Serum VEGF assay was performed in the biochemistry department using ELISA with ready-made commercial kits. The results were expressed as pg/ml (RayBio, Human VEGF, Cat#ELH-VEGF-001, Georgia, USA).

Viral Marker Assay

Serological markers from our entire patient and control groups were studied in the hospital Microbiology Laboratory. The Anti-HCV test was performed using ELISA (Anti-HCV: DIA. PRO one Diagnostic Bioprobes SRL, Milan, Italy. 3rd generation). The HCV RNA test was performed using PCR on a Real-Time Bio-Rad Thermal Cycler device for nucleic acid isolation, and a Fluorion HCV QNP v2.1 (Iontek A. S., Turkey) for PCR amplification.

Radiological Technique

All participants in the patient and control groups underwent upper abdominal ultrasonography.

Histological and Clinical Analysis

All patients in the study were diagnosed using a biopsy. The biopsy materials were evaluated pathologically, and necroinflammation grade and fibrosis stage were determined accordingly. The classification was based on the modified Knodel (Ishak) scoring system¹¹. No groups were constituted based on the degree of necroinflammation in this study. Patients were divided into six groups (F1, F2, F3, F4, F5, and F6), based on the stage of biopsy, fibrosis was determined histologically using the Ishak scoring system. Due to the low number of patients, F1 fibrosis was classified as Stage A, F2-F3 as Stage B, F4 as Stage C, and F5-F6 as Stage LC (cirrhosis). Intra-stage LC group evaluation was performed using the Child-Turcotte-Pugh (CTP) system^{12,13}.

Statistical Analysis

Since the groups were not normally distributed, intergroup comparisons were performed using the Mann-Whitney U test. Pearson's correlation coefficient was used to examine relations among variables. Student's t test was used and the numerical values were expressed as arithmetic mean \pm standard deviation. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was employed to determine a cut-off point for VEGF in predicting the development of chronic hepatitis. The $p < 0.05$ was regarded as statistically significant. Statistical analyses were performed on SPSS for Windows, version 17.0 software (IBM-SPSS, Chicago, USA).

Results

The healthy group consisted of 28 subjects (17 men and 11 women) with a mean age of 51.7 ± 18.1 years and a mean VEGF value of 78 ± 27 pg/ml. The CHC group

consisted of 34 patients (20 men and 14 women) with a mean age of 51.0 ± 12.7 years and a mean VEGF value 255 ± 237 pg/ml. VEGF levels were significantly higher in the CHC group than in the control group ($p_1 < 0.001$) (Table 1). Based on fibrosis stages elicited from pathological study based on the Ishak scoring system, the CHC group consisted of nine Stage A patients, 11 Stage B, and 14 Stage C. Mean VEGF values were 338 ± 197 pg/ml for Stage A, 238 ± 289 pg/ml for Stage B, and 214 ± 218 pg/ml for Stage C (Figure 1). Statistical analysis among the three groups revealed a significant difference between Stage A and Stage B ($p = 0.04$), but none between Stage A and Stage C ($p = 0.2$), nor between Stage B and Stage C ($p = 0.7$). VEGF values decreased as a degree of fibrosis in the CHC group increased. In addition, a significant correlation was observed between the necroinflammation score and the stage of fibrosis in the CHC group, with necroinflammation score rising in line with fibrosis ($r = 0.975$, $p = 0.000$).

The LC group consisted of 10 patients (7 men and 3 women) with a mean age of 69.5 ± 8.2 years. There were five patients in Child A and five patients in Child B according to the CTP classification system. Mean VEGF in the LC patients was 198 ± 130 pg/ml. This LC group VEGF value was higher than the mean VEGF value in the control group, but the difference was not statistically significant ($p_2 = 0.06$). At subgroup analyses, VEGF values decreased as CTP stage increased (Child A- 207 ± 89 pg/ml, Child B- 189 ± 173 pg/ml), but the difference between the two groups was not statistically significant ($p = 1$). The relevant data are shown in Figure 1. The ROC analysis showed that VEGF above 115 pg/ml predicted the development of chronic hepatitis with 67% specificity and 79% sensitivity (Figure 2), but any VEGF level was unable to predict the development of LC.

Discussion

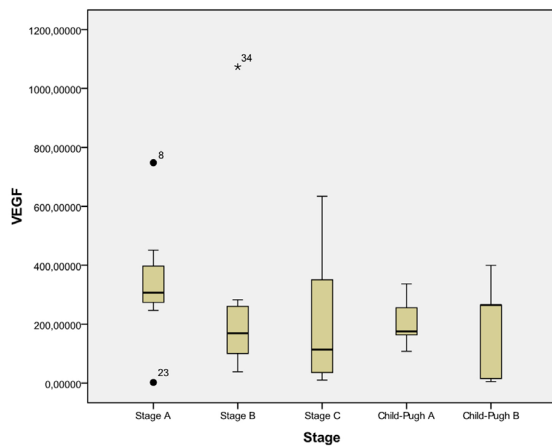
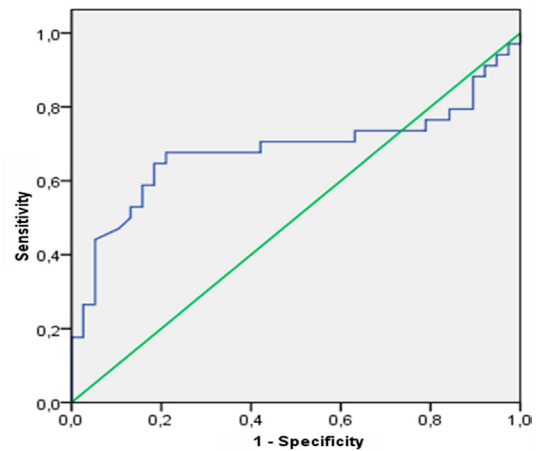
Degree of liver fibrosis is a factor of prognostic importance in terms of treatment outcomes in patients with CHC¹⁴. Liver biopsy is still the gold standard in determining the grade and stage of liver disease^{14,15}. Due to the difficulty and complications of this invasive procedure, investigation into methods of diagnosis and follow-up with non-invasive methods is continuing. In that context, there is a growing focus on VEGF, because the VEGF value evaluation is less invasive procedure than biopsy to show liver damage and the disease progression.

Various publications have examined the role of VEGF in conditions such as the diverse liver diseases and

Table 1. Demographic and biochemical characteristics of the patient and control groups with average values and standard deviations

	Chronic Hepatitis Group (n: 34)	Liver Cirrhosis Group (n: 10)	Control Group (n: 28)	p ₁	p ₂
Age (years)	51±13	69±8	52±18	0.538	0.003
AST (U/L)	54±66	68±50	24±13	0.001	0.001
ALT (U/L)	63±61	42±33	21±14	0.001	0.2
Alb (g/dl)	4.0±0.3	2.7±0.5	4.2±0.2	0.1	0.001
PT (sec)	14±0.9	18±3.6	13±1.5	0.1	0.001
VEGF (pg/ml)	255±237	198±130	78±27	<0.001	0.06
Serum HCV RNA (copy/ml) 10 ³	4.503±11.285	14.010±30.479	-	<0.001	<0.001

p₁, comparison of the CHC and control groups; p₂, comparison of the LC and control groups; n, patient number.

**Figure 1.** The mean VEGF values of the subgroup.**Figure 2.** The ROC curve for VEGF 115 pg/ml.

hepatocellular cancer^{16–21}. Some studies have reported low VEGF levels in patients with chronic hepatocellular failure^{16,17}, while others have reported VEGF level elevation^{18,19}. High VEGF levels have also been reported in patients with LC and experimentally induced cirrhosis^{20,21}. We also determined high VEGF levels in both the CHC and LC groups, however this elevation was only significant in the CHC group.

According to Akiyoshi et al.¹⁶, 133 patients involved [21 with acute hepatitis (AH), 40 with CH, 34 with LC, 16 with fulminant hepatitis, 10 with primary biliary cirrhosis, and 12 with autoimmune hepatitis], reported high VEGF levels in the AH group and low levels in the CH and LC groups. We were unable to perform such an evaluation due to the absence of an AH group in our study. In contrast to Akiyoshi et al.¹⁶, we found VEGF levels were higher in CH and LC groups. These discrepancies may be because the patients in the CH group in their study, included subjects associated with hepatitis B as well as hepatitis C. Variations in terms of male-female ratio and age in the two studies may have also affected the results. Further

studies with larger patient groups may shed more light on the relationship between underlying primary disease and VEGF. Akiyoshi et al.¹⁶ also reported no correlation between serum VEGF levels and fibrosis scores in the CHC group, while VEGF levels decreased as fibrosis grade increased in the CHC group in our study. According to Desideri et al.¹⁷, which included 151 patients (77 with CH and 74 with LC), found low serum VEGF levels in both the CH and LC groups compared to the control group and that VEGF levels decreased as fibrosis in the patients with CHC increased.

In addition, Amarakurpar et al.¹⁸ showed that there is angiogenesis in 45.5% of CHC patients by VEGF positivity while CD34 was negatively at liver tissue cytology in the cases. CD34 and VEGF were determined in 20.9%, 46.5%, 75%, and 80% of fibrosis stage 1, 2, 3, and 4 cases, respectively, and angiogenesis was reported to increase in line with fibrosis levels. As evaluated by Selcado et al.¹⁹, 36 patients with CHC were treated with a combination of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. They reported increased VEGF and angiopoietin-2 (Ang-2) levels before treatment, while

a significant decrease was determined in both factors after treatment. The authors concluded that serum VEGF and Ang-2 were practical, non-invasive, and useful markers of disease progression and a treatment for patients with CHC. The role of VEGF in experimentally-induced fibrogenesis in rats was investigated by Rosmorduc et al²⁰. They examined the potential roles of VEGF and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in experimental fibrogenesis established via bile duct ligation. They reported VEGF and FGF-2 in less than 3% of normal rat hepatocytes, while two weeks after ligation, VEGF expression was determined in more than 95% of hepatocytes²⁰. In another study of cirrhosis experimentally-induced with diethylnitrosamine (DEN) in rats, it was reported that the progression of liver fibrosis was related to hepatocellular hypoxia and angiogenesis, and the microvessel density was correlated with the release of VEGF and its receptor Flt-1 in the liver²¹.

In conclusion, in the present study, it was assumed that the higher VEGF values in the CHC and CLC groups compared to the control group occurred in association with intrahepatic hypoxia resulted from the continuing necroinflammatory process and the accompanying fibrotic process in the liver. Mean VEGF values in the LC group were higher than those of the control group, but not statistically significantly higher, may be due to the low number of patients in the LC group. VEGF levels in liver diseases increased during acute hepatitis and chronic hepatitis healing phases. Therefore, we conclude this is due to increasing regeneration process and in association with the HSC hyperfunction.

According to our study results, VEGF levels decreased during the passage from CH to cirrhosis and increased compared to healthy individuals. Therefore, VEGF follows a parallel course to the inflammatory and regenerative process accompanying the liver disease, and it may be a marker that can indicate the progression of the hepatic disease. Limitation of this study is the relatively small sample size. There is a need for more case-controlled trials to take more information on this topic.

References

1. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (Accessed 10.02.2019)
2. Aguilera V, Berenguer M. Hepatitis C and fibrosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96(6):402–14.
3. Medina J, Arroyo AG, Sanchez-Madrid F, Moreno-Otero R. Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology* 2004;39:1185–95.

4. Chaparro M, Sanz-Cameno P, Trapero-Marugán M, García-Buey L, Moreno-Otero R. Mechanisms of angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Annals of Hepatology* 2007;6(4):208–13.
5. Soria JC, Fayette J, Armand JP. Molecular targeting: targeting angiogenesis in solid tumors. *Annals of Oncology* 2004;15(4):iv223-iv7.
6. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Seminars in Cancer Biology* 1999;9:211–20.
7. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation* 1996;15(93):1493–5.
8. Huang YH, Chen MH, Guo QL, Chen YX, Zhang LJ, Chen ZX et al. Interleukin-10 promotes primary rat hepatic stellate cell senescence by upregulating the expression levels of p53 and p21. *Mol Med Rep* 2018;17(4):5700–7.
9. Aydın MM, Akçalı KC. Liver fibrosis. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:14–21.
10. Ankoma-Sey V, Wang Y, Dai Z. Hypoxic Stimulation of Vascular Endothelial Growth Factor expression in activated rat hepatic Stellate cells. *Hepatology* 2000;31(1):141–8.
11. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, Groote JD, Gudat F. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 1995;22:696–9.
12. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Philadelphia. *Major Probl Clin Surg* 1:1–85.
13. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni Mc, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646–9.
14. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001;3142–6.
15. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patient with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44–8.
16. Akiyoshi F, Sata M, Suzuki H, Uchimura Y, Mitsuyama K, Matsuo K et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in various liver diseases. *Dig Dis Sci* 1998;1:41–5.
17. Desideri G, Ferri C. Circulating vascular endothelial growth factor levels are decreased in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis depending on the degree of hepatic damage. *Clin Sci* 2000;99:159–60.
18. Amarakurpar AD, Amarakurpar DN, Vibhav S, Patel ND. Angiogenesis in chronic liver disease. *Ann Hepatol* 2007;6:170–3.
19. Salcedo XM, Medina J, Sanz-Cameno P, García-Buey L, Martín-Vilchez S, Borque MJ, et al. The potential of angiogenesis soluble markers in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42:696–701.
20. Rosmorduc O, Wendum D, Corpechot C, Galy B, Sebbagh N, Raleigh J, et al. Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. *Am J Pathol* 1999;155(4):1065–73.
21. Corpechot C, Barbu V, Wendum D, Kinnman N, Rey C, Poupon R, et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expression are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1010–21.



Kardiyak Sendrom X Hastalarında CYP2J2 Polimorfizminin Belirlenmesi

Detection of CYP2J2 Polymorphism in Cardiac Syndrome X Patients

Melissa Tatlıdil Akal¹, Burak Önal², Deniz Özen¹, Bülent Demir³, Ahmet Gökhan Akkan¹, Sibel Özyazgan¹

¹*İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı;* ²*Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı;* ³*İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

ABSTRACT

Aim: Cardiac Syndrome X patient population is defined as typical angina with detected ischemia in non-invasive tests and normal epicardial coronary arteries in coronary angiography. The increase in CRP levels and other inflammatory markers in CSX patients indicates that the disease has an inflammatory pathogenesis. CYP2J2, a cytochrome P450 enzyme, is expressed in high amounts in the coronary artery endothelium, smooth muscle cells and cardiomyocytes. The main role of CYP2J2 is derivation of arachidonic acid into 4 different types of epoxyeicosatrienoic acids (EET), which are 5,6-, 8,9-, 11,12- 14,15-. These EETs inhibit formation of the inflammatory response by decreasing endothelial expression of TNF- α induced VCAM-1 and reduce the adhesion of leukocytes to vascular endothelium by inhibiting NF- κ B. CYP2J2 gene -76G>T polymorphism causes a decrease in expression of CYP2J2 and its metabolites. In this study, we aimed to investigate the relationship between CSX, in whose pathophysiology inflammation is thought to play a role and CYP2J2 gene -76G>T polymorphism, which is known to be involved in inflammatory response.

Material and Method: We compared consecutive 125 CSX patients and 125 healthy individuals in terms of CYP2J2 gene -76G>T polymorphism. The genotyping of the polymorphism was applied by using real time-PCR method.

Results: There was no statistically significant difference between the patients and the control when TT, GT and GG genotypes were analyzed ($p>0,05$).

Conclusion: It is suggested that CYP2J2 -76G>T polymorphism does not play an important role in the pathogenesis of CSX.

Key words: cardiac syndrome X; inflammation; CYP2J2; polymorphism; microvascular dysfunction

ÖZET

Amaç: Tipik anjinaya sahip, invaziv olmayan testlerde iskemi bulgusuna rastlanan ve koroner anjiyografide normal epikardiyal koroner arterlere sahip hasta popülasyonu Kardiyak Sendrom X (KSX) olarak tanımlanmaktadır. KSX hastalarında CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin artması, hastalığın inflamasyon aracılı bir patogeneze sahip olduğunu gösterir niteliktedir. Sitokrom P450 enzimi olan CYP2J2, koroner arter endotel, düz kas hücreleri ve kardiyomiyositlerde yüksek düzeylerde eksprese edilen bir hem protein ailesi üyesidir. CYP2J2'nin başlıca görevi, araşidonik asidin; 5,6- 8,9- 11,12- 14,15- olmak üzere 4 farklı çeşit epoksieikozatrienoik asitlere (EET) dönüşümünü sağlamaktır. Bu EET'ler, TNF- α ile uyarılan VCAM-1'in, endotelial ekspresyonunu azaltarak inflamatuvar yanıt oluşumunu baskılamakta ve NF- κ B'yi de inhibe ederek vasküler duvara lökosit adezyonunu azaltmaktadır. CYP2J2 geni -76G>T polimorfizmi, hücre içerisinde CYP2J2 ve metabolitlerinin ekspresyonunda düşüğe neden olmaktadır. Biz bu çalışmamızda, patofizyolojisinde inflamatuvar süreçlerin etkili olduğu düşünülen KSX hastalığı ile inflamatuvar yolla rol aldığı bilinen CYP2J2 geni -76G>T polimorfizmi arasındaki bağlantıyı incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Ardışık 125 KSX hastası ve 125 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu, CYP2J2 geni -76G>T polimorfizmi açısından karşılaştırdık. DNA örneklerinden CYP2J2 geni -76G>T polimorfizminin genotipleme gerçek zamanlı PCR metodu kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarında görülen TT, GT ve GG genotipleri incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Bu durum KSX hastalığının patogenezinde, inflamasyon artışına neden olan CYP2J2 geni -76G>T polimorfizminin önemli bir rolü olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: kardiyak sendrom X; inflamasyon; CYP2J2; polimorfizm; mikrovasküler disfonksiyon

İletişim/Contact: Sibel Özyazgan, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye • **Tel:** 0532 674 02 04 • **E-mail:** ozyazgans@yahoo.com • **Geliş/Received:** 07.05.2019 • **Kabul/Accepted:** 19.07.2019

ORCID: Melissa Tatlıdil Akal, 0000-0003-3607-0732 • Burak Önal, 0000-0002-7846-875X • Deniz Özen, 0000-0002-3095-1208 • Bülent Demir, 0000-0003-1767-408X • Ahmet Gökhan Akkan, 0000-0002-6799-1721 • Sibel Özyazgan, 0000-0002-2511-3541

Giriş

Tipik anjina ve iskemi bulgularına rağmen, uygulanan koroner anjiyografide, koroner arterlerin normal olarak izlendiği klinik tablo; Kardiyak Sendrom X (KSX) olarak tanımlanmaktadır. KSX patofizyolojisi, net olarak aydınlatılmamış olsa da, inflamasyon, endotelial ve mikrovasküler disfonksiyonun etkili olabileceği düşünülmektedir¹⁻³.

İnflamatuvar süreç, endotelial hücrelerin koruyucu yolunu bozarak, farklılaşan monositlerin mediaya invazyonunu kolaylaştırır ve aterotrombotik sürece katkıda bulunur⁴. KSX 'in C-reaktif protein (CRP), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), interlökin-6 (IL-6) ve IL-10 gibi inflamasyon belirteçleri ile ilişkisi gösterilmiştir⁵⁻⁸. CRP plazma düzeylerinin, endotelial hücre aktivasyonu ve koroner endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir^{9,10}. KSX patogenezinde, artan CRP düzeyleri ile beraber endotelial disfonksiyon ve artmış endotelin-1 (ET-1) ekspresyonuna bağlı olarak azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı; mikrovasküler anjina ve sistemik endotelial vazoreaktivitenin bozulmasında rol oynayabilir^{11,12}. CRP konsantrasyonlarının, KSX hastalarının koroner arterlerindeki intima media kalınlığı ile korelasyonu olduğunun gösterilmesi, bu hastalarda koroner anjiyografideki normal bulgulara rağmen bozulmuş arteriyel duvar yapısını ve bu hastalardaki aterosklerotik yükü doğrular niteliktedir¹³.

CYP monoooksijenaz enzim sistemleri, ökaryot ve prokaryotlarda bulunan, çok geniş bir hem protein ailesidir¹⁴. CYP2J2 ise, en yaygın bulunan ve işlevsel olarak önemli CYP epoksijenaz izoformlarından biridir ve predominant olarak araşidonik asidi (AA), 5,6-, 8,9-, 11,12- ve 14,15- Epoksieikozatrienoik asit (EET) olmak üzere dört farklı biyolojik olarak aktif EET'ye dönüştürür. Bu AA kaynaklı EET'lerin kuvvetli endojen vazodilatör, antioksidan ve inflamasyon inhibitörleri olduğu ve altında yatan mekanizmanın ise proinflamatuvar bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kapp B'nin (Nf-κB) inhibisyonuna dayalı olduğu gösterilmiştir¹⁵.

CYP2J2 ekspresyonunda meydana gelen farklılıkların sebebi temel olarak CYP2J2 geni-76G >T polimorfizmi gibi tek nükleotid polimorfizmidir ve hücre içinde CYP2J2 ve metabolitlerinin ekspresyonunda düşüşe neden olmaktadır¹⁶. Bu düşüşe bağlı olarak antiinflamatuvar EET'lerin sentezinin azalması, CYP2J2 geni-76G>T polimorfizmini birçok patolojik duruma dahil

etmektedir¹⁷. CYP2J2 geni -76G>T polimorfizmi ile ilgili yapılan çalışmalar, patofizyolojisinde inflamasyonun da rol oynadığı bilinen koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar üzerine yoğunlaşmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir¹⁸.

Biz bu çalışmamızda, patofizyolojisinde inflamasyonun rol oynadığı düşünülen KSX hastalığı ile birçok kardiyovasküler hastalık patogenezinde rol aldığı bilinen CYP2J2 geni-76G>T polimorfizminin arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Çalışmamızda, katılımcılardan alınan periferik kan örneklerinden elde edilen genomik DNA üzerindeki CYP2J2 geni -76G>T polimorfizminin belirlenmesi amacı ile gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) yöntemi kullanılarak genotipleme yapıldı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca onaylanan (Onay No: 02-68997) çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Farmakogenetik laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerden Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzası alındı ve tüm katılımcılar Dünya Sağlık Örgütü'nün Helsinki Deklarasyonunda belirtilen etik standartlara uygun şekilde çalışmaya dahil edildi.

Hasta Seçimi

Çalışmamızda, ESC 2006 stabil angina kılavuzu kriterlerine göre tanısı konulmuş, ardışık 125 KSX hastası (yaş ortalaması 53,1±11,0) ve benzer demografik özelliklere sahip framingham risk skoruna göre 10 yıllık kardiyak olay geçirme oranı %10'nun altında olan ardışık 125 sağlıklı kontrol bireyden (yaş ortalaması 51,1±11,6) oluşan toplam 250 katılımcı yer almaktadır. Hasta ve kontrol bireylerin tanısı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde konulmuştur.

Genotipleme

Hasta ve sağlıklı kontrol bireylerden K3-EDTA'lı steril tüplere alınan periferik kan örnekleri, DNA izolasyonu gerçekleştirilene dek -20°C'de muhafaza edildi. Genomik DNA izolasyonu, Invitrogen PureLink Genomik DNA Kiti (katalog numarası: K1820-02) içerisinde bulunan protokole uygun olarak yapıldı. Her birey için 200 µl periferik kan örneği kullanıldı.

Tablo 1. Hedef dizi ve alleller için tanımlanan VIC/FAM boyları

Hedef Dizi [VIC (A alleli)/FAM (C alleli)]
GACAGGCGACGGTCCCGCCCGCCT[A/C]GCTCCCAGCGTGCCCGCCTCCCA

İzole edilen DNA örneklerinin saflığı ve konsantrasyonu Thermo Scientific NanoDrop 2000 Spektrofotometre kullanılarak yapıldı. DNA saflığı 260 nm/280 nm Optik Dansite (OD) değeri oranı ile, DNA konsantrasyonu ise 260 nm'deki OD değeri ile tespit edildi. Saf olarak izole edilen tüm DNA örnekleri, genotipleme işlemi yapılabilmek için -20°C'de muhafaza edildi.

qPCR yöntemi, TaqMan® Genotyping Master Mix (4381657) ile Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System cihazı ile uygulandı. Genotip analizi TaqMan® SNP Genotyping Assay (rs890293) kitinin protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi. Polimorfik bölgeler VIC ve FAM boyları kullanılarak, bölgeye spesifik TaqMan® problemleri ile belirlendi (Tablo 1).

PCR döngüsünün ilk adımı olan başlangıç denatürasyonu 95°C'de 10 dakika boyunca gerçekleştirildi. Ardından 95°C'de 15 saniye boyunca denatürasyon, 60°C'de 1 dakika boyunca eşleşme ve sentez aşamaları bir döngü halinde 35 defa tekrar edildi. Son aşamadaki 1 dakika boyunca 60°C'de son sentez işleminin ardından, genotipleme sonuçları elde edildi.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

CYP2J2 geni -67G>T polimorfizminin Kardiyak Sendrom X'teki rolünü araştırdığımız çalışmada; hasta grubunda, kadın hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda yaş, BMI değeri ve sigara kullanım oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 2).

Hasta grubunda AKŞ ve üre değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek görülmüş, ALT değeri ise anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşük belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunda AST, kreatinin, GGT, HDL, HGB, LDL, MPV, PLT, TG, total kolesterol ve ürik asit değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 3).

Hasta grubunda; DM, HT, KKB kullanımı, aile öyküsü (AÖ), ARB/ACE inhibitörü kullanımı, beta bloker kullanımı ve statin kullanım oranları, kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek görülmüştür (Tablo 4).

KSX hastaları ve kontrol grubu arasında, CYP2J2 geni -76G>T polimorfizmi, genotip dağılımı açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p>0,05$) bulunmamıştır (Tablo 5).

KSX hastalarının allel dağılımları incelendiğinde, major allel G ve minör allel T frekansları sırasıyla %90,2 ve %9,8 belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise, major allel G ve minör allel T frekansları sırasıyla %93,9 ve %6,1 olarak tespit edilmiştir. Toplam birey sayısı baz alındığında allel dağılımı; G alleli için %92 T alleli için ise %8 olarak bulunmuştur (Tablo 6).

Tartışma

Primer mortalite nedeni olarak kardiyovasküler hastalıklar; günümüzde primer mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir ve en sık görülen türü de koroner arter hastalığıdır (KAH). KAH'a sahip olduğu düşünülerek koroner anjiyografi yapılan olguların ise yaklaşık %20-30'unda koroner arterlerin normal yapıda olduğu saptanmaktadır^{19,20}. Günümüzde tipik anjinası olan ve non-invaziv testlerde iskemiye rastlanan; ancak koroner anjiyogramları normal olarak değerlendirilen hasta popülasyonuna, Kardiyak Sendrom X (KSX) veya mikrovasküler anjina tanısı konulmaktadır¹⁻³.

Yapılan birçok çalışma, KSX'in görülme sıklığının kadınlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. İskemik kalp hastalığı şüphesi ile ilk kez kardiyak katerizasyon uygulanan 32,856 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, anjiyografi sonrasında normal koroner arterlere sahip olma oranı kadınlarda %23,3 iken erkeklerde bu oran %7,1 olarak bulunmuştur²¹. Anjina şikayeti ile anjiyografiye alınan 886 hastada yapılan başka bir çalışmada ise, normal koroner arterlere sahip olma oranı, kadınlarda %41 iken, erkeklerde %8 olarak belirlenmiştir²². Ayrıca, perimenapozal ve postmenapozal kadınlarda tıkalı KAH olmaksızın anjina görülmesi, kadınlarda

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda BMI karşılaştırması

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
		Ort.±s.s./n - %	Med (Min-Mak)	Ort.±s.s./n - %	Med (Min-Mak)	
Yaş		53,1±11,0	54 (17-75)	51,1±11,6	50 (25-77)	0,093
Cinsiyet	Kadın	80 / %68		63 - %51		0,007
	Erkek	37 - %32		60 - %49		
BMI		24,3±2,7	24 (19-32)	24,9±2,3	25 (20-33)	0,070
Sigara	Kullanmıyor	84 - %72		96 - %78		0,263
	Kullanıyor	33 - %28		27- %22		

Ki-kare test/Mann-Whitney U test. BMI, vücut kitle indeksi

Tablo 3. Hasta ve kontrol bireylere ait demografik veriler

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort. ± s. s.	Med (Min-Mak)	Ort. ± s. s.	Med (Min-Mak)	
AKŞ	102,2±29,9	96 (72-266)	91,7±10,7	91 (72-137)	0,008
ALT	20,0±15,0	17 (7-152)	23,9±14,5	20 (8-91)	0,007
AST	20,6±7,7	19 (6-74)	21,9±10,2	19 (11-103)	0,434
Kreatinin	0,9±1,1	1 (0-9)	0,7±0,1	1 (0-1)	0,372
GGT	25,1±18,1	21 (9-156)	25,7±12,4	23 (7-74)	0,120
HDL	48,0±14,0	47 (24-129)	48,0±19,9	44 (29-179)	0,174
HGB	12,9±1,6	13 (5-16)	13,2±1,5	13 (7-17)	0,215
LDL	125,8±41,0	121 (14-254)	126,2±34,4	120 (44-224)	0,675
MPV	8,7±1,2	8 (6-14)	8,6±0,9	9 (7-11)	0,688
PLT	249,8±54,4	249 (137-398)	260,9±57,4	248 (131-477)	0,268
TG	146,3±89,5	123 (41-603)	133,3±65,1	129 (17-382)	0,792
Total Kolesterol	202,4±43,6	200 (101-343)	203,8±39,0	205 (52-292)	0,797
Üre	32,7±14,9	31 (4-132)	28,6±7,7	29 (12-49)	0,017
Ürik Asit	4,8±1,4	5 (2-10)	5,0±1,4	5 (1-8)	0,338

Bağımsız örneklem t test/Mann-Whitney U test. AKŞ, açlık kan şekeri; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; GGT, gama-glutaril transferaz; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; HGB, hemoglobin, LDL; düşük yoğunluklu lipoprotein; MPV, ortalama platelet hacmi; PLT, platelet sayısı; TG, trigliserid.

Tablo 4. Hasta ve kontrol bireylere ait demografik veriler

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
DM	Yok	95	81	119	97	0,000
	Var	22	19	4	3	
HT	Yok	82	70	103	84	0,012
	Var	35	30	20	16	
KKB	Kullanmıyor	101	86	113	92	0,167
	Kullanıyor	16	14	10	8	
AÖ	Yok	68	58	97	79	0,001
	Var	49	42	26	21	
ARB/ACE İnhibitörü	Kullanmıyor	95	81	109	89	0,108
	Kullanıyor	22	19	14	11	
Beta Bloker	Kullanmıyor	96	82	111	90	0,065
	Kullanıyor	21	18	12	10	
Statin	Kullanmıyor	89	76	95	77	0,831
	Kullanıyor	28	24	28	23	

Ki-kare test. DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KKB, kalsiyum kanal blokeri; AÖ, aile öyküsü; ARB/ACE inhibitörü, anjiyotensin II reseptör blokeri/anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü.

Tablo 5. Hasta ve kontrol bireylerde CYP2J2 geni-76G >T polimorfizmi genotip dağılımı

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
CYP2J2 Genotipi	TT	2	2	1	1	1,000
	GT	19	16	13	11	0,270
	GG	96	82	109	89	0,208

ki-kare test

Tablo 6. Hasta ve kontrol bireylerde CYP2J2 geni-76G >T polimorfizmi allel dağılımı

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Total	
		n	%	n	%	n	%
Allel	T	23	9,8	15	6,1	38	8
	G	211	90,2	231	93,9	442	92

ki-kare test

risk oranının erkeklere oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir²³. Bizim çalışmamızda ise, söz konusu araştırmalara paralel olarak, KSX hastalarındaki kadın birey sayısı, kontrol grubundaki kadın birey sayısına oranla anlamlı derecede yüksek ($p < 0,05$) bulunmuştur.

KSX hastalarında, hipertansiyon (HT) ve insülin direnci gibi hastalıkların arka planda görülme sıklığı oldukça yüksektir²⁴. Birçok çalışmada hiperinsülineminin, KSX hastalarında, kontrol grubuna göre daha yaygın olarak görüldüğü belirlenmiştir^{25,26}. Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara paralel olarak, hasta grubunda DM ve HT görülme oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ($p < 0,05$) bulunmuştur.

Kronik inflamasyonun belirteci olan CRP, MCP-1, ve IL-6'nın KSX ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. CRP'nin, VCAM-1 ve endotelin-1 ekspresyonunun artışı sonucu NO biyoyararlanımını azaltarak, KSX'teki endotel aktivasyonunun sebebi olduğu öne sürülmektedir. KSX hastalarında CRP seviyelerinin yükseldiği ve bu durumun, hem miyokardiyal iskeminin elektrokardiyogram bulguları, hem de klinik hastalık aktiviteleri ile korelasyon gösterdiği görülmüştür^{27,28}. KSX hastaları ile kontrol bireylerin inflamasyon tablolarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, sistemik inflamasyon düzeyinin KSX hastalarında kontrol bireylere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir²⁹.

Sitokrom P450 (CYP) enzim ailesi, araşidonik asidi, EET'lere dönüştürmekte ve böylelikle antiinflamatuvar etki göstermektedir¹⁵. EET'lerin fizyolojik

konsantrasyonları; TNF- α ile uyarılmış endotelial hücreler VCAM-1 ekspresyonu ve VCAM-1 aktivitesini azaltarak, inflamatuvar yanıtı baskılar ve NF- κ B'yi de inhibe ederek lökositlerin vasküler duvara adezyonunu azaltır¹⁵. Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bilgiler, ateroskleroz patogenezinde yer alan inflamatuvar süreçte CYP enzimlerinin önemli rol oynadığına dair kanı oluşturmaktadır. Ateroskleroz başlangıcı, vasküler endotelial hücrelerin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir³⁰. Endotelial hücreler aktive olduktan sonra ise VCAM-1, E-selektin ve ICAM-1 gibi lökositlerin endotele adezyonunu sağlayan hücre yüzey moleküllerini eksprese ederler³¹. NF- κ B'nin uyarımı ile gerçekleşen süreç sonrasında, damar duvarındaki hücrelerde bulunan adezyon molekülleri ve sitokinler, kemokinler gibi inflamasyon ile ilişkili molekülleri kodlayan birçok genin transkripsiyonu da regüle olmaktadır³².

CYP2J2 geninde meydana gelen polimorfizmler, araşidonik asit metabolizmasını değiştirerek EET sentezini etkilemektedir³³. -76G>T polimorfizmi; CYP2J2 geninin promotör bölgesinde bulunmaktadır. Söz konusu polimorfizm, transkripsiyon faktörü bağlanma bölgesi Sp1'in kaybı sonucunda EET sentezinin azalmasına sebep olmaktadır¹⁷. Bunun yanında, araşidonik asit metabolizmasında görev alan ve böbrekte de eksprese edilen CYP2J2 enzimi, kalsinörin inhibitörleri ile ilişkili renal hasarda rol almaktadır ve CYP2J2 -76G>T polimorfizminin de renal hasar riski üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir³⁴. Genvigir ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre; CYP2J2 -76T alleli taşıyan ve takrolimus tedavisi gören böbrek transplantasyon hastalarında, bulantı ve kusma yan etkilerinin görülme ihtimali; -76GG genotipine sahip hastalar ile kıyaslandığında 5,30 kat daha yüksektir³⁵. Göğüs kanseri hastalarında yapılan başka bir çalışmada da, CYP2J2 -76G>T polimorfizmi varlığında kemoterapinin yol açtığı hematolojik toksisite riskinin yüksek olduğu saptanmıştır³⁶.

CYP2J2 geni -76G>T polimorfizmi ile, inflamatuvar yanıtın önem taşıdığı KAH, miyokard enfarktüsü (MI), hipertansiyon (HT) gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasındaki ilişki üzerine birçok araştırma yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir¹⁸. Spiecker tarafından yapılan bir çalışmada, -76G>T polimorfizminin bir ya da iki kopyasına sahip olmasının, anjiyografik olarak gösterilebilen KAH'a sahip olma riskini artırdığı gösterilmiştir¹⁷. Bunu destekleyecek şekilde Ping Yin Liu da yaptığı bir çalışmada, CYP2J2 geni -76G>T polimorfizminin,

Tayvan'daki genç bireylerde MI görülmesinde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir³⁷. King ve arkadaşları ise HT riskini araştırdıkları farklı bir çalışmada, söz konusu polimorfizmin HT riski ile ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir³⁸. Bu çalışmayı destekleyen diğer çalışmalara bakıldığında, *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizminin, Ruslarda³⁹, Çin Han popülasyonunda⁴⁰ ve Suudi popülasyonunda⁴¹ HT riskini artırdığı öne sürülmüştür. Diğer yandan; *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizmi ve KVH arasında bir ilişki bulunmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur. Lee tarafından yapılan bir çalışmada, *CYP2J2* varyant allellerini taşıyan Afrikan-Amerikan'larda düşük KAH riski belirlenirken, beyaz ırkta anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir⁴². Hoffmann tarafından yapılmış olan bir başka çalışmada ise *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizminin, KAH veya MI için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir⁴³. Bu çalışmaların bulgularına paralel nitelikte KVH risk profili gösteren 1000 kişinin katıldığı bir çalışmada, *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizminin, MI gelişiminde önemli bir rolü olmadığı bildirilmiştir⁴⁴.

CYP2J2'nin ateroskleroz ve KAH gibi kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra, Alzheimer Hastalığı gibi inflamatuvar kökeni bulunan hastalıklarla da bağlantılı olduğu bilinmektedir. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığına sahip hastalarla yapılan bir çalışmada, *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizmi T alleli ve GT+TT genotip frekanslarının, sağlıklı kontrol bireyler ile karşılaştırıldığında hastalarda anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda, hem *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizmi T allelinin hem de GT+TT genotiplerinin geç başlangıçlı Alzheimer Hastalığına yakınlıkla ilişkili olduğu anlaşılmıştır⁴⁵.

CYP2J2 geni -76G>T polimorfizmi ile ilgili yapılan çalışmalara ait genotipleme sonuçlarına bakıldığında, hasta ve sağlıklı bireylerdeki GG genotipine sahip birey sayısının, GT ve TT genotipine sahip birey sayısından yüksek olduğu bildirilmektedir. Hoffmann ve ark. yaptıkları çalışmada, GG genotipine sahip bireylerin oranı %87,7; GT genotipine sahip bireylerin oranı %11,9 ve TT genotipine sahip bireylerin oranı da %0,4 olarak bildirilmiştir⁴³. Aynı şekilde Zhu Q ve ark. yaptıkları çalışmada, GG genotipine sahip bireylerin oranı %90,9 iken GT genotipine sahip bireylerin oranı %8,9 ve TT genotipine sahip bireylerin oranı da %0,2 olarak bildirilmiştir⁴⁶. Çalışmamızın genotipleme analizi sonucunda elde ettiğimiz verilere

göre; GG (%85) genotipine sahip bireylerin oranı; yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlara paralellik göstererek GT (%13) ve TT (%1) genotiplerine sahip bireylere oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında; *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizminin toplumlar ve ırklar arası bir farklılık göstermediği sonucuna varılabilir.

Çalışmamızın allel frekans analizinde, KSX hastalarında G alleli frekansı; %90,2 iken T alleli frekansı ise %9,8 oranında bulunmuştur. Kontrol bireylerde ise G alleli, %93,9 gibi yüksek bir oranda hasta bireylere paralel biçimde bulunurken; T alleli de %6,1 oranında bulunmuştur. Bu bağlamda, toplam birey sayısı baz alındığında allel dağılımı ise G alleli için %92 olarak yüksek bir yüzdede bulunurken T alleli ise %8 olarak düşük bir yüzdede bulunmuştur.

King ve ark., KVH ile *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, beyaz ırktaki allel frekansını T alleli için %8 bulurlarken; G alleli için ise %92 oranında bulmuşlardır¹⁶. Yine King ve ark.'ın; HT ile *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada da, beyaz ırk için tespit edilen allel dağılımları, yaptıkları diğer çalışmaya ve bizim yaptığımız çalışmaya da paralel olarak T alleli için daha düşük oranda ve %8 olarak bulunurken G alleli için de daha yüksek oranda; %92 olarak saptanmıştır³⁸. Söz konusu allel dağılımları incelendiğinde, Türk toplumunun diğer beyaz ırk toplumlarına benzer oranda allel dağılımına sahip olduğu görülmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında; farklı popülasyonlarda yapılan çalışmaları da göz önüne aldığımızda, *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizmi T allel frekansının kısmen de olsa yüksek oranda bulunmasının, bazı inflamatuvar hastalıklara yol açabileceği kanısına varılmaktadır. Bununla ilgili olarak, Çin Han popülasyonunda yapılan ve MI ile *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; MI geçiren hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki allel dağılımları sırasıyla T: %18 G: %82; T: %12 G: %88 olarak görülmüş ve T allel yüksekliğinin MI ile ilişkisi olduğu öne sürülmüştür³⁷. Afrikan Amerikan popülasyonu ile yapılan farklı çalışmalara baktığımızda ise; T allel frekanslarının, %10⁴⁷, %14³⁸, ve %17¹⁶ gibi kısmen yüksek oranlarda olduğunu görmekteyiz. Bu verilere paralel olarak; *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizmi ile ateroskleroz arasındaki riskin farklı topluluklar arasında belirlenmesinin amaçlandığı bir çalışmada; *CYP2J2*

geni -76G>T polimorfizminin, Afrikan Amerikan topluluğundaki KAH ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı derecede bulunurken; beyaz ırkta da anlamlı bir ilişki gözlemlenmediği bildirilmiştir⁴². Bu çalışmalar, Çin Han popülasyonu ve Afrikan Amerikan popülasyonunda olduğu gibi *CYP2J2* geni -76G>T bölgesinde T allel frekansının yüksek oluşunun, MI ve ateroskleroz gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkisini açıklayabilmektedir.

Çalışmamızda, KSX hastalarının *CYP2J2* geni -76G>T bölgesi genotip dağılımları, kontrol grubu ile kıyaslandığında; istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuç; inflamatuvar yanıtta önemli bir rolü olan *CYP2J2* enzimini kodlayan gen üzerinde bulunan -76G>T polimorfizminin, KSX hastalığının patofizyolojisinde önemli bir etkisinin olmadığını işaret etmektedir. İlerleyen zamanlarda yapılacak olan çalışmalarda, KSX hastalığı ve *CYP2J2* geni -76G>T polimorfizmi arasındaki ilişkinin farklı popülasyonlar arasında incelenmesinin yanı sıra hasta ve kontrol birey sayılarının artırılması ile de daha aydınlatıcı sonuçlar elde edilebileceğini öngörmekteyiz.

Kaynaklar

- Egashira, K., T. Inou, Y. Hirooka, A. Yamada, Y. Urabe, and A. Takeshita, Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med*, 1993. 328(23): p. 1659-64.
- Quyyumi, A.A., R.O. Cannon, 3rd, J.A. Panza, J.G. Diiodati, and S.E. Epstein, Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation*, 1992. 86(6): p. 1864-71.
- Vane, J.R., E.E. Anggard, and R.M. Botting, Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*, 1990. 323(1): p. 27-36.
- Christodoulidis, G., T.J. Vittorio, M. Fudim, S. Lerakis, and C.E. Kosmas, Inflammation in coronary artery disease. *Cardiol Rev*, 2014. 22(6): p. 279-88.
- On, Y.K., R. Park, M.S. Hyon, S.K. Kim, and Y.J. Kwon, Are low total serum antioxidant status and elevated levels of C-reactive protein and monocyte chemoattractant protein-1 associated with cardiac syndrome X? *Circ J*, 2005. 69(10): p. 1212-7.
- Li, J.J., C.G. Zhu, J.L. Nan, J. Li, Z.C. Li, H.S. Zeng, et al., Elevated circulating inflammatory markers in female patients with cardiac syndrome X. *Cytokine*, 2007. 40(3): p. 172-6.
- Dominguez-Rodriguez, A., P. Abreu-Gonzalez, P. Avanzas, M.A. Gomez, and J.C. Kaski, Elevated circulating soluble form of CD40 ligand in patients with cardiac syndrome X. *Atherosclerosis*, 2010. 213(2): p. 637-41.
- Demir, B., B. Onal, S. Ozyazgan, C. Kandaz, H. Uzun, G. Aciksari, et al., Does Inflammation Have a Role in the Pathogenesis of Cardiac Syndrome X? A Genetic-Based Clinical Study With Assessment of Multiple Cytokine Levels. *Angiology*, 2016. 67(4): p. 355-63.
- Pasceri, V., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000. 102(18): p. 2165-8.
- Verma, S., S.H. Li, M.V. Badiwala, R.D. Weisel, P.W. Fedak, R.K. Li, et al., Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, 2002. 105(16): p. 1890-6.
- Maseri, A., F. Crea, J.C. Kaski, and T. Crake, Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 1991. 17(2): p. 499-506.
- Legrand, V., J.M. Hodgson, E.R. Bates, F.M. Aueron, G.B. Mancini, J.S. Smith, et al., Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*, 1985. 6(6): p. 1245-53.
- Arroyo-Espliguero, R. and J.C. Kaski, Microvascular dysfunction in cardiac syndrome X: the role of inflammation. *CMAJ*, 2006. 174(13): p. 1833.
- Gonzalez, F.J., The molecular biology of cytochrome P450s. *Pharmacol Rev*, 1988. 40(4): p. 243-88.
- Node, K., Y. Huo, X. Ruan, B. Yang, M. Spiecker, K. Ley, et al., Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science*, 1999. 285(5431): p. 1276-9.
- King, L.M., J. Ma, S. Srettabunjong, J. Graves, J.A. Bradbury, L. Li, et al., Cloning of *CYP2J2* gene and identification of functional polymorphisms. *Mol Pharmacol*, 2002. 61(4): p. 840-52.
- Spiecker, M., H. Darius, T. Hankeln, M. Soufi, A.M. Sattler, J.R. Schaefer, et al., Risk of coronary artery disease associated with polymorphism of the cytochrome P450 epoxygenase *CYP2J2*. *Circulation*, 2004. 110(15): p. 2132-6.
- Ma, J., S. Ramachandran, F.T. Fiedorek, Jr., and D.C. Zeldin, Mapping of the *CYP2J* cytochrome P450 genes to human chromosome 1 and mouse chromosome 4. *Genomics*, 1998. 49(1): p. 152-5.
- Brandon, S., Chest pain in patients with normal coronary arteriograms. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983. 287(6404): p. 1491-2.
- Bass, C., C. Wade, D. Hand, and G. Jackson, Patients with angina with normal and near normal coronary arteries: clinical and psychosocial state 12 months after angiography. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983. 287(6404): p. 1505-8.
- Humphries, K.H., A. Pu, M. Gao, R.G. Carere, and L. Pilote, Angina with "normal" coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J*, 2008. 155(2): p. 375-81.
- Sullivan, A.K., D.R. Holdright, C.A. Wright, J.L. Sparrow, D. Cunningham, and K.M. Fox, Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ*, 1994. 308(6933): p. 883-6.

23. Parsyan, A. and L. Pilote, Cardiac syndrome X: mystery continues. *Can J Cardiol*, 2012. 28(2 Suppl): p. S3-6.
24. Jadhav, S.T., W.R. Ferrell, J.R. Petrie, O. Scherbakova, I.A. Greer, S.M. Cobbe, et al., Microvascular function, metabolic syndrome, and novel risk factor status in women with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol*, 2006. 97(12): p. 1727-31.
25. Botker, H.E., O. Frobert, N. Moller, E. Christiansen, O. Schmitz, and J.P. Bagger, Insulin resistance in cardiac syndrome X and variant angina: influence of physical capacity and circulating lipids. *Am Heart J*, 1997. 134(2 Pt 1): p. 229-37.
26. Botker, H.E., N. Moller, P. Ovesen, A. Mengel, O. Schmitz, H. Orskov, et al., Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet*, 1993. 342(8864): p. 136-40.
27. Cosin-Sales, J., C. Pizzi, S. Brown, and J.C. Kaski, C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(9): p. 1468-74.
28. Arroyo-Espliguero, R., N. Mollichelli, P. Avanzas, E. Zouridakis, V.R. Newey, D.K. Nassiri, et al., Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*, 2003. 24(22): p. 2006-11.
29. Torres, J.L. and P.M. Ridker, Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol*, 2003. 18(6): p. 471-8.
30. Cybulsky, M.I. and M.A. Gimbrone, Jr., Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 1991. 251(4995): p. 788-91.
31. Collins, T., H.J. Palmer, M.Z. Whitley, A.S. Neish, and A.J. Williams, A common theme in endothelial activation Insights from the structural analysis of the genes for E-selectin and VCAM-1. *Trends Cardiovasc Med*, 1993. 3(3): p. 92-7.
32. Fries, J.W., A.J. Williams, R.C. Atkins, W. Newman, M.F. Lipscomb, and T. Collins, Expression of VCAM-1 and E-selectin in an in vivo model of endothelial activation. *Am J Pathol*, 1993. 143(3): p. 725-37.
33. Harris, R.C., K.A. Munger, K.F. Badr, and K. Takahashi, Mediation of renal vascular effects of epidermal growth factor by arachidonate metabolites. *FASEB J*, 1990. 4(6): p. 1654-60.
34. Berlin, D.S., K. Sangkuhl, T.E. Klein, and R.B. Altman, PharmGKB summary: cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2: CYP2J2. *Pharmacogenet Genomics*, 2011. 21(5): p. 308-11.
35. Genvigir, F.D.V., A.M. Nishikawa, C.R. Felipe, H. Tedesco-Silva, Jr., N. Oliveira, A.B.C. Salazar, et al., Influence of ABCC2, CYP2C8, and CYP2J2 Polymorphisms on Tacrolimus and Mycophenolate Sodium-Based Treatment in Brazilian Kidney Transplant Recipients. *Pharmacotherapy*, 2017. 37(5): p. 535-545.
36. Ahmed, J.H.M., E.; Ali, G.Y.; Seifu, D.; Bekele, A.; Assefa, M.; Howe, R.; Fotoohi, A.; Hassan, M. and Aklillu, E., CYP2J2*7 Genotype Predicts Risk of Chemotherapy-Induced Hematologic Toxicity and Reduced Relative Dose Intensity in Ethiopian Breast Cancer Patients. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, 2019.
37. Liu, P.Y., Y.H. Li, T.H. Chao, H.L. Wu, L.J. Lin, L.M. Tsai, et al., Synergistic effect of cytochrome P450 epoxygenase CYP2J2*7 polymorphism with smoking on the onset of premature myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2007. 195(1): p. 199-206.
38. King, L.M., J.V. Gainer, G.L. David, D. Dai, J.A. Goldstein, N.J. Brown, et al., Single nucleotide polymorphisms in the CYP2J2 and CYP2C8 genes and the risk of hypertension. *Pharmacogenet Genomics*, 2005. 15(1): p. 7-13.
39. Polonikov, A.V., V.P. Ivanov, M.A. Solodilova, I.V. Khoroshaya, M.A. Kozuhov, V.E. Ivakin, et al., A common polymorphism G-50T in cytochrome P450 2J2 gene is associated with increased risk of essential hypertension in a Russian population. *Dis Markers*, 2008. 24(2): p. 119-26.
40. Wu, S.N., Y. Zhang, C.O. Gardner, Q. Chen, Y. Li, G.L. Wang, et al., Evidence for association of polymorphisms in CYP2J2 and susceptibility to essential hypertension. *Ann Hum Genet*, 2007. 71(Pt 4): p. 519-25.
41. Alghasham, A., A. Ali, H. Ismail, M. Dowaidar, and A.A. Settin, CYP2J2 -50 G/T and ADRB2 G46A gene polymorphisms in Saudi subjects with hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012. 16(9): p. 1027-31.
42. Lee, C.R., K.E. North, M.S. Bray, D.J. Couper, G. Heiss, and D.C. Zeldin, CYP2J2 and CYP2C8 polymorphisms and coronary heart disease risk: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Pharmacogenet Genomics*, 2007. 17(5): p. 349-58.
43. Hoffmann, M.M., P. Bugert, U. Seelhorst, B. Wellnitz, B.R. Winkelmann, B.O. Boehm, et al., The -50G>T polymorphism in the promoter of the CYP2J2 gene in coronary heart disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Clin Chem*, 2007. 53(3): p. 539-40.
44. Borgel, J., D. Bulut, C. Hanefeld, H. Neubauer, A. Mugge, J.T. Epplen, et al., The CYP2J2 G-50T polymorphism and myocardial infarction in patients with cardiovascular risk profile. *BMC Cardiovasc Disord*, 2008. 8: p. 41.
45. Yan, H., Y. Kong, B. He, M. Huang, J. Li, J. Zheng, et al., CYP2J2 rs890293 polymorphism is associated with susceptibility to Alzheimer's disease in the Chinese Han population. *Neurosci Lett*, 2015. 593: p. 56-60.
46. Zhu, Q., Z. Fu, Y. Ma, H. Yang, D. Huang, X. Xie, et al., A novel polymorphism of the CYP2J2 gene is associated with coronary artery disease in Uygur population in China. *Clin Biochem*, 2013. 46(12): p. 1047-1054.
47. Dreisbach, A.W., S. Japa, A. Sigel, M.B. Parenti, A.E. Hess, S.L. Srinouanprachanh, et al., The Prevalence of CYP2C8, 2C9, 2J2, and soluble epoxide hydrolase polymorphisms in African Americans with hypertension. *Am J Hypertens*, 2005. 18(10): p. 1276-81.



Investigation of Relationship between Erythrocyte Sedimentation Rate and Erythrocyte Indices

Eritrosit İndeksleri ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Ergin Taşkın, Seda Çelik, Duygu Mine Yavuz, Fatih Kara

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Kafkas, Kars, Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to assess the whether there was a relationship between ESR and erythrocyte indices (red blood cell (RBC) count, hematocrit, hemoglobin, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), and red cell distribution width (RDW)).

Material and Method: 658 patients who had ESR levels of under 30 mm/h, who are aged between 18 and 50 years, and whose ESR and erythrocyte indices had been measured simultaneously in the same sample were included in the study.

Results: It was found that ESR was negatively correlated with all erythrocyte indices (RBC count, hematocrit, hemoglobin, MCV, MCH, MCHC, and RDW). ESR values in females and later adults were higher than that in males and young adults, respectively.

Conclusion: The erythrocyte factors, particularly hematocrit, must be considered when ESR results are interpreted.

Key words: erythrocyte sedimentation rate; erythrocyte indices; hematocrit

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ESR ile eritrosit indeksleri (kırmızı kan hücresi (RBC) sayısı, hematokrit, hemoglobin, ortalama korpusküler hacim (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin (MCH), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya ESR düzeyi 30 mm/h'nin altında, 18-50 yaş arasında, ESR ve eritrosit indeksleri aynı örnekte aynı anda ölçülen 658 hasta dahil edildi.

Bulgular: ESR'nin tüm eritrosit endeksleri (RBC sayısı, hematokrit, hemoglobin, MCV, MCH, MCHC ve RDW) ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Kadın ve yaşlı erişkinlerde ESR değerleri, sırasıyla, erkek ve genç erişkinlerde olduğundan daha yüksekti.

Sonuç: Eritrosit faktörleri, özellikle hematokrit, ESR sonuçları yorumlanırken göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: eritrosit sedimantasyon hızı; eritrosit indeksleri; hematokrit

Introduction

Erythrocyte sedimentation rate (ESR) is one of the most commonly measured markers of inflammation or tissue injury in clinical practice¹. It is the distance of fall of erythrocytes in the plasma and is expressed as millimeters in 1 hour¹. High ESR levels suggest (a) infection, (b) noninfectious inflammatory disorders, (c) neoplasms, (d) or noninflammatory conditions such as pregnancy and drug use¹⁻³. There are two main factors that may affect ESR: (a) the erythrocyte-related parameters such as size and number and (b) the non-erythrocyte-related parameters such as fibrinogen and immunoglobulins⁴. However, there are only a few studies that investigate effects on ESR of the erythrocyte-related parameters⁵⁻⁶. In this study, we aimed to assess the whether there was a relationship between ESR and erythrocyte indices including red blood cell (RBC) count, hematocrit, hemoglobin, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), and red cell distribution width (RDW).

Material and Method

Ethical approval was obtained from local ethical committee of our faculty (25.04.2018/06). The study was achieved by searching the file records of the patients aged between 18 and 50 years who were examined in February 2018. Exclusion criteria included patients with ESR of over 30 mm/hour; active infectious, inflammatory, and malignant diseases; any chronic heart or renal disease; and medication use. A total

İletişim/Contact: Ergin Taşkın, Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, B114, Kars, Türkiye • **Tel:** 0544 499 42 30 • **E-mail:** ergintaskin65@hotmail.com • **Geliş/Received:** 30.01.2019 • **Kabul/Accepted:** 11.07.2019

ORCID: Ergin Taşkın, 0000-0002-1883-6055 • Seda Çelik, 0000-0003-2055-3537 • Duygu Mine Yavuz, 0000-0002-0425-0766 • Fatih Kara, 0000-0002-9729-5380

of 658 patients were included in the study. ESR and erythrocyte indices (RBC count, hematocrit, hemoglobin, MCV, MCH, MCHC, and RDW) had been measured simultaneously in the same sample. The patients were divided into two groups according to age: young adulthood (18–25 years old) and later adulthood (26–50 years old) and three groups according to MCV levels: macrocytic (>100 fL), normocytic (80–100 fL), and microcytic (<80 fL); to MCHC levels: hyperchromic (>36%), normochromic (31–36%), and hypochromic (<31%); to hemoglobin levels: low (<12 g/dL), normal (12–17 g/dL), and high (>17 g/dL) hemoglobin.

Statistical Analyses

Kolmogorov-Smirnov test was performed to analyse whether data follow normal distribution. Spearman's correlation test was used for data with abnormal distribution. The means of two groups were compared using Student's t-test (for data with normal distribution) or Mann-Whitney U test (for data with abnormal distribution). The means of three groups were compared using Kruskal-Wallis test. $p < 0.05$ were regarded as significant.

Results

We found that ESR was negatively correlated with all erythrocyte indices (RBC count, hematocrit, hemoglobin, MCV, MCH, MCHC, and RDW) (Table 1). When data were grouped according to hemoglobin, MCV, and MCHC levels, significant differences in terms of ESR values were found between groups (Table 2–4). ESR values in females and later adults were higher than that in males and young adults, respectively (Table 5).

Discussion

ESR is a widely used laboratory test and plays a basic role in clinical management of many inflammatory or noninflammatory diseases⁷. It is well known that plasma proteins such as fibrinogen and immunoglobulins affect the ESR⁸. These plasma proteins decrease the negative electrostatic forces between erythrocytes, leading to the aggregation and increasing ESR⁹. However, the erythrocyte factors influencing on ESR are not sufficiently understood. We found that RBC count, hematocrit, hemoglobin, MCV, MCH, MCHC, and RDW are negatively correlated with ESR (Table 1). Which of these factors is directly

Table 1. Correlations between ESR and erythrocyte indices

Erythrocyte indices	ESR	
	r	p
Age	0.068	0.083
RBC count	-0.392	0.000
Hematocrit	-0.474	0.000
Hemoglobin	-0.471	0.000
MCV	-0.166	0.000
MCH	-0.189	0.000
MCHC	-0.183	0.000
RDW	-0.159	0.000

ESR, erythrocyte sedimentation rate; RBC, red blood cell; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW, red cell distribution width.

Table 2. Means and standard deviations of ESR values in the groups according to hemoglobin levels

Hemoglobin Level	ESR	
	mean \pm SD	p
Low (n=45)	20.56 \pm 7.46	0.000 (for all groups)
Normal (n=546)	13.81 \pm 7.48	
High (n=67)	7.00 \pm 5.21	

ESR, erythrocyte sedimentation rate.

Table 3. Means and standard deviations of ESR values in the groups according to MCV levels

MCV Level	ESR (mean \pm SD)
Low (n=79)	17.01 \pm 8.66 ^a
Normal (n=577)	13.14 \pm 7.55 ^b
High (n=2)	5.50 \pm 2.12 ^{a,b}

The different letters show statistically significant difference ($p < 0.05$). ESR, erythrocyte sedimentation rate; MCV, mean corpuscular volume.

Table 4. Means and standard deviations of ESR values in the groups according to MCHC levels

MCHC Level	ESR (mean \pm SD)
Low (n=24)	18.37 \pm 8.57 ^a
Normal (n=598)	13.38 \pm 7.73 ^b
High (n=36)	13.61 \pm 7.38 ^b

The different letters show statistically significant difference ($p < 0.05$). ESR, erythrocyte sedimentation rate; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration.

Table 5. ESR values according to age and gender

	ESR (mean \pm SD)	p
Gender		
Male (n=295)	10.05 \pm 6.79	p=0.000
Female (n=363)	16.44 \pm 7.37	
Age groups		
18–25 years old (n=156)	12.43 \pm 7.08	p=0.047
26–50 years old (n=502)	13.94 \pm 7.97	

ESR, erythrocyte sedimentation rate.

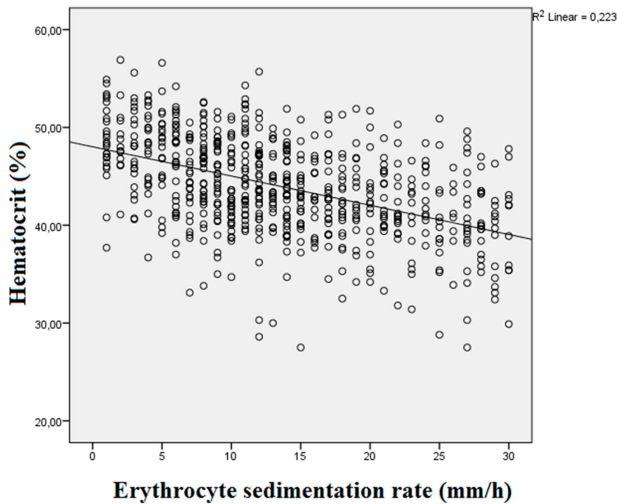


Figure 1. Correlation between erythrocyte sedimentation rate (ESR) and hematocrit.

related to ESR is controversial. It has been suggested that larger erythrocytes cause higher ESR because surface-to-volume ratio (SVR) is lower in erythrocytes with high MCV compared to those with low MCV⁹. As SVR reduces, the negative charge in the erythrocyte surface decreases and ESR increases⁹. On the other hand, it appears to that the main determinant for ESR is hematocrit both in our study (Table 1 and Figure 1) and in the literature¹⁰. Sedimentation of erythrocytes occurs in several stages: (a) rouleaux formation, (b) formation of spheres, and (c) precipitation¹⁰. The radius of the precipitating spheres is inversely associated with hematocrit. As the radius increases, the precipitation accelerates¹⁰.

We chose the patients who have ESR levels of under 30 mm/h, therefore it is expected that ESR levels have been affected by the erythrocyte factors rather than the plasma proteins. In our study, the fact that hematocrit levels are negatively correlated with ESR is coherent with the results of previous studies; however, we found that MCV levels are negatively correlated with ESR unlike the literature. This finding may be a result of the conditions that decrease both hematocrit and MCV as in iron deficiency anemia (IDA). The prevalence of IDA ranges from approximately 30% to 48% in developing countries¹¹. Contrary to expectations, RDW wasn't positively correlated with ESR. This condition indicates that factors other than IDA have affected the results of our study.

We found that the young adults have lower ESR levels when compared with later adults (Table 5). Various researches have shown that elders are prone to have higher ESR levels when compared to that of young ones^{12,13}. It was also seen that females have higher ESR values than that of males. This result may be explained by that females tend to have IDA, thus low hematocrit.

Consequently, the erythrocyte factors, particularly hematocrit, must be considered when ESR results are interpreted. In the light of literature, it may say that there is a need to more studies to understand whether other factors except for hematocrit are directly associated with ESR.

References

1. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015;2: ofv098.
2. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986;146:1581–3.
3. Erdoğan Hİ, Atalay E. Yüksek eritrosit sedimentasyon hızının 25-hidroksi vitamin d ve c-reaktif protein düzeyleri ile ilişkisi. *Sakarya Tıp Dergisi* 2018;8:798–805.
4. Reinhart WH. Erythrocyte sedimentation rate--more than an old fashion? *Ther Umsch* 2006;63:108–12.
5. Ham TC, Curtis FC. Sedimentation rate of erythrocytes. *Medicine (Baltimore)* 1938;17:447.
6. Vaya A, Sarnago A, Fuster O, Alis R, Romagnoli M. Influence of inflammatory and lipidic parameters on red blood cell distribution width in a healthy population. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015;59:379–85.
7. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *WMJ* 2016;115:317–21.
8. Reinhart WH, Nagy C. Albumin affects erythrocyte aggregation and sedimentation. *Eur J Clin Invest* 1995;25:523–8.
9. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate. *Postgraduate Medicine* 1998;103:257–74.
10. Fabry TL. Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. *Blood* 1987;70:1572–6.
11. De Andrade Cairo RC, Rodrigues Silva L, Carneiro Bustani N, Ferreira Marques CD. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. *Nutr Hosp* 2014;29:1240–9.
12. Smith EM, Samadian S. Use of the erythrocyte sedimentation rate in the elderly. *Br J Hosp Med* 1994;51:394–7.
13. Crawford J, Eye-Boland MK, Cohen HJ. Clinical utility of erythrocyte sedimentation rate and plasma protein analysis in the elderly. *Am J Med* 1987;82:239–46.



Kars Bölgesindeki İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Antibiyotik Dirençleri

Epidemiology and Antibiotic Resistance of Urinary Tract Infection in the Kars Region

Mehmet Uslu¹, Murat Bağcıoğlu², Ümit Yener Tekdoğan², Ramazan Kocaaslan², Kürşat Çeçen³

¹Kars Harakani Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği; ²Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kars; ³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to determine the epidemiology, agents and antibiotal sensitivity of urinary tract infections in the Kars region.

Material and Method: Between January 2015 and January 2016, (438 patients) in the policlinics and services of Kafkas University Medical Faculty Health Research Hospital with positive urine culture from the were evaluated. Patients were questioned in terms of age, gender, underlying diseases and complicating factors (pregnancy, urethral catheter etc.).

Results: The most isolated agent from the urine cultures was *Escherichia Coli*(*E.coli*) with the rate of 66,4%.It is identified that policlinic patients, who *E.coli* has been found in their urine have high resistance to ciprofloxacin(22,1%), and cephalosporins(cefepime 23,5%, ceftazidime 22,5% ceftriaxone 26,3%), however they have lowest resistance to nitrofurantoin (4,7%) or amoxicillin clavunat (16,4 %). In hospitalized patients,it is detected that there is a hight resistance to ceftriaxone (48,7%) and ciprofloxacin (48,7%) on the other hand there is low resistance againts the s antibiotics such as amikacin (7,7%), gentamicin (10,3%) or carbapenem (imipenem 2,6%, meropenem 1,3%).

Conclusion: Local resistance rates should be known when ampirical treatment is given in the community acquired urinary tract infection patients. Besides, differences in the rates of antibiotic resistance between hospitalized patients and outpatients should be taken into consideration. Antibiotic treatment should not be initiated without indications, especially if there is no indication, asymptomatic bacteriuria should not be treated.

Key words: antibiotic; bacteria; drug resistance

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Kars bölgesindeki idrar yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, etkenleri ve antibiyotik duyarlıklarının belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Ocak 2015 – Ocak 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi poliklinikleri ve servislerinde alınan idrar kültüründe üreme saptanan 438 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastalar, yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, gebelik ve sondalı olması gibi komplike edici faktörler açısından sorgulandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 438 hastanın idrarından en sık izole edilen etken %66,4 oranı ile *Escherichia coli* (*E.coli*) olarak bulundu. *E.coli* üreyen poliklinik hastalarında siprofloksasin (%22,1) ve sefalosporinlere (sefepim % 23,5, seftazidim %22,5 seftriakson %26,3) yüksek direnç olduğu, nitrofurantoin (%4,7) ve amoksisilin klavunat'a (%16,4) en düşük dirençtespit edildi. Yatan hastalarda seftriakson (%48,7) ve siprofloksasine (48,7) karşı yüksek direnç olduğu, amikasin (%7,7), gentamisin (10,3) veya karbapenem (imipenem %2,6, meropenem %1,3) türevi antibiyotiklere en düşük direnç tespit edildi.

Sonuç: Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu (İYE) hastalarında ampirik tedavi başlanırken yerel direnç oranlarının bilinmesi yanında poliklinik ve yatan hastalarda antibiyotik dirençlerinde farklılıklar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik olarak endikasyon olmadığı sürece antibiyotik tedavisi başlanmamalı, özellikle endikasyon yoksa asemptomatik bakterüriinin tedavi edilmemesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: antibiyotik; bakteri; ilaç direnci

İletişim/Contact: Mehmet Uslu, Kars Harakani Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kars, Türkiye • **Tel:** 0507 747 04 52 • **E-mail:** dr.mhmtuslu@gmail.com • **Geliş/Received:** 22.01.2019 • **Kabul/Accepted:** 24.06.2019

ORCID: Mehmet Uslu, 0000-0002-8370-3793 • Murat Bağcıoğlu, 0000-0003-4927-9164 • Ümit Yener Tekdoğan, 0000-0002-6886-9146 • Ramazan Kocaaslan, 0000-0003-1944-7059 • Kürşat Çeçen, 0000-0002-7797-6023

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) görülme sıklığı açısından toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında birinci sıralarda yer alır. Her yıl kliniğe başvuran milyonlarca hasta İYE tanısı almakta, yaklaşık yüz bin hasta üriner sistem enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatmaktadır. Nozokomiyal İYE hastanede yatış süresi, maliyet ve mortaliteyi artırmaktadır^{1,2}. Dünyada yaklaşık olarak bir yıl içerisinde 150 milyon İYE tespit edildiği ve 6 milyar dolardan fazla maliyetin olduğu tahmin edilmektedir. *Escherichia coli* (*E.coli*) toplum kökenli İYE etkenleri arasında ilk sırada yer almaktadır³.

İYE tedavisinde genellikle ampirik tedavi başlanılmasının sebebi idrar kültür sonucunun yaklaşık olarak 48 saatte çıkması ve patojen bakterinin etyolojisinin genel olarak tahmin edilebilir olmasıdır⁴. İYE tedavisinde standart rehberler yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral absorpsiyonu iyi olan trimetoprim-sulfamethoxazole, siprofloksasin ve beta-laktamlar bu rehberlerde tedavide en sık önerilen antibiyotiklerdir. Ancak zamanla bakteriyel direnç oranlarında artış ampirik tedavide başlanacak antibiyotik seçeneklerini azaltmakta ve tedavinin başarı oranlarını düşürmektedir⁵.

Çalışmamızda amaç özellikle Kars ilindeki İYE'lerin epidemiyolojisi, patojenlerin cinsleri ve direnç yüzdeleri belirlenerek ampirik tedavinin başlanması gerektiği durumlarda yardımcı olabilecek bir rehber oluşturmaktır.

Materyal ve Metot

Ocak 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi poliklinikleri ve servislerinde değerlendirilen hastalardan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarına gönderilen 2067 idrar örneğinden 438 tanesinde üreme olmuştur, üreme olmayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Örnekler; Hastalardan örnek alımı öncesinde steril gazlı bez kullanılarak lokal antiseptik solüsyon veya steril serum fizyolojik ile perine temizliği yapılmıştır. Ardından büyük çocuklardan orta akım idrar örneği 50 ml hacimli, steril plastik kutulara, 2 yaş altı bebeklerden steril torba ile alınmıştır. İdrar örnekleri bekletilmeden laboratuvara ulaştırılmıştır. Laboratuvara gönderilen örneklerde bakterilerin üretilmesi ve tanımlanması amacıyla standart yöntemler kullanıldı. İzole edilen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak,

GSBL varlığı ise Çift Disk Sinerji Testi (ÇDST) kullanılarak araştırıldı. Ayrıca idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların tanımlanması, antimikrobiyal duyarlılıklarının saptanması ve GSBL varlığının araştırılması amacıyla konvansiyonel yöntemlere ek olarak otomatize sistem de [Phoneix 100 BD Microorganism Identification System (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument Systems, Sparks, USA)] kullanıldı.

Bulgular

Hastaların yaşları 1 ile 104 arasında değişmekte olup ortalama $40,82 \pm 30,91$ yıldır.

Hastaların cinsiyetlerine bakıldığında %57,8'si kadın, %42,2'i erkektir. Hastalar yaşlara göre gruplandırıldığında %10,5'i 0-1 yaş arası, %23,3'ü 1-18 yaş arası, %18,9'u 18-45 yaş arası, %47,3'ün ise 45 yaşının üzerinde olduğu tespit edildi.

İYE si olan hastalar değerlendirildiğinde %72,2'nin poliklinik hastası olduğu, %15,5'nin klinik hastası ve %12,3'nün yoğun bakım hastası olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmaya alınan İYE hastaları, eşlik eden hastalıklar açısından incelendiğinde 184 (%42) hastada yandaş hastalık saptandı (Tablo 1). Hastaların %4,3'ünde gebelik tespit edildi.

Hastaların 143'ünün (%32,6) son 3 ayda en az 24 saat antibiyotik kullanmış olduğu saptandı. Hastalardan 64'ünün (%14,6) son 3 ayda hastaneye yatış yaptığı ve 46 (%10,5) hastanın ise son bir yılda cerrahi operasyon geçirdiği tespit edildi.

Kültürde üreyen patojenlerin dağılımlarına bakıldığında ise %66,4'ünün *E.coli*, %10'unun *Klebsiella* spp., %7,3'ünün *Proteus* spp., %5,9'unun *Enterokok* spp., %3,4'ünün *Pseudomonas* spp. ve %3'ünün ise Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

İYE olan hastalarda 0-1 yaş aralığında ve 45 yaş üstünde enfeksiyonlar ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki gözlenmezken, 1-18 ($p=0,006$) ve 18-45 ($p=0,002$) yaş gruplarında ilişki anlamlı bulundu.

E.coli suşlarının Geniş Spektürlü Beta-Laktanaz (GSBL) (-) ve (+) duyarlılık oranları sırasıyla gentamisin (GN) için %90,7 ve %84,6, siprofloksasin (CİP) için %76,5 ve %50,8, levofloksasin (LEV) için (%76,5 ve %58,5), amoksisilin-klavulanik asit (AMC) için (86,7 ve 50,8) saptanmış olup, siprofloksasin, levofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit için istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır.

Tablo 1. İdrar yolu enfeksiyonu saptanan hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı

Hastalıklar	Hasta Sayısı, n=438 (%)
Hipertansiyon	92 (21,0)
Diabetes mellitus (DM)	50 (11,4)
Nörolojik hastalık	41 (9,4)
Onkolojik Hastalık	18 (4,3)
Diğer Hastalıklar	106 (24,2)
Gebelik	19 (4,3)

Klebsiella türlerinde ayaktan ve yatan hastalarda, ampicilin (%79,3/%93,3) ve ampicilin sulbaktam'a (%48,3/%73,3) karşı yüksek oranda direnç geliştiği, amikasin (AK) (%0/%0), meropenem (MEM) (%0/%6,7), tazobaktam-piperasilin (TZP) (%0/%6,7), ve imipenem'in (IPM) (%0/%6,7) en etkili antibiyotikler olduğu tespit edilmiştir.

Proteus suşları için yatan hastalarda direnç gözlenmezken, poliklinik hastalarında en yüksek direnç %53,3 oran ile nitrofurantain'e karşı gözlenmiştir. Amikasin, amoksisilin, tazobactam-piperasilin ve meropenem'e karşı direnç saptanmamıştır.

Pseudomonas suşları için ayaktan ve yatan hastalarda en yüksek direnç oranları; amikasin'e %60/ %60, seftazidim'e %60/%70 karşı saptanmıştır. En düşük direnç ayaktan ve yatan hastalarda aztreonam, siprofloksasin, meropenem, tazoabaktam piperasilin ve netilmisin'e (%0/%10) karşı saptanmıştır.

Enterokok suşları için ayaktan ve yatan hastalarda direnç oranları norfloksasin için %35 ve %66,7, ampicilin için %20 ve %66,7, teikoplanin için %15 ve %0, tespit edildi. Linezolid ve vankomisine direnç saptanmadı.

Tartışma

İYE hastane ortamında yada hastane dışında tüm yaş gruplarında sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyondur. Sepsisle seyreden akut piyelonefriten asemptomatik bakteriüriye kadar değişebilen çeşitli klinik durumlar içermektedir. Tüm dünyada İYE'de standart rehberlerin kullanılmasının amacı tedavi uyumunu arttırmak, tanı ve tedavi maliyetini azaltmaktır. Buna rağmen E.coli suşlarında direnç artış göstermektedir. Bu nedenle daha önce elde edilen direnç oranlarıyla düzenlenmiş olan rehberlerin geçerliliği ve tedavi seçenekleri azalmaktadır. Bölgesel sürveyans verileri ve

Tablo 2. Kültürde üreyen mikroorganizmaların genel dağılımı

Bakteri	Hasta sayısı (n)	%
E. coli	291	66,4
Proteus	32	7,3
Klebsiella	44	10,0
Pseudomonas	15	3,4
KNS	13	3
Enterokok	4	3,2

E. coli, escherichia coli, KNS, koagülaz negative stafilokok

direnç gelişimi için risk faktörleri göz önünde bulundurularak çözümler üretilmesi rehberlerin geçerliliğini arttırabilir.

Çalışmamızdaki hastaların cinsiyet dağılımı yapılan diğer çalışmalardan karşılaştırıldığında farklı olduğu gözlemlendi. Magliano ve arkadaşlarının⁸ yaptığı çalışmada kadın erkek oranı 3,8:1 saptanırken, Yıldırım ve arkadaşlarının⁹ yaptığı çalışmada kadın erkek oranı 2:1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda 1–18 yaş aralığındaki ve 18–45 yaş aralığındaki kadın erkek oranı bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda kadın erkek oranının düşük olmasının sebebi kullandığımız evrende 45 yaş üzerindeki erkek sayısının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. 45 yaş üzerinde İYE'si olan erkek sayısında artışın sebebi ise benign prostat hiperplazisine bağlı obstrüksiyon, prostat salgısının azalmasına bağlı bakterisidal aktivitede azalma, yaşlanmaya bağlı olarak sonda ve girişimsel işlemlerin daha fazla yapılmasıdır².

Gerek toplumdan kazanılmış, gerekse hastane kökenli İYE'lerde en sık rastlanan etken E.coli'dir. Türkiyede yapılan çalışmalarda E.coli'nin idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar içinde etken olma sıklığı %35-%80,3 arasında bulunmuştur¹². Çalışmamızda idrar kültüründe en sık tespit edilen etken E.coli (%66,4) olup, bunu Klebsiella spp'nin (%10) takip ettiği görülmüştür.

İYE olan kadınların %20'sinde altı ay içerisinde yeniden İYE gelişmektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda kadınlarda rekürren idrar yolu enfeksiyonu (RİYE) sıklığı %24 ile %44 arasında değiştiği saptanmıştır¹³. Çalışmamızda 18–45 yaş aralığındaki cinsel aktif kadınların %28'sinde son 3 ay içerisinde RİYE saptanmış olup diğer yapılan çalışmalarla oranlar benzerdir.

Kısa süreli katater takılan hastalarda E.coli dışında en sık izole edilen bakteri Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella spp., Proteus mirabilis, S. aureus ve Enterokok

türleridir. Kataterle ilişkili İYE'de *Candida albicans*, *Candida glabrata* gibi maya türleride etken olarak izole edilmektedir.² Çalışmamızda hastaların 126'sında (%28,8) uzun süreli üriner katater veya en az 1 haftadır üriner kataterli olduğu tespit edilmiştir. Üretral kataterli hastaların %54'ünde *E.coli*, %15,1'inde *K. pneumonia* ve %8,7'sinde *Pseudomonas* tespit edilmiştir. Genel dağılıma bakıldığında üriner kataterli hastalarda etken mikroorganizma olarak *Pseudomonas* oranında artış gözlenmiştir.

İYE gelişme ihtimalini komplike edici risk faktörleri ve bazı hastalıklar artırmaktadır. İYE'si olan hastalar bir çok çalışmada eşlik edilen hastalıklar ve İYE gelişimi için komplike edici risk faktörleri açısından irdelenmişlerdir¹⁴⁻¹⁷. İYE için risk faktörleri üriner katater, Ürolojik girişim veya cerrahi, nörojen mesane, taş, böbrek nakli, ve özellikle kadınlarda geçirilmiş İYE için risk faktörleridir¹⁸. Hastalar eşlik eden hastalıklar açısından incelendiğinde %11,4'ünde Diabetes Mellitus (DM), %9,4'ünde nörolojik hastalık, %4,3'ünde malignite olduğu görüldü. Çalışmamızda hastalar literatürde belirtilen olası riskler açısından irdelendiğinde %32,6'sında geçirilmiş İYE öyküsü, %17,4'ünde böbrek taşı olduğu, %12,1'inde BPH'ı olduğu, %10,5'inin son 1 yıl içerisinde cerrahi operasyon geçirdiği, %4,3'ünün gebe olduğu, %3,2'sinde ise nörojenik mesane olduğu belirlenmiştir.

Khawcharoenporn ve arkadaşlarının¹⁵ yaptıkları bir çalışmada toplum kökenli İYE hastalarında yandaş hastalık olarak DM %13 oranıyla birinci sırada tespit edilmiş ve %34'ünde geçirilmiş İYE saptanmıştır. Martinez ve arkadaşlarının¹⁷ yaptıkları bir çalışmada ise toplum kökenli İYE hastalarında tekrarlayan İYE %11,4, DM %9,1, ürolitiazis %9,6, immünsupresyon %5,7, üriner kateterizasyon %5,6 ve gebelik ise %3 olarak tespit edilmiştir. Kurtaran ve arkadaşlarının¹⁴ yaptıkları bir çalışmada da İYE hastalarında birinci sırada %26 oranıyla DM tespit edilmiş olup, %17,8 oranıyla ürolitiazis, %6,8 oranıyla gebelik raporlanmıştır. Çalışmamızda hastalarda DM, geçirilmiş İYE, ürolitiazis ve gebelik oranları diğer çalışmalara benzer olarak tespit edilmiştir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin klavulanik asit, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, levofloksasin en sıklıkla kullanılan oral ilaçlardır. Bu antibiyotiklerden direnç oranı en yüksek ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol olarak bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda ise direnç oranlarında farklılıklar bildirilmiştir. Gazi ve ark.¹⁹ *E.coli* için direnç oranlarını yatan ve

ayaktan hastalarda ampisilin için %65,2 ve %57; amoksisilin klavulanik asit için %14,6 ve %11,1 ve; trimetoprim-sulfametoksazol için %38,8 ve %37,8 olarak tespit etmişlerdir. Pullukçu ve ark.¹⁰ yaptıkları çalışmada direnç oranları ise ampisilin için %76,1 ve %58,7; amoksisilin klavulanik asit için %21,6 ve %16; trimetoprim-sulfametoksazol için %58,4 ve %44,6; siprofloksasin için %47 ve %30,2 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise yatan ve ayaktan hastalarda direnç oranları; ampisiline %70,5/59,6, Amoksisilin-klavulanik asit'e %34,6/16,4; siprofloksasine %48,7/22,1, levofloksasine %41,0/22,5 olarak saptanmıştır. Yatan hastalarda kinolon direncinin fazla olması, GSBL pozitiflik oranlarının yüksek (%33,3) olması ile açıklanabilir.

E.coli suşlarında ayaktan ve yatan hastalarda en düşük direnç oranları meropenem (%0/ %1,3), imipenem (%0,5/ %2,6) ve amikasin'e (%2/ %7,7) karşı saptanmıştır. Çetin ve ark.²¹ meropenem direncini %1, Eroğlu ve ark.²⁰ amikasin direncini %3,4 olarak saptamışlardır. Akay ve ark.¹¹ yaptıkları çalışmada üropatojen *E.coli* suşlarına en duyarlı antibiyotiklerin amikasin, meropenem ve sefepim olduğunu tespit etmişlerdir. Ülkemizde amikasin direnci henüz yüksek oranda değildir ancak direnç oranlarındaki artışın takip edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, *E.coli* için ayaktan ve yatan hastalarda nitrofurantoin'e karşı düşük direnç oranları (%4,7/ %11,5) saptanmıştır. Nitrofurantoin direncini Kibar ve ark.²² %10, Eroğlu ve ark.²⁰ %2 olarak tespit etmişlerdir. Nitrofurantoinin İYE tedavisinde son derece az kullanılması ve ilk tercih olarak düşünülmemesi bu düşük direnç açıklanabilir. *E.coli*'de etkinliği yüksek olarak bildirilen nitrofurantoinin duyarlılığı çalışmamızda da yüksek bulunmuştur (%95,3/ %88,5). Ancak doku penetrasyonu az olduğundan, kullanımı komplike olmayan İYE ile sınırlandırılmalıdır. Çeşitli çalışmalarda nitrofurantoinin bakteri eradikasyon oranının düşük, yan etkilerinin fazla olduğu bildirilmekle beraber, trimetoprim-sulfametoksazolu kullanmadığı durumlarda kinolonlara iyi bir alternatif olabileceği bildirilmiştir¹².

E.coli'nin kinolon direnciyle ilgili yapılan çalışmalarda %8,2 ve %47 gibi farklı oranlar bildirilmiştir.^{10,11} Çalışmamızda siprofloksasin direncini klinik ve poliklinik hastalarında sırasıyla %48,2 ve %22,1 olarak saptanmıştır. Geniş spektrumlu bu grup antibiyotiklerin birçok enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılması zamanla direnç oranlarını artırmaktadır.

Ülkemizde üriner E.coli kökenlerinde seftriakson direnci poliklinik hastalarında %0,9-%11,8, yatan hastalarda %3,9-%19,5 arasında bildirilmektedir²³. Bizim çalışmamızda ise seftriakson direnci poliklinik hastalarında %26,3, yatan hastalarda ise %48,7 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda hem poliklinik hem de yatan hastalarda seftriakson direncinin fazla olduğu, ve bu durum seftriaksonun daha dikkatli kullanılması gerektiğini göstermektedir (Tablo 3).

Çalışmamızda izole edilen Klebsiella türlerinde ayakta ve yatan hastalarda, ampisilin (%79,3/ %93,3) ve ampisilin sulbaktam'a (%48,3/ %73,3) karşı direnç oranlarının yüksek olduğu, amikasin'in (%0/ %0), meropenem (%0/ %6,7), tazobaktam-piperasilin (%0/ %6,7), ve imipenem'in (%0/ %6,7) en az direnç oranına sahip antibiyotikler olduğu tespit edilmiştir. Ampisilin direncini Pullukçu ve ark.¹⁰, Eroğlu ve ark.²⁰, Demirtürk ve ark.²⁵, Altoparlak

ve ark.²⁶ %100 olarak tespit etmişlerdir. Ampisiline karşı direnç oranının fazlalığı geçmişte ampisilin kullanımının yaygın olması ve Klebsiella türlerinin beta laktamaz salgılaması gösterilmektedir²⁵. Yapılan bu çalışmalarda klebsiella için imipenem karşı en az direnç olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3)^{10,23,25,26}.

Ülkemizde İYE etkenlerinde GSBL oranlarında artış özellikle rasyonel olmayan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlıdır. E.coli ve Klebsiella spp suşlarında GSBL oranlarını Albayrak ve ark.²⁷; %17,9 ve 23,7; Güdücüoğlu ve ark.²⁹ bu oranı %29 ve %49; Aydemir ve ark.²⁸ %27 ve %73,6 olarak saptamışlardır. Yaptığımız çalışmada ise GSBL oranları E.coli için %22,3, Klebsiella spp için %18,2 olarak bulundu. Yapılan birçok çalışmada beta laktam olmayan trimetoprim-sulfametoksazol, kinolon grubu, aminoglikozid gibi antibiyotiklerin direnç oranlarında anlamlı artışlar olduğu bildirilmiştir^{10,27-29}. Fosfomisin, GSBL varlığında in vitro duyarlılık düzeyleri etkilenmeyecek alternatif tedavi seçeneği araştırılan

Tablo 3. Kültürde üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıklarının ayakta ve yatan hastalarda karşılaştırılması

	ESCHERICHIA COLI			KLEBSIELLA			PROTEUS			PSEUDOMONAS		
	POLİKLİNİK	KLİNİK	p	POLİKLİNİK	KLİNİK	p	POLİKLİNİK	KLİNİK	p	POLİKLİNİK	KLİNİK	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Amikasin	209 (%98)	72 (%92,3)	0,025	29 (%100)	15 (%100)		30 (%100)	2 (%100)		2 (%40)	4 (%40)	1
Amoksisilin	178 (%83,6)	51 (%65,4)	0,001	17 (%58,6)	8 (%53,3)	0,737	30 (%100)	2 (%100)				
Ampisilin Sulbaktam	151 (%70,9)	36 (%46,2)	0,000	15 (%51,7)	4 (%26,7)	0,112	29 (%96,7)	2 (%100)	0,717			
Ampisilin	86 (%40,4)	23 (%29,5)	0,089	6 (%20,7)	1 (%6,7)	0,228	27 (%90)	2 (%100)	0,523			
Aztreonam	168 (%78,9)	43 (%55,1)	0,000	24 (%82,8)	10 (%66,7)	0,236	28 (%93,3)	2 (%100)	0,605	5 (%100)	9 (%90)	0,358
Sefepim	163 (%76,5)	44 (%56,4)	0,001	21 (%72,4)	11 (%73,3)	0,948	25 (%83,3)	2 (%100)	0,401	4 (%80)	6 (%60)	0,427
Seftazidim	165 (%77,5)	42 (%53,8)	0,000	24 (%82,8)	10 (%66,7)	0,236	29 (%96,7)	2 (%100)	0,717	2 (%40)	3 (%30)	0,700
Seftriakson	157 (%73,7)	40 (%51,3)	0,000	23 (%79,3)	9 (%60)	0,179	30 (%100)	2 (%100)				
Siprofloksasin	166 (%77,9)	40 (51,3)	0,000	27 (%93,1)	13 (%86,7)	0,492	28 (%93,3)	2 (%100)	0,605	5 (%100)	9 (%90)	0,358
Gentamisin	190 (%89,2)	70 (%89,7)	0,894	27 (%93,1)	13 (%86,7)	0,492	28 (%93,3)	2 (%100)	0,605	3 (%60)	10 (%100)	0,025
İmipenem	212 (%99,5)	76 (%97,4)	0,148	29 (%100)	14 (%93,3)	0,138	30 (%100)	2 (%100)		4 (%80)	10 (%100)	0,126
Levofloksasin	165 (%77,5)	46 (%59)	0,002	27 (%93,1)	13 (%86,7)	0,492	28 (%93,3)	2 (%100)	0,605	4 (%80)	9 (%90)	0,6
Meropenem	213 (%100)	77 (%98,7)	0,104	29 (%100)	14 (%93,3)	0,138	30 (%100)	2 (%100)	0,088	5 (%100)	9 (%90)	0,358
Nitrofurantain	203 (%95,3)	69 (88,5)	0,036	24 (82,8)	12 (%80)	0,823	14 (46,7)	2 (%100)				
Toz. Piperacilin	203 (%95,3)	75 (%96,2)	0,753	29 (%100)	14 (%93,3)	0,138	30 (%100)	2 (%100)		5 (%100)	9 (%90)	0,358
Netilmisin										5 (%100)	9 (%90)	0,358
Piperacilin										3 (%60)	5 (%50)	0,714
Ticarcilin Klavunat										5 (%100)	6 (%60)	0,047
Ticarcilin										5 (%100)	5 (%50)	0,022

n: hasta sayısı

bir çok çalışmada öne çıkan antibiyotik olmuştur^{30,31}. Uyanık ve ark.³¹ GSBL (-) ve (+) E.coli suşlarında fosfomisine karşı direnç saptamamış olup, amikasin %0, %3; gentamisin %10, %53; siprofloksasine %15, %69; trimetoprim-sulfametoksazole %41, %72 oranında direnç saptamışlardır. Prakash ve ark.³² toplum kaynaklı İYE etkeni GSBL oluşturan E.coli suşlarını incelediklerinde; fosfomisin için %91,3, nitrofronain için %73,9, amoksisilin klavulanik asit için %10,9, siprofloksasin için %4,3 oranında duyarlılık saptamışlardır. Bizim çalışmamızda GSBL (-) ve (+) suşların duyarlılık oranları sırasıyla gentamisin için %90,7 ve %84,6, siprofloksasin için %76,5 ve %50,8, levofloksasin için %76,5 ve %58,5, Amoksisilin-klavulanik asit için %86,7 ve %50,8 saptanmış olup, siprofloksasin, levofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit için istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Çalışmamızda fosfomisine bakılmaması çalışmamızın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Pseudomonas aeruginosa, hastanede kaynaklı katater ilişkili İYE'lerde üçüncü en sık patojendir³³. *Pseudomonas* mesane kateteri üzerinde biyofilm oluşturarak veya üretra ya da mesane mukozasında kataterin oluşturduğu hasar sonucunda hasarlı yüzeye yerleşme ve kolonize olma özelliği sayesinde, relaps ve re-enfeksiyonlarla seyreden İYE'lere neden olur. Bu İYE'ler de çoğu zaman çoklu ilaç dirençlidir. Elaldı ve ark.³⁴ nazokomiyal İYE'lerinde izole ettikleri suşlar arasında *P. aeruginosa* 3. sırada olup direnç oranlarını gentamisin ve amikasin %59,1 ve %36,3; sefepim ve seftazidime %13,6 ve %36,4; meropenem ve imipenem %9,1 ve %9,1 olarak tespit etmişlerdir. Pullukçu ve ark.¹⁰ da yatan hastalarda izole ettikleri *P. aeruginosa* suşlarını amikasin %21,1, seftazidim %29,2, sefepim %20,5, imipenem %21,9, sefaperazon sulbaktam %28,5, trimetoprim-sulfametoksazol %26, siprofloksasin %32,6 direnç oranları ile, Gülcan A ve ark.³⁰ da yatan hastalarda izole ettikleri *P. aeruginosa* suşlarını amikasin %38,5; gentamisin %15,4, seftazidim %41,7; sefepim %15,4; trimetoprim-sulfametoksazol %38,5; sefaperazon sulbaktam 14,3; imipenem %30,8, levofloksasin %61,5 direnç oranları bildirmişlerdir. Çalışmamızda yatan hastalarda *Pseudomonas* spp patojen olarak 3. sırada izole edildi ve amikasin %60, seftazidime %70, gentamisine %0, sefepime %40, imipenem %0, trimetoprim-sulfametoksazole %10, siprofloksasine %10 oranında direnç tespit edildi. Yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında direnç oranları birbirinden çok farklı olup, çalışmamızda bölgemiz için imipenem, gentamisin, sefaperazon-sulbaktam ve siprofloksasin en uygun seçenek gibi görünmektedir. (Tablo 3)

Tahminen tüm İYE'lerinde patojen olarak enterokok oranı %10 olup, hastane kaynaklı İYE'lerinde ise oran %16'dır. Çoğunlukla üriner kateterizasyon, yapısal bozukluk ve tekrarlayan İYE'leri ile ilişkilidir³⁰. Kalaycı Ö. ve arkadaşlarının³⁵ yaptığı çalışmada Enterokoklar için direnç oranları ampisilin %35,2, siprofloksasin %53,1, levofloksasin %28,6, teikoplanin %0, vankomisin %0, linezolid %0 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ayaktan ve yatan hastaların direnç oranları ise ampisilin için %20 ve %66,7, norfloksasin için %35 ve %66,7 teikoplanin için %15 ve %0, linezolid için %0 ve %0, vankomisin için %0 ve %0 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer direnç oranlarının olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda Türkiye, Avrupa ve Amerika Birleşik devletlerinde %2–10 arasında değişen oranlarda vankomisin dirençli enterokok izolasyonu bildirilmektedir³⁶. Bizim çalışmamızda vankomisine dirençli enterokok izole edilmemiştir.

Sonuç olarak antibiyotik tedavisi klinik olarak kesin endikasyon olmadığı sürece başlanmamalı, özellikle asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmemesi gerekmektedir. Güncel olarak bölgesel izole edilen etkenlerin direnç yüzdeleri çıkarılmalıdır. Hekimler ise çalıştıkları hastane ve bölgelerin direnç oranları bilgisi doğrultusunda tedavileri planlanmalıdır. Bu sayede ileride direnç oranlarında artış engellenebilir.

Kaynaklar

1. Leblebicioğlu H. Nozokomiyal Üriner Sistem Enfeksiyonları. Türkiye Klin J Intern Med Sci 2007;3(11):26–33.
2. Kolaylı F. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Etken Patogenez ve Mikrobiyolojik Tanı. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2010;3(3):8–18.
3. Stamm WE, Norrby SR. Urinary Tract Infections: Disease Panorama and Challenges. J Infect Dis 2001;183(1):1–4.
4. Falagas ME, Polemis M, Alexiou VG, Marini-Mastrogiannaki A, Kremastinou J, Vatopoulos AC. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* urinary isolates from primary care patients in Greece. Med Sci Monit 2008;14(2):75–9.
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52(5):103–20.
6. Bours PHA, Polak R, Hoepelman AIM, Delgado E, Jarquin A, Matute AJ. Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. Int J Infect Dis 2010;14(9):770–4.

7. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group on behalf of the UTIS. Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):914-8.
8. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci Al, Mattina R, Romano P, et al. Gender and Age-Dependent Etiology of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Sci World J* 2012;2012:1-6.
9. Yıldırım M, Şahin İ, Öksüz Ş, Özdemir D, Güçlü E, Acar S, et al. Üropatojen escherichia coli suşlarında bazı oral antibiyotiklere direnç ve dirençle ilişkili risk faktörleri. *AMKEM derg* 2009;23:1-7.
10. Pullukçu H, Işıkgöz-Taşbakan M, Aydemir Ş. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılığının değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2006;20(1):26-30.
11. Akay H, Duran M, Akay A. Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı ve Escherichia Coli Suşlarında Antibiyotik duyarlılığı. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg* 2006;69:1-4.
12. Dündar D, Willke A, Sönmez-Tamer G. İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkenleri ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Klinik Dergisi* 2008;21(1):7-11.
13. Çağlayan Ç. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2010;3(3):1-7.
14. Yılmaz N, Agus N, Yurtsever SG, Pullukcu H, Gulay Z, Coskuner A, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Escherichia coli in outpatient urinary isolates in Izmir, Turkey. *Med Sci Monit* 2009;15(11):PI61-5.
15. Khawcharoenporn T, Vasoo S, Ward E, Singh K. High rates of quinolone resistance among urinary tract infections in the ED. *Am J Emerg Med* 2012;30(1):68-74.
16. Matsumoto T, Hamasuna R, Ishikawa K, Takahashi S, Yasuda M, Hayami H, et al. Nationwide survey of antibacterial activity against clinical isolates from urinary tract infections in Japan(2008). *Int J Antimicrob Agents* 2011;37(3):210-8.
17. Martínez MA, Inglada L, Ochoa C, Villagrana JR, Spanish Study Group On Antibiotic Treatments. Assessment of antibiotic prescription in acute urinary tract infections in adults. *J Infect* 2007;54(3):235-44.
18. Mamikoğlu L, İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji* 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2008:1487-1506.
19. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S. İdrar kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotiklere Direnç. *Klinik Dergi* 2007;21:19-22.
20. Eroğlu M, Koçoğlu E, Karabay O, Semerciöz A. İdrar örneklerinden izole edilen enterobaktericea türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları: geriye dönük çalışma. *Türk Üroloji Derg* 2007;33(1):100-3.
21. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G. Semptomatik Üriner Sistem İnfeksiyonlarında Üropatojenler Ve İzole Edilen Escherichia Coli Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığı. *Ankem Derg* 2006;20(3):169-72.
22. Kibar F, Yaman A, Dündar İH. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34:162-70.
23. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotiklere Direnç. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35(4):234-9.
24. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):914-8.
25. Demirtürk N, Demirdal T, Eldemir H, İnce R, Altındiş M. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35:103-6.
26. Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32:167-73.
27. Albayrak N, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen escherichia coli ve klebsiella pneumoniae suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimleri ve antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39(1-2):16-21.
28. Aydemir H, Yalçı A, Pişkin N, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae Suşlarının Genişlemiş Spektrumlu β - Laktamaz Üretme ve Antibiyotik Direnç Oranları. *Klinik Derg* 2006;19(2):63-8.
29. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antibiyotiklere direnci. *ANKEM Derg* 2007;21(3):155-60.
30. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve İn Vitro Antibiyotik Duyarlılık Durumları. *Abant Med J* 2012;1(3):129-35.
31. Uyanık MH, Hancı H, Yazgi H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli escherichia coli suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg* 2009;23(4):172-76.
32. Prakash V, Lewis JS, Herrera ML, Wickes BL, Jorgensen JH. Oral and parenteral therapeutic options for outpatient urinary infections caused by enterobacteriaceae producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(3):1278-80.
33. Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Urinary tract infections caused by Pseudomonas aeruginosa: A minireview. *J Infect Public Health* 2009;2(3):101-11.
34. Elaldi N, Turan M, Duran B, Bakır M, Dökmetaş İ, Bakıcı MZ, et al. Bir Üniversite Hastanesinde Nozokomiyal Üriner Sistem İnfeksiyonları: Etken Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Direnç. *C. Ü. Tıp Fakültesi Derg* 2003;25(2):63-8.
35. Kalaycı O, Gul Yurtsever S, Gungor S, Uzun B, Kurultay N. Evaluation of In Vitro Antibiotic Sensitivity of Enterococci Isolated from Urine Samples. *Klinik Dergisi* 2011;24(2):105-7.
36. Gül-Yurtsever S, Baran N, Gamze AŞ, Çeken N, Kurultay N. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Klinik Derg* 2006;19(2):60-2.



Thoracic Trauma: Analysis of 440 Cases

Toraks Travması: 440 Olgunun Değerlendirilmesi

Miktat Arif Haberal¹, Özlem Şengören Dikiş², Erkan Akar¹

¹Department of Thoracic Surgery; ²Department of Pulmonary Diseases, Health Sciences University, Bursa Yüksek İhtisas Education and Research Hospital, Bursa, Turkey

ABSTRACT

Aim: Trauma still has a significant place among the reasons for death before the age of 40. This study analyzed the cases with thoracic trauma that were monitored at our center in a period of eight years.

Material and Method: The study was conducted with 440 patients over the age of 16 (385 male, 55 female, mean age of 43.2 with a range of 17-89) who were treated at our center due to thoracic trauma in the period of 2011-2017. The patients were examined in terms of their age, sex, trauma etiology, clinical signs, accompanying injuries, surgery indications, applied surgical interventions, complications that occurred and mortality.

Results: Three hundred and eighty five (87.5%) of our cases were male, 55 (12.5%) were female, and their mean age was 43.7 (17-89). While 202 (58.6%) of our cases with blunt thoracic trauma had isolated trauma, 143 (41.4%) had multiple traumas. 88 (92.6%) of our cases with penetrating thoracic trauma had isolated trauma, whereas there were multiple injuries in seven (7.4%). The reasons for blunt thoracic traumas were motor vehicle accidents, falling from a height, battery and injuries caused by cattle. Penetrating thoracic traumas were caused by firearms and injuries by sharp and pointed objects. Single and multiple rib fractures were the most frequent among bone structure injuries in the thorax. Pneumothorax had the first place among intrathoracic injuries. The most frequently applied surgical method for treatment was tube thoracostomy, while sternotomy was the least frequently applied method.

Conclusion: The most significant accompanying problem that increases mortality in thoracic traumas are organ injuries. A patient with trauma should be systematically examined very fast, and unnecessary tests should be avoided.

Key words: surgery; thorax; trauma

ÖZET

Amaç: Günümüzde halen 40 yaş altı ölüm nedenleri arasında travma önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada sekiz yıllık süre içerisinde merkezimizde izlenen toraks travmalı olgular değerlendirildi.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 2011-2017 tarihleri arasında toraks travması nedeniyle merkezimizde tedavi edilen 16 yaş üzerindeki 440 hasta (385 erkek, 55 kadın; ortalama yaş 43.2 dağılım 17-89) alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, travma etyolojisi, klinik bulgular, eşlik eden yaralanmalar, ameliyat endikasyonları, uygulanan cerrahi girişimler, gelişen komplikasyonlar ve mortalite açısından incelendi.

Bulgular: Olgularımızın 385'i (%87.5) erkek, 55'i (%12.5) kadın olup, yaş ortalaması 43.2 (17-89) yıl idi. Künt toraks travmalı olgularımızın 202'si (%58.6) izole travma iken, 143'ü (%41.4) multipl travmaydı. Penetran toraks travmalı olgularımızın 88'i (%92.6) izole toraks travması iken, yedi (%7.4) olguda ise multipl yaralanma mevcuttu. Künt toraks travmalarının nedenleri motorlu araç kazaları, yüksekten düşme, darp, büyük baş hayvanların sebep olduğu yaralanmalar idi. Penetran toraks travmalarını ise ateşli silah yaralanması ve delici kesici alet yaralanması oluştuyordu. Toraksın kemik yapı yaralanmalarında en çok tek veya çoklu kosta kırığı tespit edildi. İntratoraksik yaralanmalarda ise pnömotoraks ilk sırayı alıyordu. Tedavide en fazla uygulanan cerrahi yöntem tüp torakostomi iken en az uygulanan yöntem ise sternotomi idi.

Sonuç: Toraks travmalarında mortaliteyi artıran en önemli neden eşlik eden organ yaralanmalarıdır. Travmalı bir hasta hızlı bir şekilde sistematik olarak değerlendirilmeli ve gereksiz tetkiklerden kaçınılmalıdır.

Anahtar kelimeler: cerrahi; toraks; travma

İletişim/Contact: Özlem Şengören Dikiş, Department of Pulmonary Diseases, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey • **Tel:** 0224 295 55 00 (5280) • **E-mail:** ozlemsengoren@hotmail.com • **Geliş/Received:** 03.09.2018 • **Kabul/Accepted:** 18.07.2019

ORCID: Miktat Arif Haberal, 0000-0002-1051-094X • Özlem Şengören Dikiş, 0000-0001-7005-3333 • Erkan Akar, 0000-0002-9113-8237

Introduction

Trauma still has a significant place among the reasons for death before the age of 40. About 20–25% of trauma-related deaths in the first four decades of life are caused by thoracic trauma (TT)¹. It is in the third place following cardiovascular diseases and cancer among the reasons of death in all age groups². Considering the frequency of trauma, TT has the third place following head and extremity traumas³. The mortality rate in patients with penetrating injuries among TT patients is lower. While the mortality rate in cases of sharp and pointed object injuries is 1–8%, it is 14–20% in cases of firearm injuries. Where there is injury of the diaphragm, major veins and the lungs in TT, mortality is in the range of 25–28%⁴. The frequently encountered reasons for TT include motor vehicle accidents, firearm injuries, falling from a height, battery and incidents caused by cattle.

In this study, the records of cases that were treated as inpatients at our clinic for TT were retrospectively scanned. The patients were examined in terms of their age, sex, trauma etiology, clinical signs, accompanying injuries, surgery indications, applied surgical interventions, complications that occurred and mortality in the light of the literature.

Material and Method

The files of 440 cases that were treated as inpatients at our hospital between January 2011 and December 2017 were retrospectively examined. The cases were investigated in terms of age, sex, trauma etiology, clinical signs, accompanying injuries, surgery indications, applied surgical interventions, complications that occurred and mortality. Intravehicular and extravehicular traffic accidents, thoracic traumas caused by cattle and all kinds of falling and battery were included as the reasons for blunt TT, while sharp-pointed object injuries and firearm injuries were included as the reasons for penetrating TT.

Posteroanterior (PA) lung radiography was taken routinely for all cases with TT. In cases with multiple traumas, thoracic computerized tomography (CT), cranial CT, neck CT and abdominal ultrasonography (USG) were requested. Additional tests of doppler USG and echocardiography were applied to patients who were considered for potential peripheral vascular pathology and cardiac pathology respectively. As laboratory tests, complete blood and biochemistry tests were run routinely for all the cases, while in some cases based on the

type of injury, additional urine and blood tests were run. Tube thoracoscopy, video-assisted thoracoscopy, thoracotomy and sternotomy were separately noted as surgical treatments. The cases that were not surgically operated were clinically monitored with daily (PA) lung radiographies. Medical treatments included oxygen inhalation, analgesics, intercostal nerve block and respiration physiotherapy.

Results

Three hundred and eighty five (87.5%) of our cases were male, 55 (12.5%) were female, and their mean age was 43.7 (17–89). 345 (78.4%) were treated as inpatients due to blunt TT and 95 (21.6%) were treated likewise due to penetrating TT. While 202 (58.6%) of our cases with blunt thoracic trauma had isolated trauma, 143 (41.4%) had multiple traumas. 88 (92.6%) of our cases with penetrating thoracic trauma had isolated trauma, whereas there were multiple injuries in seven (7.4%). While the most frequent reason for blunt TT cases was motor vehicle accidents (n=120, 45.3%), the most frequent reason for penetrating TT cases was firearm injuries (n=50, 52.6%) (Table 1).

Among all cases, 342 (77.7%) had isolated and 98 (22.3%) had multiple TT. There were multiple injuries in 143 cases with blunt TT. These were head trauma (n=65, 45.5%), extremity injuries (n=55, 38.5%), abdominal injuries (n=15, 10.5%), neurovascular injuries (n=8, 5.5%). The reasons for abdominal injuries were diaphragm perforation in four cases, liver laceration in five cases and spleen injury in six cases. Diaphragm ruptures and liver lacerations were primarily closed. While two cases with spleen injury were conservatively monitored, splenectomy was applied on the other four. Neurovascular injuries included two (25%) in the brachial artery, one 12.5%) in

Table 1. Distribution of thoracic traumas based on etiology

		n (%)
Blunt thoracic traumas	Motor vehicle accidents	164 (47.5)
	Falling from height	97 (28.2)
	Battery	46 (13.3)
	Injuries caused by cattle	38 (11.0)
	Total	345 (100)
Penetrating thoracic traumas	Firearm injuries	50 (52.6)
	Sharp-pointed object injuries	45 (47.4)
	Total	95 (100)

the aorta on the arcus level, three (37.5%) in the ulnar artery and two (25%) in the ulnar nerve. The patient with partial rupture of the arcus aorta on the level of the ligamentum arteriosum as a result of blunt trauma was given left thoracotomy and the artery was primarily closed. This patient died two days after the surgery in the intensive care unit. Primary closure was applied in other artery injuries. Ulnar nerve injury was in the form of neuropraxia in all cases and it was left to spontaneous recovery. There were additional injuries in seven cases (7.3%) with penetrating TT. Among these patients, three had liver injury, two had spleen injury and one had radial artery injury. Radial artery injury was primarily closed. A case with diaphragm injury was thoroscopically treated. While primary closure was made in a case with liver injury, the other two were monitored without surgery. Two cases with spleen injury were conservatively monitored without surgery. In 313 patients with blunt TT and 27 patients with penetrating TT had bone fractures. Concerning thoracic injuries, there was no significant difference between the trauma types (Chi-Square=5.296; p=0.456). However, the difference regarding intrathoracic injuries was significant; there were no cardiac injuries with blunt trauma (Chi-Square=21.660; p<0.001) (Table 2). The total number of blunt TT in Table 2 is more than 385 blunt TT. The reason for this is that some patients have multiple injuries. The total number of patients with penetrating TT is 80 in the same table. The total number of penetrating TT cases was 95. The reason for the difference between the 15 patients was the thoracic bone structure and the extrathoracic injury (skin, subcutaneous and muscle tissue) which did not cause intrathoracic injury.

The etiology of 38 patients with blunt TT was based on cattle. While there were rib fractures in most of the cases, there was liver laceration in one case, spleen laceration in two cases and vertebral fracture in one. All cases with blunt TT were given rest and analgesics support during their treatment. Ventilator support was needed in eighteen cases with blunt TT. The patients were surgically operated by tube thoracostomy, video thoracoscopy, thoracotomy and sternotomy. There was a significant difference between the groups concerning treatment types (Chi-Square=39.126; p<0.001); Intercostal blockage and ventilator treatment were not applied to penetrating injuries (Table 3). Intervention was made on the cases with multiple traumas that were admitted to the emergency service by the relevant departments, and treatment was provided. There was no intraoperative or postoperative death among the

patients that were being monitored in the thoracic surgery clinic. Nine patients, who were hospitalized in the other departments due to their primary pathologies whose treatment included the thoracic surgery department because of their thoracic trauma, lost their lives. The cause of death was acute respiratory distress syndrome in four cases, sepsis in two, intracerebral hemorrhage in two and brain death due to multiple organ deficiency in one.

Table 2. Thoracic bone structure and intrathoracic injuries

Sign	Trauma type		Chi-Square	p*
	Blunt n (%)	Penetrating n (%)		
Thoracic bone structure injuries				
Single or multiple rib fracture	261 (83.4)	27 (100)	5.296	0.456
Clavicle fracture	22 (7.0)	0		
Flail chest	16 (5.1)	0		
Sternum fracture	9 (2.97)	0		
Scapula fracture	5 (1.6)	0		
Total	313 (100)	27 (100)		
Intrathoracic Injuries				
Pneumothorax	85 (33.8)	18 (34.0)	21.660	0.006
Hemopneumothorax	69 (27.4)	14 (26.4)		
Lung contusion	64 (25.3)	6 (18.8)		
Subcutaneous emphysema	28 (11.1)	10 (22.6)		
Diaphragm injuries	4 (1.6)	2 (3.7)		
Cardiac injuries-	0	3 (5.6)		
Tracheobronchial injuries	1 (0.4)	0		
Lung hernia	1 (0.4)	0		
Total	252 (100)	53 (100)		

* Fisher's exact test.

Table 3. Treatment approaches

Treatment	Type of trauma		Chi-Square	P*
	Blunt n (%)	Penetrating n (%)		
Resting	345 (100)	95 (100)	39.126	<0.001
Analgesics	345 (100)	95 (100)		
Intercostal blockage	42 (12.1)	0		
Respiratory physiotherapy	325 (94.2)	75 (78.9)		
Ventilator	26 (7.5)	0		
Tube thoracostomy	225 (65.2)	82 (86.3)		
Video-assisted thoracoscopy	5 (1.4)	3 (3.1)		
Thoracotomy	6 (1.7)	7 (7.3)		
Sternotomy	2 (0.5)	3 (3.1)		

* Fisher's exact test, Monte Carlo approach.

Discussion

Thoracic trauma has a wide variety from a simple soft tissue injury to thoracic injuries that threaten life. Thoracic trauma is the third most frequently seen type of trauma in multiple trauma patients after head and extremity traumas⁵. In TT, there is a risk of damage in the lungs, the heart and major arteries. Injury in these organs threatens life and leads to morbidity and mortality by disrupting perfusion and oxygenation. The average age of adults who experience TT in Turkey varies in the range of 38–43 years⁶. In our study, the mean age of the cases was 43.2. Blunt TT usually occurs in injuries caused by motor vehicle accidents, falling, battery or injuries caused by cattle⁷. The cause that was most frequently encountered in our study was motor vehicle accidents in blunt TT and sharp-pointed object injuries in penetrating TT. This distribution was in agreement with the literature^{2,7}.

PA lung radiography is the first method of imaging used in assessing the severity of trauma, making decisions for surgery and usage of advanced imaging techniques in patients with TT⁸. CT is used as a more detailed imaging method in multiple injuries and possible thoracic trauma.

All bone structures forming the thoracic wall may be affected by trauma. The most frequently encountered injury in thoracic traumas is rib fractures⁹. Rib fractures were seen in 261 (83.4%) cases in our study. While they were fewer than rib fractures, there were also clavicle, scapula and sternum fractures in order of incidence.

Flail chest is defined as the fracture of two or more places on three or more successive ribs. Separation of the cartilage parts that result in costochondral separation from the rib bone may also lead to flail chest¹⁰. The diagnosis of flail chest that is seen in 5–13% of all TT patients is made by physical examination. Ventilation becomes insufficient due to this issue¹¹. A large proportion of this is caused by motor vehicle accidents. In our study, there was incidence of flail chest in 16 cases (5.1%). Eleven of these were in a motor vehicle accident, four fell from a height and one had injury caused by cattle. In addition to open reduction and fixation techniques in treatment of flail chest, internal fixation with mechanical ventilators is also a method that may be preferred. While indications for costa stabilization in patients with a diagnosis of flail chest still do not have a sufficient amount of evidence, it is applied in less than 1% of patients¹². In our study, we chose the technique of open reduction and surgical fixation in cases of thoracotomy due to

other reasons such as hemothorax and lung parenchyma injury. In four cases, due to hemothorax that occurred secondarily to lung parenchyma injury, the ribs were fixed by steel wires after thoracotomy. Internal fixation was applied by mechanical ventilation in two cases. In the remaining cases, coordination was made with the pulmonary diseases department, and respiratory physiotherapy, pain management, and in some cases to clean secretions, fiberoptic bronchoscopy were applied.

Sternum fracture is seen in rates of 3–8% in blunt TT cases. It is frequently found in the upper and middle 1/3 of the bone^{13,14}. In our study, we found this in 9 (2.9%) cases. Motor vehicle accidents are found in the etiology of almost all sternum fracture cases. It was reported that fracture incidence has increased in recent years especially by obligation of wearing seatbelts^{14,15}. If there is no open fracture or excessively separated fracture, 2–3 weeks of resting by lying back with pain and secretion management is adequate for treatment. While the sternum was stabilized with steel wires in two cases with displaced sternum fractures in our study, the fractures that were not displaced were treated conservatively.

Myocardial contusion may lead to severe arrhythmia that threatens life. The possibility of myocardial damage should always be considered in cases with history of sternal region blunt trauma, cardiac monitorization, ECG follow-ups, cardiac enzyme and protein (CK, CK-MB and troponin I) monitoring should be carried out at the 12th and 24th hours¹⁶. Arrhythmia was detected in ECG in six of the cases with sternum fracture, and the CK-MB enzyme levels were high in four of these cases. When these cases were examined by echocardiography (ECHO), minimal pericardial effusion was found in three cases. The cases were closely followed up by cardiac monitorization, and no serious complication was observed.

In cases where there is a fracture of the clavicle, first and second ribs, examination should be made for possibility of subclavian artery and vein damage. The brachial plexus may also be damaged in such cases. These complications were not seen in any of our cases. In order to assess abdominal organ damage especially in fractures of the sixth and distal ribs, abdominal ultrasonography (USG) was used. Abdominal USG was used in a total of 20 cases with blunt and penetrating injuries. Among the cases with blunt TT, there was liver injury in three and spleen injury in two cases. While primary closure was used in liver injuries, splenectomy was used to treat the cases with spleen injury. Among the cases with penetrating TT, there was liver injury in three and spleen injury

in two cases. While primary closure was used in liver injuries, spleen injury was in the form of subcapsular hematoma and it was monitored. The area of hematoma did not expand and there was no reduction in the hemoglobin levels in the follow-ups. Multisystem injuries take place in a considerable part of TT cases, and interventions at the emergency services affect the morbidity and mortality in patients. Isolated thoracic trauma was reported in 17.7–77.3% of TT patients that were admitted to emergency services in Turkey¹⁷. This ratio was found to be 70.4% in our study.

Workplace accidents were the cause in 18 (18.5%) of the 97 cases who were exposed to trauma due to falling from a height. This corresponded to 4.0% of all the cases. Lung hernia secondary to costa fracture was observed in one case who arrived due to a workplace accident, and this was fixed with thoracotomy.

In our study, there were firearm injuries in 50 cases. Thirty two of these were shot by pistols, while 18 were shot by hunting rifles. There was lung parenchyma and thoracic wall injury in one of the cases who was shot by a pistol. The PA lung radiography showed pleural effusion. After detecting hemothorax as a result of thoracentesis, tube thoracostomy was applied under emergency conditions. As a result of thoracostomy, there was an initial drainage of 750 cc. After an additional drainage of 800 cc from the tube thoracostomy during clinical monitoring, the patient was taken into surgery in emergency conditions. It was found that there was a rupture of the parenchyma and intercostal vascular structures were damaged in the exploration of the patient who was given thoracotomy. The parenchyma was repaired, and the veins were ligated. Tube thoracostomy was sufficient in the treatment of other cases. There was diaphragm injury in one of the cases who were exposed to sharp-pointed object injuries, and this was thoracoscopically and primarily closed. After reaching the diagnosis of left hemothorax in one case as a result of being stabbed from the left parasternal region, emergency thoracotomy was applied. It was seen that the left internal thoracic artery (ITA) of the case was cut, and the cut ends of the artery were ligated. Twelve (26.6%) cases with minimal penetration to the thorax were closely monitored as their hemodynamics were stable. No surgical operation was made on these cases, and they were discharged with full recovery.

The clinical signs that are frequently encountered in cases of TT are pneumothorax, hemothorax, hemo-pneumothorax, pulmonary contusion and costa fracture. Pneumothorax was the most frequently observed

intrathoracic injury in our study. It was the case in 85 (25.7%) of the 252 cases with intrathoracic injuries. Rib fracture rates in blunt TT were reported to be in the range of 29–75%¹⁸. In our study, 261 (75.6%) of the TT cases had fractured ribs. As a result of laceration in the lung parenchyma secondary to pulmonary contusion trauma, blood and plasma flow into alveoli. Perfusion without ventilation leads to reduction in gas exchange. Pulmonary contusion is found in 17–70% of major injuries¹⁹. This ratio was found as 16.1% in our study. While it may be found in both blunt and penetrating injuries, it is seen more frequently especially in intravehicular traffic accidents as a result of hitting the chest to the steering wheel or other hard objects. It may also be seen in cases of falling from a height, injuries in the form of a blast and high-speed bullets.

Diaphragm injuries are not very prevalent. Laparoscopy and thoracoscopy are very successful methods for determining diaphragm injuries. These are seen by 5% in thoracoabdominal traumas²⁰. In our study, this rate was found as 1.4%.

In the literature, the rate of tracheobronchial injury as a result of blunt or penetrating trauma was reported as 0.5–2%²¹. This was reported in the range of 0.3–1.1% in publications made in Turkey¹⁷. We observed bronchial injury in 1 (0.2%) case. There was a partial rupture in the right main bronchus caused by blunt TT. Primary bronchial repair was provided to the patient by right posterolateral thoracotomy.

The literature in Turkish reported heart injuries to be in the range of 0.4–6% as a result of blunt or penetrating TT¹⁷. In our study, there were 3 (0.6%) cases with heart injuries. There was an injury in the right atrium in two cases and in the right ventricle in one case due to penetrating TT. While primary suturing was used in the case with right ventricular injury, primary closure was applied on the cases with right atrium injuries by sternotomy.

The surgical rates of thoracic traumas in the literature vary in the range of 2.9–8.4%^{3–22}. Indications for thoracotomy: cardiac injury or major vascular injury; serious and persistent hypotension that does not improve despite the intervention; at the time of hemorrhagic drainage tube thoracostomy 1500 be at least 200 ml in ml or around 3–4 hours; airway damage detected by pericardial tamponade; in the chest radiograph, one side hemothorax appears completely opaque; increased or non-evacuated hemothorax; trachea, bronchial or diffuse

parenchymal laceration and continued (>7 days) massive air leakage despite tube thoracostomy. In our study, surgery rate was found as 5.9, and this was in agreement with the literature.

The age, accompanying injuries and blunt injuries are the most important factors in predicting mortality in thoracic traumas. In blunt TT, it is crucial to detect the accompanying injuries and determine priority of treatment²³. In 75% of cases with thoracic trauma, other parts of the body are injured in addition to the thorax injuries³. Extremity, head, long bone and vertebral fractures, and abdominal injury were accompanying in most of the patients. These associated injuries affect mortality and morbidity to an important extent. In addition to hypoxia, hypercapnia and hypotension, thoracic traumas have negative effects on increased intracranial pressure in brain injuries by cerebral venous congestion developing due to decreasing venous return²⁴. In our study, the cause of death was acute respiratory distress syndrome in four cases, sepsis in two, intracerebral hemorrhage in two and brain death due to multiple organ deficiency in one.

In patients with thoracic trauma, the most important factors affecting the length of hospital stay are the patient's age, multi organ injury, accompanying complications and trauma type. In a study, the mean length of hospital stay was 8.02 days in patients who underwent penetrating TT and the mean duration of hospital stay was 5.94 days in blunt TT²⁵.

Consequently, most of those who visited our emergency service due to TT were male patients and those who were subjected to blunt trauma. Because of accompanying extrathoracic injuries and vital organ injuries, cases should be examined fast and systematically, and the necessary treatments should be provided immediately.

References

- Dakak M. The role of VATS in thoracic trauma (our initial clinical experience). *Gulhane Med J* 2003;45:218–220.
- Jones KW. Thoracic trauma. *Surg Clin North Am* 1980;60:957–81.
- Basoğlu A, Akdag AO, Calik B, Demircan S. Thoracic trauma: an analysis of 521 patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004;10:42–6.
- Current problems in surgery. *Cardiothoracic Trauma*. Volume 35; Number 8; August 1998.
- Kaewlai R, Avery LL, Asrani AV, Novelline RA. Multidetector CT of blunt thoracic trauma. *Radiographics* 2008;28(6):1555–1570.
- Er M, Işık AF, Kurnaz M, Çobanoğlu U, Sağay S, Yalçınkaya İ. Göğüs travmalı 424 olgunun sonuçları. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2003;9:267–274.
- Eren MN, Balci AE. Toraks travmaları. In: Ökten İ, Güngör A, editörler. *Göğüs cerrahisi*. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003;661–88.
- Ho ML, Gutierrez FR. Chest radiography in thoracic polytrauma. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:599–612.
- Elkhatat H, Nousseir H. Fixing a traumatic sternal fracture using stainless steel wires. *Trauma Mon* 2016;21: e27231.
- Simon B, Ebert J, Bokhari F, Capella J, Emhoff T, Hayward T, et al. Management of pulmonary contusion and flail chest: An Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:351–61.
- Kamil Naidoo, Layth Hanbali, Peter Bates. The natural history of flail chest injuries. *Chin J Traumatol* 2017 oct 20(5):293–296.
- Pieracci FM, Majercik S, Ali-osman F, Ang D, Doben A, Edwards JG, et al. Consensus statement: Surgical stabilization of rib fractures colloquium clinical practice guidelines. *Injury* 2017;48(2):307–321.
- Von Garrelt T, Ince A, Junge A, Schnabel M, Bahrs C. The sternal fracture: radiographic analysis of 200 fractures with special reference to concomitant injuries. *J Trauma* 2004;57:837–844.
- Brookes J, Dunn R, Rogers I. Sternal fractures: a retrospective analysis of 272 cases. *J Trauma* 1993;35:46–54.
- Velissaris T, Tang AT, Patel A, Khallifa K, Weeden DF. Traumatic sternal fracture: outcome following admission to a thoracic surgical unit. *Injury* 2003;34:924–7.
- İmamoğlu OU, Öncel M, Erginel T, Tunçay E, Dalkılıç G, Acar H, et al. Toraks travmalarında yaklaşım: 110 olgunun değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1999;7:450–3.
- Altunkaya A, Aktunc E, Kutluk AC ve Ark. Göğüs travmalı 282 olgunun analizi. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;15:127–132.
- Greene R. Lung alterations in thoracic trauma. *J Thorac Imaging* 1987;2:1–11.
- Battistelle F, Benfield JR. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura and lungs. In: Shields TW, ed. *General Thoracic Surgery* 4th ed. USA. Williams and Wilkins company; 2002:825–831.
- Ruf G, Mappes HJ, Kohlberger E, Baumgartner U, Farthmann EH. Diagnosis and therapy of diaphragmatic rupture after blunt thoracic and abdominal trauma. *Zentralbl Chir* 1996;121:24–9.
- Kologlu MB, Fedakar M, Yagmurlu A. Tracheobronchial Rupture due to Blunt Chest Trauma: Report of a Case. *Surg Today*, 2006, 36:823–6.
- Yörük Y, Sunar H, Köse S, Mehmed R, Akkuş M. Toraks travmaları. *Ulus Travma Derg* 1996;2:189–93.
- Emircan S, Özgüç H, Akköse Aydın S, Özdemir F, Köksal O, Bulut M. Factors affecting mortality in patients with thorax trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011 Jul; 17(4):329–33.
- Jones R, Gage A, Watchel P. Abdominal trauma. In: Pausada L, Osborn H, David L. *Emergency medicine*. Williams & Wilkins; 1997;134–72.
- Orhan Yücel, Ersin Sapmaz, Hasan Çaylak, Alper Gözübüyük, Sedat Gürkök, Mehmet Dakak, et al. Hastaneye yatırılmayı gerektiren toraks travmalı 748 olgunun analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2009;51:86–90.



Protez Kalp Kapaklı Hastalarda Endotel Disfonksiyonunun Paravalvüler Kaçak Gelişimi Üzerine Olası Etkileri

The Potential Role of Endothelial Dysfunction in Development of Paravalvular Leaks in Patients with Prosthetic Heart Valves

Macit Kalçık¹, Mahmut Yesin², Ahmet Güner³, Mehmet Özkan⁴

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çorum; ²Harakani Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kars; ³Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ⁴Ardahan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Ardahan, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Minimal paravalvular leaks (PVL) through microdefects around the annulus have been demonstrated immediately after valvular replacement surgery and usually disappear after regional tissue healing. It has been recognized that endothelium takes place in physiological processes during wound healing including mitogenesis, fibrosis, and inflammation. In this study, we aimed to investigate the role of endothelial functions in patients with persistent PVLs detected in the early postoperative period.

Material and Method: This study enrolled a total of 33 patients (14 female, mean age: 47.9±10.4 years) who had PVL detected by means of transesophageal echocardiography within 3 months after prosthetic valve replacements, and 40 control subjects (19 female, mean age: 49.9±13.0 years) without PVL in the early postoperative period. Endothelial functions were evaluated by measurement of endothelium dependent flow mediated dilation (FMD) secondary to reactive hyperemia.

Results: The demographic, echocardiographic and laboratory parameters did not differ between the groups except for hemoglobin and lactate dehydrogenase (LDH) levels. Hemoglobin was significantly lower and LDH was significantly higher in PVL group. Calculated FMD values were found to be significantly lower in PVL group than the control group (12.9±1.8 vs 13.8±1.6 %; p=0.022). In multivariate analysis, low FMD and high LDH levels were independent predictors of PVL. Furthermore, there was a weak and negative correlation between FMD values and the number of paravalvular defects (r= -0.246; p=0.036).

Conclusion: Endothelial dysfunction in patients with prosthetic heart valves may play an important role in the development of PVL during the early postoperative period.

Key words: echocardiography; endothelium; flow mediated dilation; paravalvular leak

ÖZET

Amaç: Kapak replasmanı ameliyatlarının hemen sonrasında dikiş halkası etrafında kalan mikro defektlerden ve sütür diplerinden küçük boyutlarda paravalvüler kaçakların (PVK) olduğu ve postoperatif erken dönemde bu bölgede doku iyileşmesi sonucu bu kaçakların kaybolduğu gösterilmiştir. Endotel dokusunun yara iyileşmesindeki mitogeneze, fibrozis, ve inflamasyonu içeren fizyolojik süreçlerde rol aldığı bilinmektedir. Bu çalışmada, protez kapak replasmanı sonrası postoperatif erken dönemde paravalvüler kaçak gelişen hastalarda endotel fonksiyonlarının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya son 3 ay içerisinde protez kalp kapak replasmanı ameliyatı olup transözofajeyal ekokardiyografik inceleme sonucu PVK tesbit edilen 33 hasta (ortalama yaş: 47,9±10,4 yıl; 14 kadın) ile kontrol grubu olarak protez kalp kapağı replasmanı yapılmış olup PVK izlenmeyen 40 hasta (ortalama yaş: 49,9±13,0 yıl; 19 kadın) olmak üzere toplam 73 hasta dahil edildi. Hastaların endotel fonksiyonlarını reaktif hipereminin neden olduğu endotel bağımlı akım aracılı genişleme (Flow Mediated Dilation, FMD) ölçülmesi ile değerlendirildi.

Bulgular: PVK grubu ile kontrol grubu arasında demografik, ekokardiyografik parametreler ve hemoglobin ile laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri hariç laboratuvar verileri açısından anlamlı bir fark izlenmedi. PVK grubunda hemoglobin düzeyleri anlamlı olarak düşük iken LDH düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Hesaplanan FMD değerleri PVK grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu (12,9±1,8 ve 13,8±1,6; p=0,022). Çok değişkenli analizde, düşük FMD değeri ve yüksek LDH düzeyleri PVK için bağımsız öngördürücüler olarak belirlendi. Ayrıca, FMD değerleri ile paravalvüler defekt sayıları arasında zayıf da olsa anlamlı negatif korelasyon izlendi (r= -0,246; p=0,036).

Sonuç: Protez kapak hastalarında gözlenebilen endotel disfonksiyonu postoperatif erken dönemde paravalvüler kaçak gelişiminde önemli rol alıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: ekokardiyografi; endotel; akım aracılı genişleme; paravalvüler kaçak

İletişim/Contact: Macit Kalçık, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye • Tel: 0536 492 17 89 • E-mail: macitkalcik@yahoo.com • **Geliş/Received:** 14.03.2019 • **Kabul/Accepted:** 14.05.2019

ORCID: Macit Kalçık, 0000-0002-8791-4475 • Mahmut Yesin, 0000-0002-2515-1265 • Ahmet Güner, 0000-0001-6517-7278 • Mehmet Özkan, 0000-0003-2266-9429

Giriş

Paravalvüler kaçak (PVK) gelişimi protez kapak cerrahisi sonrası sık rastlanan komplikasyonlar arasındadır. Çoğunlukla asemptomatik ve zararsız olmakla birlikte, bazen kalp yetmezliği, aritmi, endokardit ve hemolize sebep olarak semptomlara yol açabilmektedir. Cerrahi yöntemlerin iyileşmesine ve teknolojik gelişmeler ile birlikte hemodinamik açıdan daha verimli protez kalp kapaklarının geliştirilmiş olmasına rağmen PVK gelişimi halen protez kapak cerrahisinin olası komplikasyonları arasındadır^{1,2}. PVK insidansı aortik kapak replasmanı sonrası %2–10, mitral kapak replasmanı sonrası %7–17 arasında bildirilmiştir^{3,4}. PVK gelişimi mekanik kapak replasmanı yapılan hastalarda biyoprotez kapak replasmanı yapılan hastalara göre daha sık izlenmektedir^{5,6}. PVK kapak replasmanından hemen sonra hasta henüz ameliyat salonunda iken dahi izlenebileceği gibi hastanın takibi sırasında ilerleyen dönemlerde de gelişebilir. Ameliyattan hemen sonra gözlenen PVK gelişimi genellikle kapak anulusundaki kalsifikasyonlara bağlı teknik zorluklarla ilişkili olabilmektedir. Geç PVK gelişimi ise genellikle protez kapak endokarditi veya yetersiz debride edilmiş anüler kalsifikasyonlara bağlı dikiş atması sonucu gelişmektedir^{7,8}.

Kapak replasmanı ameliyatlarının hemen sonrasında dikiş halkası etrafında kalan mikro defektlerden ve suture diplerinden küçük boyutlarda PVK olduğu ve postoperatif erken dönemde bu bölgede doku iyileşmesi sonucu bu kaçakların kaybolduğu gösterilmiştir⁹. Vasküler endotel dokusundan vasküler tonusu, trombosit ve lökosit etkileşimlerini ve hemostazı düzenleyen çeşitli faktörler salgılanmaktadır. Ayrıca endotel dokusunun hücre çoğalması, fibrozis, vasküler hipertrofi ve inflamasyon gibi yara iyileşmesindeki fizyolojik süreçlerde önemli rol aldığı anlaşılmıştır¹⁰. Protez kapak replasmanı yapılan hastalarda erken postoperatif dönemde sebat eden PVK endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmada protez kapak replasmanı sonrası postoperatif erken dönemde PVK gelişen hastalarda non-invaziv olarak brakial arterde reaktif hipereminin neden olduğu endotel bağımlı akım aracılı genişleme (Flow Mediated Dilation, FMD) ölçülmesi ile endotel fonksiyonlarının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot

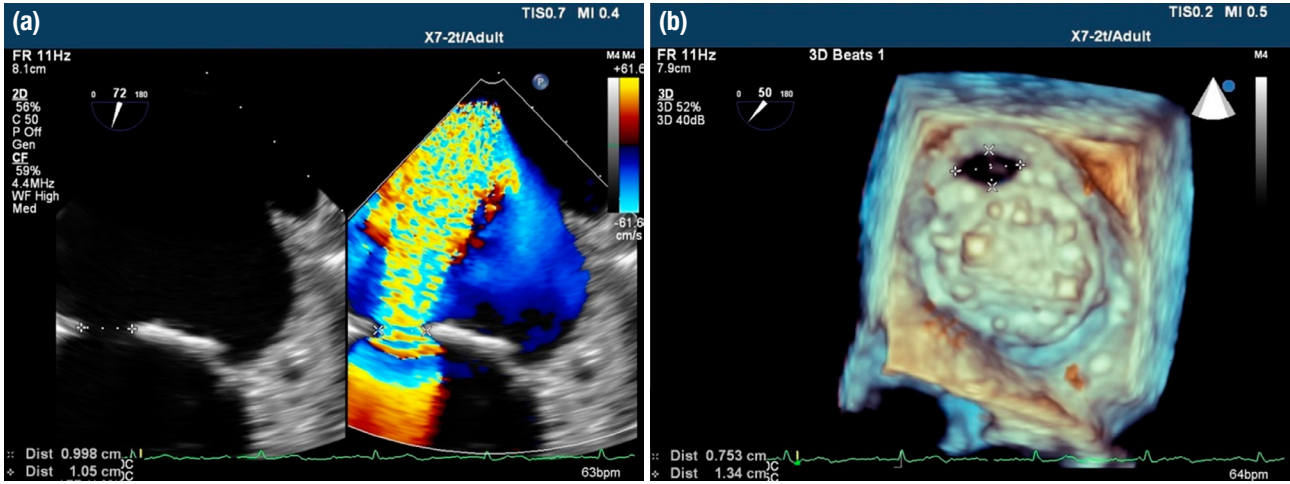
Hasta Gruplarının Belirlenmesi

Bu tek merkezli vaka-kontrol çalışmasında Ocak 2012 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Koşuyolu Kartal

Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesinde transözofajyal ekokardiyografi (TÖE) ile protez kapak replasmanı sonrası 3 ay içinde PVK tespit edilen 33 hasta (ortalama yaş: 47,9±10,4 yıl; 14 kadın) ile kontrol grubu olarak protez kalp kapağı replasmanı yapılmış olup erken postoperatif dönemde PVK izlenmeyen 40 hasta (ortalama yaş: 49,9±13,0 yıl; 19 kadın) olmak üzere toplam 73 hasta dahil edildi. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu <%40), son dönem böbrek ve karaciğer yetersizliği, bağ dokusu hastalıkları, enfektif endokardit, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve kanser teshisi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Erken postoperatif dönem kalp kapak replasmanı ameliyatı sonrası ilk 3 ay olarak tanımlandı. Hastaların tamamında başvuru sırasında tam kan sayımı ve gerekli biyokimya paneli parametreleri çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi uyarınca yerel etik kurulu (Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu) tarafından 2014/3–18 sayılı karar numarası ile onaylandı.

Ekokardiyografi

Protez kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlı tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve akabinde 2-boyutlu ve gerçek zamanlı 3-boyutlu (GZ3B) TÖE (Philips iE33, Philips Medical System, Andover, MA, USA) yapıldı. TTE sırasında parasternal uzun ve kısa aks görüntüleri ile apikal 2, 4 ve 5 boşluk görüntüleri alındı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson's metodu ile hesaplandı. Transvalvüler basınç gradientleri ve kapak alanları mevcut kılavuzlardaki önerilere uygun olarak yapıldı¹¹. TTE ile inceleme sırasında PVK belirtileri bulunması ya da klinik şüphe halinde hastalara TÖE yapıldı. TÖE sırasında üst-özofajyal 5-boşluk görüntü, mid-özofajyal uzun ve kısa aks görüntüleri ve transgastrik görüntüleri kullanılarak PVK olup olmadığı tespit edilmeye çalışıldı¹². Kapak dikiş halkasının dışından kaynaklanan yüksek hızlı türbülans akıma sebep olan kaçaklar PVK olarak (Şekil 1a), kapak dikiş halkası içinde kalan alandan kaynaklanan düşük hızlı laminer akıma sebep olan kaçaklar transvalvüler kaçak olarak değerlendirildi¹³. Renkli akım Doppler ultrason yardımı ile PVK yeri ve şiddeti belirlendi¹¹. Paravalvüler defektlerin çapları ve alanları GZ3B TÖE kayıtları üzerinden yapıldı (Şekil 1b).



Şekil 1. a, b. İki boyutlu transözofajeyal ekokardiyografi ve renkli akım Doppler ultrason kullanılarak kapak dikiş halkasının dışından kaynaklanan yüksek hızlı türbülant akıma sebep olan paravalvüler kaçak jetinin gösterilmesi (a). Gerçek-zamanlı üç-boyutlu transözofajeyal ekokardiyografi kullanılarak sol atriyal bakış açısı ile elde edilen görüntü üzerinde paravalvüler defekt boyutlarının ölçülmesi (b).

Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Bütün ölçümler 22°C oda sıcaklığında, 8 saatlik açlık sonrasında daha önce tarif edildiği üzere standart bir protokole uyularak yapıldı¹⁴. Değerlendirmeden 24 saat önce hastaların varsa vazoaktif ilaç kullanımları kesildi. Hastaların ölçümler öncesi sırtüstü yatar pozisyonda 10 dk dinlemesi sağlandı. Antekubital fossanın 2–5 cm yukarısından brakial arterden doğru ölçümler yapılabilmesi için sağ kol serbest bir şekilde dirsek ekleme ekstansiyonda olacak şekilde sabitlendi. Daha sonra brakial arter 17–5 MHz lineer transdüser ve ekokardiyografi chazı (General Electric Vivid 5, Horten, Norway) kullanılarak uzunlamasına görüntülendi. Brakial arter anterior ve posterior intimal tabakaların net olarak izlenebileceği bir pozisyonla değerlendirildi. Uygun pozisyon bulununca cilt işaretlenip kol ve transdüser çalışma süresince aynı pozisyonda tutuldu. Derinlik ve kontrast ayarları optimize edilip görüntü büyütüldü ve ayarlar çalışma süresince değiştirilmedi. Brakial arter çapları diyastol sonunda (QRS kompleksine göre) ölçüldü ve çaplar ölçülürken anterior ve posterior mediya-adventisya ayrımları (m-line) kullanıldı. Ölçümler için 5 kardiyak siklus analiz edilip en yüksek 3 değerlerin ortalaması alındı. Brakial arterin bazal çapı ölçüldükten sonra üst kolda sistolik kan basıncının 30 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilen tansiyon manşonu yardımıyla kan akımı 5 dk durduruldu. Manşonun indirilmesiyle oluşan reaktif hiperemide 5 dk boyunca her 1 dakikada bir arteriyel çaplar ölçüldü ve maksimum arteriyel çap belirlendi. FMD yüzdesi bu

formüle göre hesaplandı: $FMD (\%) = \frac{\text{maksimum çap} - \text{bazal çap}}{\text{bazal çap}} \times 100$.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde, SPSS 19 (SPSS Statistics for Windows, IBM Corp. Armonk, NY) paket programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Parametrelerin dağılımları normal dağılıma uygun bulunduğu tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm standart sapma değerleri, dağılımları normal dağılıma uygun bulunmadığında ortanca ve parantez içinde 25. ve 75. yüzdeler değeri verildi. Kategorik veriler için tanımlayıcı istatistik olarak sıklık ve yüzde değeri hesaplandı. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıp dağılmadıklarına göre Student t testi veya Mann-Whitney U testinden uygun olan kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki Kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılığı görsel olarak göstermek için grafik olarak Box Plot grafiği tercih edildi. Parametreler arasındaki ikili doğrusal ilişkilerin araştırılmasında Pearson veya Spearman's korelasyon testleri kullanılarak korelasyon katsayısı hesaplandı. PVK için örgördürücü parametrelerin belirlenmesi için çok değişkenli analiz yapıldı. ROC (receiver operating characteristic) eğrisi kullanılarak yapılan analiz ile bağımsız örgördürücü parametreler için sensitivite, spesifite, eğri altındaki alan ve %95 güven aralığı değeri hesaplandı. Tüm istatistik analizlerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

PVK grubu 6 aort, 24 mitral ve 3 aort+mitral kapak hastasından oluşurken, kontrol grubu 7 aort, 28 mitral ve 5 aort+mitral kapak hastasından oluşmaktaydı. PVK grubunda 26 mitral PVK ve 7 aortik PVK mevcuttu ve 6 hastada hafif, 16 hastada orta ve 11 hastada ciddi PVK izlendi. Aortik PVK hastalarında sadece tek defekt izlenirken, mitral PVK hastalarından 18 hastada sadece tek defekt, 8 hastada 2 defekt ve 1 hastada 3 defekt izlendi. Ortalama defekt alanı aortik PVK hastalarında $0,15$ ($0,10-0,20$) cm^2 iken, mitral PVK hastalarında $0,35$ ($0,20-0,80$) cm^2 olarak ölçüldü.

Hasta ve kontrol gruplarına ait klinik ve demografik veriler Tablo 1'de karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, protez kapak pozisyonu ve markası, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, kalp ritmi, redo cerrahi sıklığı ve cerrahi ekipler açısından anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca ortalama postoperatif geçen süre gruplar arasında benzerdi ($47,5 \pm 18,9$ ve $46,5 \pm 14,9$ gün; $p=0,920$).

Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasına Tablo 2'de yer verilmiştir. Gruplar arasında hemogloblin ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri haric laboratuvar verileri açısından anlamlı

fark izlenmedi. PVK grubunda hemogloblin düzeyleri anlamlı olarak düşük iken ($10,9 \pm 1,4$ ve $11,9 \pm 2,3$ g/dL; $p=0,031$), LDH düzeyleri anlamlı olarak yüksekti [602 ($486-1080$) ve 324 ($244-383$) U/L; $p<0,001$] (Şekil 2a). Hesaplanan FMD değerleri PVK grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu ($12,9 \pm 1,8$ ve $13,8 \pm 1,6$; $p=0,022$) (Şekil 3a). Ayrıca, FMD değerleri ile paravalvüler defekt sayıları arasında zayıf da olsa anlamlı negatif korelasyon izlendi ($r=-0,246$; $p=0,036$).

Tek değişkenli analizlerde PVK varlığının öngördürücüsü olabilecek parametreler çok değişkenli regresyon analizine alındı. Artmış LDH (Rölatif Risk: $4,078$; %95 Güven Aralığı: $3,443-22,089$; $p<0,001$) ve düşük FMD (Rölatif Risk: $1,152$; %95 Güven Aralığı: $1,053-2,003$; $p=0,023$) PVK varlığının bağımsız öngördürücüleri olarak belirlendi (Tablo 3). LDH değerlerinin kestirim noktasını tespit etmek için uygulanan ROC eğrisi analizi sonucunda 398 U/L üzerindeki LDH değerlerinin PVK varlığını %87 sensitivite ve %83 spesifite ile öngördüğü hesaplandı (Eğri altında kalan alan: $0,921$; %95 Güven Aralığı: $0,848-0,995$; $p<0,001$) (Şekil 2b). Ayrıca, FMD değerlerinin kestirim noktasını tespit etmek

Tablo 1. Paravalvüler kaçak grubu ile kontrol grubu arasında klinik ve demografik verilerin karşılaştırılması

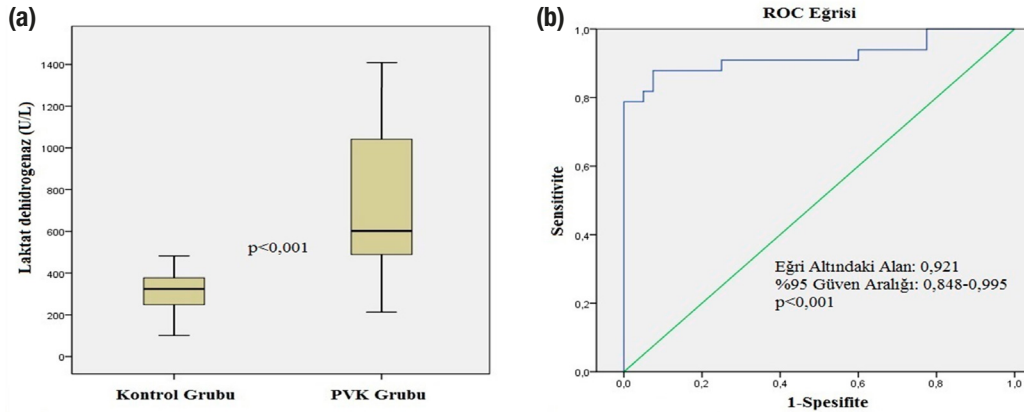
Parametreler		PVK Grubu (n: 33)	Kontrol Grubu (n: 40)	P değeri
Yaş, yıl		$47,9 \pm 10,4$	$49,9 \pm 13,0$	0,235
Cinsiyet, n (%)	Erkek	19 (57,6)	21 (52,5)	0,665
	Kadın	14 (42,4)	19 (47,5)	
Kapak Pozisyonu, n (%)	Mitral	24 (72,7)	28 (70)	0,895
	Aort	6 (18,2)	7 (17,5)	
	Aort+Mitral	3 (9,1)	5 (12,5)	
Kapak Markası, n (%)	St. Jude Medikal	17 (47,3)	18 (40)	0,876
	Carbomedics	10 (27,7)	14 (31,1)	
	ATS	9 (25)	13 (28,9)	
Kalp Ritmi, n (%)	NSR	14 (42,4)	19 (47,5)	0,665
	AF	19 (57,6)	21 (52,5)	
Postoperatif geçen süre (gün)		$47,5 \pm 18,9$	$46,5 \pm 14,9$	0,920
Sol ventrikül EF (%)		$57,5 \pm 7,6$	$60 \pm 6,9$	0,154
Cerrahi Ekip, n (%)	1 Numaralı Ekip	3 (9,1)	4 (10)	0,955
	2 Numaralı Ekip	7 (21,2)	8 (20)	
	3 Numaralı Ekip	4 (12,1)	6 (15)	
	4 Numaralı Ekip	6 (18,2)	4 (10)	
	5 Numaralı Ekip	7 (21,2)	8 (20)	
	6 Numaralı Ekip	5 (15,2)	9 (22,5)	
	7 Numaralı Ekip	1 (3)	1 (2,5)	
Redo Cerrahi, n (%)		8 (24,2)	5 (17,5)	0,478

AF, atriyal fibrilasyon; EF, ejeksiyon fraksiyonu; NSR, normal sinus ritmi; PVK, paravalvüler kaçak.

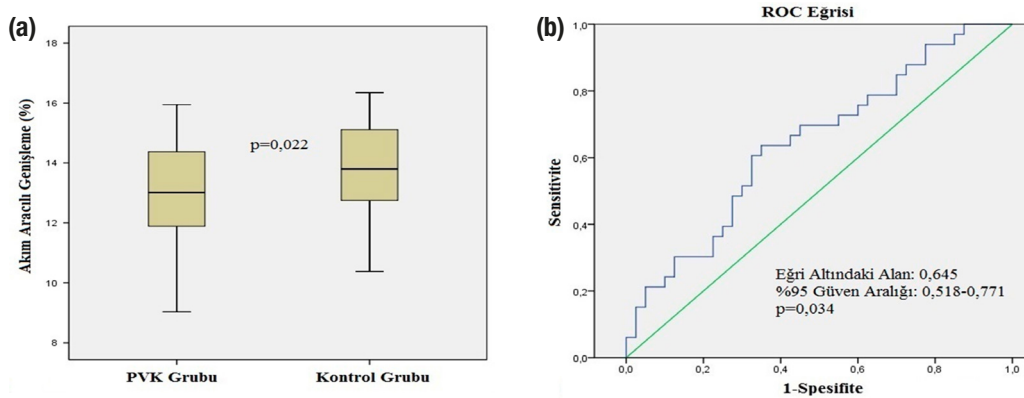
Tablo 2. Paravalvüler kaçak grubu ile kontrol grubu arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	PVK Grubu (n: 33)	Kontrol Grubu (n: 40)	P değeri
Beyaz Küre Sayısı, ($\times 10^3/dL$)	7,9 (6,1–9,5)	8,2 (5,9–10,8)	0,756
Hemoglobin, (g/dL)	10,9 \pm 1,4	11,9 \pm 2,3	0,031
Trombosit Sayısı, ($\times 10^3/dL$)	277,8 \pm 112,8	235,9 \pm 70,1	0,210
Açlık Kan Şekeri, (mg/dL)	108,3 \pm 25,7	122,9 \pm 44,1	0,267
BUN, (g/dL)	14 (13–18)	13 (11,75–16,5)	0,389
Kreatinin, (g/dL)	0,73 (0,57–0,91)	0,69 (0,58–0,89)	0,425
Ürik Asit (mg/dL)	5,2 \pm 2,2	5,3 \pm 2,1	0,752
AST, (U/L)	21 (17,75–26)	20,5 (18–23,75)	0,501
ALT, (U/L)	21 (13,75–29,25)	21 (16–29,5)	0,997
LDH, (U/L)	602 (486–1080)	324 (244–383)	<0,001
Albümin, (g/dL)	4,1 \pm 0,5	4,1 \pm 0,7	0,705
INR	2,5 \pm 0,5	2,4 \pm 0,6	0,573

ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; BUN, kan üre azotu; INR, international normalized ratio; LDH, laktat dehidrogenaz; PVK, paravalvüler kaçak.



Şekil 2. a, b. Gruplar arasında laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri açısından anlamlı farklılığın Box Plot grafiği ile gösterilmesi (a). Paravalvüler kaçak (PVK) için LDH değerlerinin kestirim noktasını tespit etmek için uygulanan ROC eğrisi analizi sonucunda eğri altında kalan alanın gösterilmesi (b).



Şekil 3. a, b. Gruplar arasında akım aracılı genişleme (FMD) yüzdeleri açısından anlamlı farklılığın Box Plot grafiği ile gösterilmesi (a). Paravalvüler kaçak (PVK) için FMD yüzdelilerinin kestirim noktasını tespit etmek için uygulanan ROC eğrisi analizi sonucunda eğri altında kalan alanın gösterilmesi (b).

Tablo 3. Çok değişkenli analiz ile paravalvüler kaçak prediktörlerinin araştırılması

Parametreler	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	RR	%95 GA	P değeri	RR	%95 GA	P değeri
Artmış Laktat Dehidrogenaz (U/L)	1,729	1,342–3,942	<0,001	4,078	3,443–22,089	<0,001
Düşük Akım Aracılı Genişleme (%)	1,398	1,039–1,881	0,007	1,152	1,053–2,003	0,023
Düşük Hemoglobin Düzeyi (g/dL)	0,756	0,581–0,983	0,037	1,088	0,796–1,676	0,447

GA, güven aralığı; RR, rölatif risk

için uygulanan ROC eğrisi analizi sonucunda 12,8 % altındaki FMD değerlerinin PVK varlığını %69 sensitivite ve %55 spesifite ile öngördüğü hesaplandı (Eğri altında kalan alan: 0,645; %95 Güven Aralığı: 0,518–0,771; p=0,034) (Şekil 3b).

Tartışma

Bu tek merkezli vaka kontrol çalışmasında protez kapak replasmanı yapılan hastalarda erken postoperatif dönemde PVK gelişiminde endotel disfonksiyonun olası rolünü araştırmayı amaçladık. Endotel bağımlı reaktif hipereminin neden olduğu FMD değerleri PVK grubunda kontrollere göre anlamlı olarak düşük olarak hesaplandı. Dahası, yüksek LDH değerleri ile birlikte düşük FMD yüzdeleri PVK için bağımsız öngördürücü parametreler olarak belirlendi. Bu bulgular göz önüne alındığında protez kapak hastalarında gözlenebilen endotel disfonksiyonu postoperatif erken dönemde paravalvüler kaçak gelişiminde önemli rol alıyor olabilir.

PVK gelişimi protez kapak replasmanı ameliyatları sonrası görülebilen bir komplikasyondur. Mitral protez kapaklarda PVK gelişimi aort kapaklara oranla yaklaşık 2 kat daha sıktır¹⁵. Erken dönemde PVK gelişimi için altta yatan sebepler arasında dikiş atmaları, yetersiz dikiş kullanılması, apselerin eşlik edebildiği enfektif endokardite bağlı kapak anülüsündeki ayrışmalar, miksomatöz dejenerasyon ve dikiş halkası etrafında olabilecek anormal doku çekilmeleri sayılabilir¹⁶. PVK klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi orta ve ciddi kaçağa sebep olan PVK hastalarında artan hemolize ve kalp yetmezliğine bağlı semptomlar gözlenebilir¹⁷. Hemolize sebep olmayan küçük PVK'lar müdahale edilmeden medikal tedavi ile takip edilebilir. Fakat hastanın fonksiyonel kapasitesini düşüren, kalp yetmezliğine ve hemolize sebep olan ciddi semptomatik PVK'lar redo cerrahi ile onarılabilir veya tekrar kapak replasmanı yapılarak tedavi edilmelidir¹⁵. Geçtiğimiz on yılda perkütan girişimler ile PVK kapatılması orta ve ciddi kaçağı olan hastalarda yüzgüldürücü sonuçlar ile yapılmaya başlanmıştır¹⁸. Girişimsel işlemlerin başarısının artırılmasında ve uygun hasta seçiminde işlem sırasında kılavuz olarak kullanılan ekokardiyografinin rolü çok önemlidir¹⁹.

PVK hastalarında intravasküler hemolize bağlı anemi ve LDH yüksekliği gözlenmektedir. Çalışmamızdaki PVK grubunda hemoglobinin düşük, LDH değerlerinin yüksek olması PVK hastalarında eşlik eden hemolize bağlandı. Protez kapak hastalarında yüksek LDH

ve bilirubin düzeyleri ile birlikte düşük hemoglobin ve haptoglobin düzeyleri varlığında PVK varlığı ayırıcı tanıda akla gelmelidir²⁰.

Endotel dokusu vasküler tonusu, trombosit ve lökosit etkileşimlerini ve hemostazı düzenleyen çeşitli faktörler salgılayan geniş bir parakrin organdır¹⁰. Endotel hücreleri hücre zarları ve sinyal iletim mekanizmaları ile içerden ve dışarıdan gelen sayısız uyara cevap verebilmekte ve çeşitli vazoaaktif, hemostaz düzenleyici faktörler ile büyüme faktörlerinin sentezi ve sekresyonunu gerçekleştirebilmektedir. Ayrıca endotel dokusunun hücre çoğalması, fibrozis, vasküler hipertrofi ve inflamasyon gibi yara iyileşmesindeki fizyolojik süreçlerde önemli rol aldığı anlaşılmıştır. FMD ölçümü brakiyal arterde endotel bağımlı fonksiyonları ölçen non-invaziv bir tekniktir²¹. Bu teknik ile iskemi oluşturulup sonrasında reperfüzyon sağlanarak reaktif hiperemi bağımlı nitrik oksit salınımı tetiklenmektedir. Böylece nitrik oksit salınımına bağlı vazodilatasyon görüntülenip ölçülebilmekte ve vazomotor fonksiyonun ölçütü olarak kullanılabilir. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur^{22,23}. Eski bir çalışmada, protez kapak trombozu gelişen hastalarda endotel disfonksiyonunun bulunduğu ve bunun tromboz gelişiminde rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir. Fakat literatür taramamıza göre şimdiye kadar PVK hastalarında endotel fonksiyonlarını araştıran başa bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada brakiyal arter üzerinde ölçülen endotel bağımlı reaktif hipereminin neden olduğu FMD değerleri PVK grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olması PVK gelişen hastalarda endotel disfonksiyonu varlığını göstermiştir. Ayrıca, düşük FMD değerlerinin PVK için öngördürücü olması ve FMD ile paravalvüler defekt sayısı arasında ilişki bulunması PVK gelişiminde endotel disfonksiyonunun rolü olabileceğini düşündürmektedir. Endotel dokusunun yara iyileşmesindeki fizyolojik süreçlerde rol oynadığını göz önüne aldığımızda, erken postoperatif dönemde sebat eden PVK olgularında endotel disfonksiyonunun rolü olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. En önemlisi randomize bir çalışma olmamasının yanında tek merkezli ve nispeten az sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. Bulgular çok merkezli, daha fazla hasta sayılı çalışmalarla ve yeni teknikler ile desteklenmelidir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile kapak replasmanı ameliyatı sonrasında erken dönemde PVK gelişen hastalarda endotel fonksiyonlarının bozuk olduğu gösterildi. Ayrıca yüksek LDH değerleri ile birlikte düşük FMD yüzdelerinin de PVK için bağımsız öngördürücü olduğu belirlendi. Bu bulgular göz önüne alındığında protez kapak hastalarında gözlenebilen endotel disfonksiyonu postoperatif erken dönemde paravalvüler kaçak gelişiminde önemli rol alıyormuş olabilir.

Kaynaklar

1. De Cicco G, Russo C, Moreo A, Beghi C, Fucci C, Gerometta P, et al. Mitral valve periprosthetic leakage: Anatomical observations in 135 patients from a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:887-91.
2. Kuwabara F, Usui A, Araki Y, Narita Y, Mizutani S, Oshima H, et al. Pathogenesis of paravalvular leakage as a complication occurring in the late phase after surgery. *J Artif Organs* 2011;14:201-8.
3. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the veterans affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152-8.
4. Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart* 2003;89:1316-21.
5. Khan SS, Trento A, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LS, et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:257-69.
6. Wąsowicz M, Meineri M, Djaiani G, Mitsakakis N, Hegazi N, Xu W, et al. Early complications and immediate postoperative outcomes of paravalvular leaks after valve replacement surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:610-4.
7. Dhasmana JP, Blackstone EH, Kirklin JW, Kouchoukos NT. Factors associated with periprosthetic leakage following primary mitral valve replacement: with special consideration of the suture technique. *Ann Thorac Surg* 1983;35:170-8.
8. Pate GE, Al Zubaidi A, Chandavimol M, Thompson CR, Munt BI, Webb JG. Percutaneous closure of prosthetic paravalvular leaks: case series and review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:528-33.
9. Bonnefoy E, Perinetti M, Girard C, Robin J, Ninet J, Barthelet N, et al. Systematic transesophageal echocardiography during the postoperative first 24 hours after mitral valve replacement. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1995 Mar; 88(3):315-9.
10. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105(5):546-9.
11. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:975-1014.
12. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Gonçalves A, Hahn RT, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J* 2011;32:2189-214.
13. Cho IJ, Moon J, Shim CY, Jang Y, Chung N, Chang BC, et al. Different clinical outcome of paravalvular leakage after aortic or mitral valve replacement. *Am J Cardiol* 2011;107:280-4.
14. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.
15. Cappelli F, Del Bene MR, Santoro G, Meucci F, Attanà P, Barletta G. The challenge of integrated echocardiographic approach in percutaneous closure of paravalvular leak. *Echocardiography* 2011;28: E168-71.
16. Kirali K, Mansuroglu D, Yaymaci B, Omeroglu SN, Basaran Y, Ipek G, et al. Paravalvular leakage after mitral valve replacement: is left atrial enlargement an additional indication for reoperation? *J Heart Valve Dis* 2001;10:418-25.
17. Gürsoy OM, Astarcoğlu MA, Gökdeniz T, Aykan AC, Bayram Z, Cakal B, et al. Severe mitral paravalvular leakage: echomorphologic description of 47 patients from real-time three-dimensional transesophageal echocardiography perspective. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:633-40.
18. Kliger C, Eiros R, Isasti G, Einhorn B, Jelnin V, Cohen H, et al. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure. *Eur Heart J* 2013;34:638-49.
19. Özkan M, Gürsoy OM, Astarcoğlu MA, Wunderlich N, Sievert H. Percutaneous closure of paravalvular mitral regurgitation with Vascular Plug III under the guidance of real time 3 dimensional transesophageal echocardiography. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2012;40:632-41.
20. Shapira Y, Vaturi M, Sagie A. Hemolysis associated with prosthetic heart valves: a review. *Cardiol Rev* 2009;17(3):121-4.
21. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation* 1989;79:93-100.
22. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990;258: H1004-1011.
23. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.
24. Kaya H, Ozkan M, Yildiz M. Relationship between endothelial dysfunction and prosthetic heart valve thrombosis: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(12):1594-8.



Is Gestational Diabetes Mellitus Associated with the Metabolic Syndrome?

Gestasyonel Diyabet, Metabolik Sendrom ile İlişkili midir?

Emel Arslan Yıldırım¹, Mehmet Bülbül², Kemal Özerkan³, Osman Haldun Develioğlu⁴

¹Health Sciences University, Bursa Educational Research Hospital, Bursa; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Adyaman University Faculty of Medicine, Adyaman; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Uludağ University Faculty of Medicine; ⁴Assisted Reproductive Treatment (ART) Center, Bursa, Turkey

ABSTRACT

Aim: Gestational Diabetes Mellitus (GDM) accounts for 1-14% of pregnancies. Insulin resistance (IR) plays a role in pathophysiology as it is in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Metabolic Syndrome (MS). Therefore, these three clinical situations are thought to be related to each other.

Material and Method: In this study, 27 women who were diagnosed with GDM and 30 healthy women were compared in terms of PCOS, MS and IR.

Results: Weight and body mass index (BMI), waist and hip circumference were higher in the GDM group than in the control group (respectively 69.0±11,5 kg vs 62.0±10,3 kg, p:0,01; 27.0±4,7 kg/m² vs 23.0±3,5 kg/m², p:0,001; 82.0±8,5 cm vs 74.0±7,5 cm, p<0,001; 103.0±8,1 cm vs 98.0±8,7 cm, p:0,02). MS frequency was statistically higher in the GDM group than in the control group. The waist circumference, blood pressure, fasting blood sugar and triglyceride levels were higher than the control group. (respectively 55,6% vs 20%, p:0,006; 18,5% vs 0%, p:0,01; 29,6% vs 6,7%, p:0,02; 48,1% vs 10%, p: 0,002). HDL cholesterol levels were not statistically different between the groups (p> 0.05). When the threshold for HOMA was taken as 2.24, more insulin resistance was detected in the GDM group than in the control group (respectively 48,1% vs 20,0%, p: 0,02).

Conclusion: As in GDM, the common problem in MS and PCOS is IR. As shown in many studies, in our study, MS was found higher in the GDM group. Therefore, metabolic syndrome should be screened in patients with GDM.

Key words: gestational diabetes; insulin resistance; metabolic syndrome; polycystic over syndrome

ÖZET

Amaç: Gestasyonel Diyabet Mellitus (GDM) gebeliklerin %1-14'ünü görür. Polikistik over sendromu (PCOS) ve metabolik sendromda (MS) olduğu gibi patofizyolojisinde insülin direnci (IR) rol alır. Bundan dolayı bu üç klinik durumun birbiriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada GDM tanısı almış 27 kadın ve sağlıklı 30 kadın PCOS, MS ve IR açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: GDM grubunda kilo ve vücut kitle indeksi (BMI), bel ve kalça çevreleri kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla 69.0±11,5 kg vs 62.0±10,3 kg, p:0,01; 27.0±4,7 kg/m² vs 23.0±3,5 kg/m², p:0,001; 82.0±8,5 cm vs 74.0±7,5 cm, p<0,001; 103.0±8,1 cm vs 98.0±8,7 cm, p:0,02). MS sıklığı GDM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Bel çevresi, kan basıncı, açlık kan şekeri ve trigliserid düzeyleri yüksek olan hasta sayısı kontrol grubuna göre daha fazlaydı (sırasıyla %55,6 vs %20, p:0,006; %18,5 vs %0, p:0,01; %29,6 vs %6,7, p:0,02; %48,1 vs %10, p: 0,002). HDL kolesterol düzeyi açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0,05). HOMA için eşik değer 2.24 olarak alındığında GDM grubunda kontrol grubundan daha fazla insülin direnci saptandı (sırasıyla %48,1 vs %20,0, p: 0,02).

Sonuç: GDM'de olduğu gibi MS ve PCOS'ta ortak problem IR'dir. Birçok çalışmada gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da MS, GDM grubunda daha yüksek saptandı. Bundan dolayı GDM öyküsü olan hastalarda metabolik sendrom taranmalıdır.

Anahtar kelimeler: gestasyonel diyabet; insülin direnci; metabolik sendrom; polikistik over sendromu

İletişim/Contact: Mehmet Bülbül, Adyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Siteler Mahallesi, Atatürk Bulvarı, No: 411, Adyaman, Türkiye • Tel: 0532 308 34 55 • E-mail: mehmetbulbulmd@gmail.com • Geliş/Received: 24.05.2018 • Kabul/Accepted: 24.05.2019

ORCID: Emel Arslan Yıldırım, 0000-0002-6294-9559 • Mehmet Bülbül, 0000-0001-5695-2586 • Kemal Özerkan, 0000-0003-1460-6524 • Osman Haldun Develioğlu, 0000-0003-2273-0701

Introduction

Glucose intolerance, which is the first time detected during pregnancy and currently seen in 18% of pregnancies with the increase of obesity, is called Gestational Diabetes Mellitus (GDM)¹. The main pathogenetic mechanism of GDM is that the need for insulin increases due to decreased insulin sensitivity during pregnancy, which cannot be met by pancreatic β cells^{2,3}. Patients undergoing a pregnancy complicated by GDM have an increased risk for Type 2 diabetes mellitus (Type 2 DM) later in life^{4,5}.

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a multi-systemic disease that can be accompanied by hyperandrogenaemia/hyperandrogenism and polycystic ovarian morphology, which is common with oligo-anovulation in women of reproductive age⁶⁻⁸. In addition to reproductive abnormalities, women with PCOS are at risk for various metabolic disorders, such as insulin resistance, Type 2 DM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and cardiovascular diseases⁹⁻¹¹.

Metabolic syndrome (MS) is a disease that develops on the basis of abdominal obesity and insulin resistance (IR), including hypertension (HT), hyperglycemia and atherogenic dyslipidemia. Moreover, it is known that MS is associated with GDM and PCOS¹²⁻¹⁴.

As the number of components of MS increases, the risk of morbidity and mortality increases. For this reason, there are many researches about the causes, results, prevention and prevention methods of this clinical complex, which is increasing in frequency both in the world and in our country. We aimed to compare the women who had complicated pregnancy with GDM with healthy women in terms of clinical, metabolic and endocrinological findings and ovarian morphology.

Material and Method

This study was conducted prospectively in Uludag University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Clinic between March 2007 and September 2008. From hospital archive, the records of 27 women (study group) who were diagnosed with GDM based on the results of the 100 g oral glucose tolerance test at 24–28 weeks of gestation of the last pregnancy and in the same period 30 women (control group) who were diagnosed healthy according to the normal 50 gram glucose screening tests were included into the study. Women with secondary hypertension, Cushing's syndrome, Addison's disease, congenital

adrenal hyperplasia, and androgen-producing tumours and women who gave birth to twin pregnancy history were excluded. The study was approved by the Ethics Committee of Uludag University Medical Faculty (Approval No: 2007–6/13). Written informed consent was obtained from all the women who agreed to participate in the study.

Demographic data, physical examination findings and laboratory data of all the women were recorded. Height, weight, waist circumference and arterial blood pressure measurements were obtained. Patients were considered hypertensive if systolic blood pressure and diastolic blood pressure was over 135 mmHg and 85 mmHg respectively or existing antihypertensive medication usage.

Complete blood count, biochemical parameters, lipid profile, fasting insulin, hormone profile were studied in venous blood samples taken after a fasting period of at least 8 hours when there is no follicle above 10 mm in ultrasonography or 2–5th day of the menstrual cycle. All patients included in the study were evaluated with transvaginal ultrasonography (TVUSG) for the presence of PCO morphology. The diagnosis of PCOS was based on the 2003 Rotterdam criteria. International Diabetes Federation (IDF) 2005 criteria were used for the definition of MS. The creatinine and microalbumin levels of the urine samples were determined. In all urine samples, creatinine and microalbumin were studied.

The threshold value for hyperinsulinemia was 15 IU/ml. The Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) (fasting insulin (μ U/ml) \times fasting blood glucose/22.5) formula was used to determine insulin resistance, and the free androgen index (FAI); total testosterone (nmol/l) \times 100/sex-hormone binding globulin (SHBG) (nmol/l), was used to determine abnormal androgen status. The microalbumin \times 100/creatinine formula was used for the spot urine test for microalbuminuria and a microalbuminuria level >30 mg/day was considered significant.

Statistics: Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Version 13.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. The t-test was used to measure the normal distribution, Mann-Whitney U-test was used to measure the non-normal distribution. The chi-square test was used to compare the ratios between the groups. A $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. Data were reported as mean \pm (standard deviation) SD.

Result

The demographic characteristics of the groups are presented in Table 1. The mean age, gravida and abortus numbers were significantly higher in the GDM group than the control group (35.4 ± 6.2 vs 31.7 ± 4.3 , $p: 0.01$, 2.7 ± 1.8 vs 1.9 ± 1.2 , $p: 0.03$; 0.7 ± 1.0 vs 0.3 ± 0.6 , $p: 0.03$, respectively), and parity and the number of living children were similar in both groups ($p>0.05$). Concomitant diseases were significantly more frequent in the GDM group (44%) than the control group (3.3%) ($p<0.001$). (One patient with dyslipidemia, coronary artery disease, antiphospholipid syndrome, prothrombin mutation, two patients with infertility, three patients with chronic HT and four patients with hypothyroidism was accompanied by GDM.) The frequency of smoking, hirsutism, acne and oligomenorrhea were not different between the GDM group and the control group ($p>0.05$).

In both groups, the 50 grams of glucose screening test results were significantly higher in the GDM group (183 ± 5.9 mg/dl) with similar gestational weeks (25.3 ± 2.6 weeks vs 24.6 ± 0.7 weeks for the GDM group and control group, respectively, $p: 0.64$), than the control group (101 ± 4.1 mg/dl) ($p<0.001$). Pre-pregnancy weight and pre-pregnancy body mass index (BMI) were significantly higher in the GDM group than the control group (65.7 ± 12.6 vs. 57.7 ± 8.1 $p: 0.01$; 26.0 ± 5.3 vs 21, respectively; 0 ± 2.7 , $p<0.001$). There was no significant difference between the groups in terms of weight gain during pregnancy ($p: 0.16$).

The mean gestational week at birth was significantly lower in the GDM group than the control group (37.8 ± 1.7 vs 39.2 ± 1.1 , $p: 0.001$, respectively) (Table 1). However, there was no significant difference between the two groups in terms of newborn weight (3257 ± 602 vs 3513 ± 462 , $p: 0.77$). The 1st and 5th minute APGAR scores were significantly lower in the GDM group ($p: 0.01$). There was no statistically significant difference between the Caesarean section rates (51.9% vs. 56.7%) and fetal gender ($p>0.05$).

Postpartum evaluation was performed at 107 ± 18.1 weeks in the GDM group and at an average of 126 ± 18.9 weeks in the control group ($p=0.42$) (Table 2). The mean postpartum weight, BMI, waist and hip circumference were significantly higher in the GDM group (69.0 ± 11.5 kg vs. 62.0 ± 10.3 kg, $p: 0.01$; 27.0 ± 4.7 kg/m² vs 23.0 ± 3.5 kg/m², $p: 0.001$; 82.0 ± 8.5 cm vs 74.0 ± 7.5 cm, $p<0.001$; 103.0 ± 8.1 cm vs 98.0 ± 8.7 cm, $p: 0.02$). However, height was significantly shorter in

the GDM group (159 ± 6 cm) than the control group (162 ± 5 cm) ($p: 0.01$).

Mean arterial systolic and diastolic blood pressure values were significantly higher in GDM group than the control group ($p<0.05$) statistically. In the GDM group, mean total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL) and triglyceride levels were significantly higher than the control group (209 ± 40 vs 169 ± 29 , $p<0.001$; 128 ± 35 vs 97 ± 17 , $p<0.001$; 29 ± 16 vs 16 ± 12 , $p: 0.004$; 145 ± 80 vs 83 ± 61 , $p: 0.004$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of high density lipoprotein (HDL) cholesterol, CFH, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), total and free testosterone levels ($p>0.05$).

The mean SHBG levels in the GDM group were significantly lower than the control group (31.0 ± 0.3 vs

Table 1. Prepartum demographic data

	GDM, n: 27	Control, n: 30	P	
Age (Years) (mean \pm SD)	35.4 \pm 6.2	31.7 \pm 4.3	0.01	
Gravida (mean \pm SD)	2.7 \pm 1.8	1.9 \pm 1.2	0.03	
Parity (mean \pm SD)	2.0 \pm 1.3	1.6 \pm 0.9	0.15	
Abortions (mean \pm SD)	0.7 \pm 1.0	0.3 \pm 0.6	0.03	
Live (mean \pm SD)	1.9 \pm 1.1	1.5 \pm 0.7	0.14	
Weight before pregnancy (kg) (mean \pm SD)	65.7 \pm 12.6	57.7 \pm 8.1	0.01	
Pre-pregnancy BMI (mean \pm SD)	26.0 \pm 5.3	21.0 \pm 2.7	<0.001	
Weight taken during pregnancy (kg) (mean \pm SD)	13.4 \pm 7.7	16.4 \pm 4.5	0.16	
Accompanying disease (n (%))	12 (44.4)	1 (3.3)	<0.001	
Cigarette (n (%))	7 (25.9)	7 (23.3)	0.82	
Hirsutism (n (%))	4 (14.8)	3 (10)	0.58	
Acne (n (%))	2 (7.4)	3 (10)	0.73	
Oligo-menorrhea (n (%))	3 (11.1)	4 (13.3)	0.80	
Week of pregnancy	37.8 \pm 1.7	39.2 \pm 1.1	0.001	
Birth	Apgar 1st minute	8.3 \pm 1.6	9.0 \pm 0.0	0.01
	Apgar 5th minute	9.4 \pm 1.3	10.0 \pm 0.0	0.01
	Weight	3257 \pm 602	3513 \pm 462	0.77
Birth Type	Cesarean Birth	14 (51.9)	17 (56.7)	0.72
	Vaginal Birth	13 (48.1)	13 (43.3)	
Baby gender	Girl	14 (51.9)	14 (46.7)	0.69
	Male	13 (48.1)	16 (53.3)	

BMI, body mass index (kg/m²), GDM, gestational diabetes mellitus

56.9±23.9, $p < 0.001$) and the FAI was higher (2.0 ± 1.1 vs 1.1 ± 1.1 , $p: 0.001$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of urine creatine, micro albumin and micro albuminuria levels ($p > 0.05$).

According to IDF 2005 criteria, waist circumference, blood pressure, fasting blood glucose and triglyceride levels were higher in the GDM group compared to the control group (respectively 55.6% vs 20%, $p: 0.006$; 18.5% vs 0%, $p: 0.01$; 29.6% vs 6.7%, $p: 0.02$; 48.1% vs 10%, $p: 0.002$) (Table 3). There was no statistically significant difference in HDL cholesterol levels between the groups ($p > 0.05$).

When the threshold level for hyperinsulinemia was taken as 15 IU/mL, seven (25.9%) patients in the GDM group and four (13.3%) patients in the control group had hyperinsulinemia (Table 4). This was

not statistically significant ($p = 0.24$). Similarly, there was no statistically significant difference between the groups in terms of glucose/insulin ratio ($p > 0.05$) when the limit was taken as < 4.5 . The mean HOMA value was found as 3.2 ± 3.6 in the GDM group and 2.0 ± 2.2 in the control group. When the threshold value for HOMA was 2.24, it was found that 13 (48.1%) of the 27 patients in the GDM group and six (20.0%) of the 30 patients in the control group had insulin resistance. This difference was statistically significant ($p = 0.02$).

The prevalence of metabolic syndrome was significantly higher in the GDM group than in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of PCOS frequency. On the other hand, hyperandrogenism findings were found to be statistically more frequent in the GDM group than in the control group (Table 4). PCO appearance was

Table 2. Postpartum data of groups

	GDM, n: 27	Control, n: 30	p
Size (cm)	159±6	162±5	0.01
Weight (kg)	69.0±11.5	62.0±10.3	0.01
BMI (kg/m ²)	27.0±4.7	23.0±3.5	0.001
Waist circumference (cm)	82.0±8.5	74.0±7.5	<0.001
Hip circumference (cm)	103.0±8.1	98.0±8.7	0.02
Systolic Blood Pressure (mmHg)	111±17	101±10	0.01
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	71±11	64±6	0.01
Fasting plasma glucose (mg/dl)	97±33	85±9	0.09
Cholesterol (mg/dl)	209±40	169±29	<0.001
HDL (mg/dl)	52±11	59±23	0.12
LDL (mg/dl)	128±35	97±19	<0.001
VLDL (mg/dl)	29±16	16±12	0.004
Triglycerides (mg/dl)	145±80	83±61	0.004
DHEA-S (µg/dl)	172±66	162±73	0.58
Total Testosterone (nmol/l)	0.55±0.22	0.46±0.22	0.14
Free Testosterone (nmol/l)	1.47±0.82	1.08±0.64	0.39
SHBG (nmol/l)	31.0±0.3	56.9±23.9	<0.001
FAI	2.0±1.1	1.1±1.1	0.001
Urine Creatine (mg/dl)	93±53	113±58	0.19
Microalbumin (µg/ml)	13.7±14.5	16.1±15.3	0.15
Microalbuminuria (mg/gün)	15.5±14	14.1±8.9	0.84

GDM, gestational diabetes mellitus; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; VLDL, very low-density lipoprotein; FAI, free androgen index; DHEA-S, dehydroepiandrosterone sulfate; SHBG, sex hormone-binding globulin.

Table 3. Criteria for Metabolic Syndrome in Groups (IDF 2005)

	GDM, n: 27	Control, n: 30	p
Waist circumference (n (%))	15 (55.6)	6 (20)	0.006
Blood pressure (n (%))	5 (18.5)	0 (0)	0.01
HDL (n (%))	14 (51.9)	12 (40)	0.37
Fasting plasma glucose (n (%))	8 (29.6)	2 (6.7)	0.02
Triglycerides (n (%))	13 (48.1)	3 (10)	0.002

GDM, gestational diabetes mellitus; Waist circumference >80 cm; Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; HDL (low density lipoprotein) <50 mg/dl; fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dl; triglyceride ≥ 150 mg/dl

Table 4. Hyperandrogenism, PCOS, Metabolic Syndrome, fasting insulin, insulin/glucose ratio and HOMA frequency in groups

	GDM, n: 27	Control, n: 30	p
Fasting Insulin >15 IU/mL (n (%))	7 (25.9)	4 (13.8)	0.21
Glucose/Insulin ≤ 4.5 (n (%))	4 (14.8)	4 (13.8)	0.60
HOMA ≥ 2.24 (n (%))	13 (48.1)	6 (20.0)	0.02
PCOS (n (%))	3 (11.1)	3 (10)	0.89
Metabolic Syndrome (n (%))	10 (37)	1 (3.3)	0.01
Hyperandrogenism (n (%))	18 (66.7)	8 (26.7)	0.003

GDM, gestational diabetes mellitus; HOMA, homeostasis model evaluation; PCOS, polycystic ovary syndrome.

higher in GDM (11.1%) and control (10.0%) groups ($p=0.89$). According to t PCO appearance in ovaries, GDM (11.1%) and control (10.0%) groups were similar ($p=0.89$).

Discussion

The prevalence of metabolic syndrome varies between 27% and 56%^{14,16}. In our study, although the prevalence of metabolic syndrome was found to be 19.2%, the prevalence of metabolic syndrome was 37% in the GDM group and 3.3% in the control group when self-evaluated. Diabetes mellitus and impaired FBG 17.5%, HT 8.7%, hypertriglyceridemia 28% HDL decreased 46% and abdominal obesity 37% was found as metabolic syndrome components. These rates were lower than other studies in the literature. The history of DM in the families of GDM pregnant women is seen in 26.9% and 45%¹⁷⁻¹⁹. However, in some studies, association with obesity was more frequent²⁰. In our study, family history of DM, chronic HT and coronary artery disease was higher in the GDM group.

Obesity is the best predictor of metabolic syndrome. In addition, fat distribution is an important determinant regardless of body weight²¹⁻²⁵. According to the IDF 2005 criteria, if the waist circumference is over 80 cm, this is the main criterion for the diagnosis of metabolic syndrome. As BMI increases, the risk of type 2 DM and glucose intolerance is increased up to 40 times²⁶⁻²⁷. When the body structures of the groups were compared, the mean weight, BMI and waist/hip circumference ratio were higher in the GDM group both before and after the delivery. Similarly, 48.1% of the GDM group and 10% of the control group had a BMI above 27 kg/m². Waist circumference was over 80 cm in 55.5% of the GDM group and in 20% of the control group.

Insulin has important functions on normal vascular functions. With vasodilator effect, it increases blood flow and volume in skeletal muscles. In addition to its metabolic effects, it is one of the important mediators of endothelial function. Therefore, all of these effects are impaired and the risk of cardiovascular disease increases with IR²⁸⁻³⁰. It is also known to have IR in patients with GDM². Because of that, patients with GDM have higher cholesterol, triglyceride, LDL and systolic blood pressure levels in their later lives. This situation causes cardiovascular risk increase. The risk of developing type 2 diabetes, metabolic

syndrome and cardiovascular disease is seven times higher in these patients^{5,31-35}. In our study, mean arterial systolic and diastolic blood pressure values and total cholesterol, LDL, VLDL and triglyceride levels were higher in GDM group compared to the control group. However, no difference was found between the groups in terms of HDL cholesterol level. In addition, FBG was found to be 97 ± 33 in the GDM group and 85 ± 9 mg/dL in the control group and the difference was found to be close to the statistical significance. In both groups, the frequency of hyperinsulinemia, glucose/insulin ratios were not different, but when evaluated with HOMA, IR frequency was significantly higher in the GDM group (48.1%) than the control group (20.7%).

Perinatal mortality, cesarean rates and macrosomia risk are high in pregnant women with GDM and other neonatal morbidities such as birth trauma, hypoglycemia, hypocalcemia, polycythemia and hyperbilirubinemia are more common³⁶. In our study, the mean gestational week at birth was significantly lower in the GDM group than in the control group, but there was no significant difference between the two groups in terms of new-born weight. The 1st and 5th minute APGAR scores were significantly lower in the GDM group. While cesarean delivery rate was 51.9% in GDM group, this rate was found to be 56.7% in the control group. There was no statistically significant difference between groups ($p=0.72$). There was no significant difference between the groups in terms of Cesarean indications ($p=0.6$).

Although some studies have shown otherwise³⁷, the incidence of GDM, pregnancy-related hypertension and neonatal hypoglycemia is higher in women with PCOS diagnosed³⁸⁻⁴⁰. Glucose, lipid and androgen metabolism disorders are known to be important risk factors in the development of GDM in women with PCOS⁴¹. Because of this close relationship, PCO appearance in patients with GDM is thought to be between 41 and 52% ratio⁴². In our study, the prevalence of PCOS in the GDM group was 11.1%, unlike the literature.

It is known that the fat storage pattern in obese individuals is influenced differently from androgenic and estrogenic sex hormones⁴³. As in PCOS, women with high waist/hip ratio have high androgen levels and low SHBG levels²³. In this study, no statistically significant difference was found between the groups in terms of hirsutism, cycle irregularities and PCO

appearance in ovaries which are typical findings of PCOS. On the other hand, the laboratory findings of hyperandrogenism were significantly more frequent in patients who had pregnancy complicated with GDM. In the GDM group, SHBG levels were found to be lower and FAI levels were higher, while DHEA-S, total and free testosterone levels were not significantly different.

The small study groups, the fact that the groups were not included into the study before pregnancy, the lack of long-term follow-up data of the women and non-homogeneous age distribution of both groups were the limitations of this study. However, it is important that PCOS, MS and GDM are evaluated together with all parameters.

As a conclusion, in our study, the prevalence of metabolic syndrome was 37% in the GDM group and 3.3% in the control group. Although no statistically significant difference was found between the groups in terms of PCOS, hyperandrogenism laboratory findings were observed more frequently in GDM group. However, there was able to be no difference in the prevalence of PCOS due to the fact that the patients in the GDM group were older and the PCO appearance decreased with the advanced age. Metabolic syndrome is becoming an important public health problem. Sedentary life and dietary habits changes in our country increase the frequency of metabolic syndrome. Although the data of our study is not sufficient to determine the prevalence of PCOS and metabolic syndrome in patients with GDM, it is thought that the rate of metabolic syndrome may be high in patients with a history of GDM in our society. While the importance of lifestyle changes, diet and exercise cannot be denied to reduce the incidence of metabolic syndrome, patients with different clinical reflections of the metabolic syndrome such as PCOS and GDM should be informed of the risk of metabolic syndrome and evaluated at regular intervals.

Acknowledgements

We would like to thank Dr. Mehmet Can Nacar for English editing.

References

1. National Institute for Health and Welfare Official Statistics of Finland; Health; 2014 [accessed 24 02 2018].

2. Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:607–16.
3. Powe CE, Allard C, Battista MC, Doyon M, Bouchard L, Ecker JL et al. Heterogeneous contribution of insulin sensitivity and secretion defects to gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2016;39(6):1052–55.
4. Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995;44:506–12.
5. Huvinen E, Eriksson JG, Koivusalo SB, Grotenfelt N, Tiitinen A, Stach-Lempinen B et al. Heterogeneity of gestational diabetes (GDM) and long-term risk of diabetes and metabolic syndrome: findings from the RADIEL study follow-up. *Acta Diabetol* 2018;55(5):493–501.
6. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;33(6):981–1030.
7. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* 2016;37(5):467–520.
8. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:755–767.
9. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(12):1223–1236.
10. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370(9588):685–697.
11. Palomba S, Falbo A, Daolio J, Battaglia FA, LA Sala GB. Pregnancy complications in infertile patients with polycystic ovary syndrome: updated evidences. *Minerva Ginecol* 2018;Apr 11.
12. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:109.
13. Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev in Gynecol Practice* 2004;4:211–20.
14. Phipps WR. Polycystic ovary syndrome an ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:165–82.
15. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005.
16. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:773–88.
17. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807–12.
18. Zeev S and Ariel Weissman Kempers RD. Fertility and Reproductive Medicine 1998:263–292.

19. Lamain-de Ruiter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, de Groot I, Evers IM, Groenendaal F et al. External validation of prognostic models to predict risk of gestational diabetes mellitus in one Dutch cohort: prospective multicentre cohort study. *BMJ* 2016;354: i4338.
20. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:202–6.
21. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410–15.
22. Husueh V. A, Lyon C. J, Quinones M. J. Insulin resistance and endothelium *Am J Med* 2004;117:109–17.
23. Ek I, Arner P, Rydén M, Holm C, Thörne A, Hoffstedt J et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51(2):484–92.
24. Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, Horio T, Yoshimasa Y et al. Close association of endothelial dysfunction with insulin resistance and carotid wall thickening in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17(3):228–32.
25. Hernandez-Pampaloni M, Quinones M, Chon Y. Endothelial dysfunction is associated with subclinical atherosclerosis in insulin resistant patients. *J Nucl Med* 2002;80:140–51.
26. Julie L. Sharples. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Clin Diabetes* 2003;21:154–60.
27. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and nonobese subjects with polycystic ovary syndrome: An analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990;32(2):213–20.
28. Beharier O, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Kessous R, Baumfeld Y et al. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term maternal renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1412–16.
29. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810–12.
30. Onat A, Senocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995;4:94–8.
31. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9677):1773–79.
32. Puhkala J, Kinnunen TI, Vasankari T, Kukkonen-Harjula K, Raitanen J, Luoto R. Prevalence of metabolic syndrome one year after delivery in Finnish women at increased risk for gestational diabetes mellitus during pregnancy. *J Pregnancy* 2013:139049.
33. Hakkarainen H, Huopio H, Cederberg H, Paakkonen M, Voutilainen R, Heinonen S. The risk of metabolic syndrome in women with previous GDM in a long-term follow-up. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(11):920–925.
34. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4004–10.
35. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Proftos J, St-Pierre F, Auger N. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 2018;55(4):315–322.
36. Yildirim B and Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1358–64.
37. Yılmaz Ö, Pala HG, Artunç Ülkümen B. Comparison of Insulin Sensitivity Levels in Women with PCOS and Women with Regular Menses. *Kafkas J Med Sci* 2017;7(2):102–106. doi:10.5505/kjms.2017.24582.
38. Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, Ferrara A. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2006;29(8):1915–17.
39. Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3): E447–E452.
40. Sawada M, Masuyama H, Hayata K, Kamada Y, Nakamura K, Hiramatsu Y. Pregnancy complications and glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2015;62(11):1017–23.
41. Li G, Huang W, Zhang L, Tian Z, Zheng W, Wang T et al. A prospective cohort study of early-pregnancy risk factors for gestational diabetes in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2018:e3003.
42. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165–74.
43. Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe R, Srikanta S, Tyzbir E, Sims EA. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1255–6.



The Effect of Training on Medication Adherence of Patients with Hypertension*

Hipertansiyon Hastalarının İlaç Tedavisine Uyumlarında Eğitimin Etkisi

Duygu Akça¹, Sevda Eliş Yıldız²

¹Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, ²Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Kafkas University, Kars, Turkey

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to examine the effectiveness of the training on medication adherence to be provided for the patients with hypertension.

Material and Method: The study was conducted with 70 patients with hypertension, who applied to Yenişehir Family Health Center between April 2014 and March 2015 and were registered. A descriptive questionnaire involving the socio-demographic characteristics of patients and general information about their diseases, and Morisky Medication Adherence scale (MMAS -8-Items) were used to collect the data. The pretest was firstly performed to the patients about their medication adherence and hypertension disease. Then, they were trained with the training form prepared by the researcher about the drug use and general information and training brochures prepared by the researcher were handed out in order to ensure the permanence of the training. Afterwards, the posttest was carried out to assess the effectiveness of the training.

Results: Evaluating the adherence to medication in patients with hypertension before and after the training according to Morisky Medication Adherence scale; It was found out that the lower adherence decreased to 10.0% and the moderate adherence decreased to 32.9% after the training; whereas, the higher adherence increased in more than half (57.1%). Additionally, the statistical analysis revealed that there was a considerable increase between mean score (5.22±1.30) of Morisky Medication Adherence scale before the training and its mean score (7.17±1.21) after the training and the difference between them was statistically significant at advanced level ($p<0.001$).

Conclusion: In this study, it was determined that the training on medication adherence provided for the patients with hypertension was effective on the patients.

Key words: hypertension; health training; medication adherence

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hipertansiyon hastalarına ilaç tedavisine uyum konusunda verilecek eğitimin etkinliğinin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışma, Nisan 2014 - Mart 2015 tarihleri arasında Yenişehir Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran ve kayıt altına alınan ve hipertansiyonu olan 70 hasta ile gerçekleştirildi. Verilerin toplanmasında hastaların sosyo-demografik özelliklerini ve hastalıkları hakkında genel bilgileri ve Morisky İlaç Uyum Ölçeğini (MMAS -8-Öğeleri) içeren tanımlayıcı bir anket kullanılmıştır. Ön testten sonra hastalara ilaç uyumu ve hipertansiyon hastalığı hakkında bilgi verilmiş ve ilaç kullanımı ile eğitimin sürekliliğini sağlamak amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulan genel bilgilendirme broşürleri dağıtılmıştır. Daha sonra eğitimin etkinliğini değerlendirmek için son test uygulanmıştır.

Bulgular: Hipertansiyon hastalarının Morisky ilaç tedavisine uyum ölçeğine göre eğitim öncesi ve eğitim sonrası ilaç tedavisine uyumları değerlendirildiğinde eğitim öncesi %35.7'sinin ilaç tedavisine düşük derecede, %64.3'ünün orta derecede uyum gösterdiği saptandı. Eğitim sonrası düşük derecede uyumun %10.0'a orta derecede uyumun %32.9'a düştüğü yüksek derecede uyumun yarından fazla (%57.1) arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan istatistiksel analizde ise Morisky ilaç tedavisine uyum ölçeği eğitim öncesi puan ortalaması (5.22±1.30) ile eğitim sonrası puan ortalaması (7.17±1.21) arasında önemli derecede artış olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Yapılan bu çalışmada hipertansiyon hastalarına verilen ilaç tedavisine uyum konusundaki eğitimin hastalar üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: hipertansiyon; sağlık eğitimi; ilaç uyumu

İletişim/Contact: Sevda Eliş Yıldız, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, 36100, Kars, Türkiye • **Tel:** 0474 225 15 67 • **E-mail:** sevdaelis36@hotmail.com • **Geliş/Received:** 11.03.2019 • **Kabul/Accepted:** 12.07.2019

ORCID: Duygu Akça, 0000-0003-3952-6328 • Sevda Eliş Yıldız, 0000-0002-3585-6648

* This study was summarized from Master thesis of first author

Introduction

Hypertension is one of the leading health problems of developing and developed countries. The studies have shown that cardiovascular morbidity and mortality are closely related to systolic and diastolic blood pressure¹. The aim of hypertension treatment is to reduce morbidity and mortality along with cardiovascular diseases. The World Health Organization (WHO) states that hypertension which has a high prevalence is the top among the preventable death causes in the world². It is known that around 1 billion people worldwide are patients with high blood pressure³. The growing population of the world means that the number of hypertension patients will increase, thus showing that the disease will be a major public health problem both economically and socially^{3,4}. WHO shows that hypertension is one of the leading causes of death of cardiovascular system diseases covering 20–50% of all deaths and seen as a result of cardiovascular diseases in the developing countries⁵. Hypertension is damaging many organs in the body. However, increasing of the patient's adherence to the illness and the treatment provided provides great benefit in minimizing the possible damages⁶. One of the most important reasons for normal blood pressure level and prevention of the risk of heart diseases in hypertension is the patients' compliance to the given antihypertensive drug treatment⁷.

The World Health Organization reports that half of hypertension patients stop receiving services related to hypertension within the first year after diagnosis, and only half of prescription drugs are taken by those whose medical follow-up is continuing^{8–10}. It has been determined that a significant part of hypertension patients are not aware of and diagnosed with the blood pressure illness and most of those who have been diagnosed are not under treatment and control¹¹. The main reason for why the blood pressure is not at the desired level is not following the antihypertensive drug treatment. In managing blood pressure effectively, compliance to the pharmacological and non-pharmacological treatment is essential¹². The thought of "I am healed now" since the blood pressure maintains at the normal level, failure of prescribing the drugs when they are over or having no desire to use them are among the reasons why patients do not use their medication regularly¹³.

It is very important to train and inform the patients and their families in increasing the medication adherence. One of the ways to increase adherence is the involvement of patients in decisions about treatment

strategies¹⁴. Patients and their families should be trained and informed about the disease and the patients should be encouraged to regularly monitor their blood pressures. Whenever the patients come to the control, their medication and non-pharmacological therapies should be evaluated, the patients should be encouraged about the adherence while being in contact with the healthcare professionals.

For this reason, the aim of this study is to help increasing the medication adherence in patients and taking their blood pressures under control by eliminating the lack of information, which is one of the reasons affecting the adherence to treatment in hypertension patients, with a training program. This study is considered to be important as the study has been conducted in a city located in the eastern Turkey and no study has been found on the medication adherence of the individuals.

Material and Method

Type of Study

This study was designed as a pre-test and post-test and quasi-experimental study to determine the effect of the health training on the medication adherence of the hypertension patients. In this center, where the study was conducted, the diagnosis, treatment and follow-up for the patients with hypertension are made by the physician of the center. In this center, other than the drug therapy, non-pharmacological therapies are suggested very briefly. For this reason, the study was conducted as a quasi-experimental study.

Ethical Aspect of the Study

In order to conduct the study, necessary permissions were obtained from the center, where the study would take place, with the ethical approval taken from Ethics Committee of Health Research and Application Hospital of Kafkas University in Kars province (No: 2014/04). In addition, written permission was obtained from Donald E. Morisky to use the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8-Items).

Patients with hypertension included in the study were informed about the reason for conducting the study, the study plan, and the benefits of the training and they were asked verbally whether or not they wanted to participate in the study or not and those who were willing to participate in the study were included in the study by obtaining their written permissions.

The training program included hypertension and risk factors, life-styles and drug therapy. In discussing the subjects, the interactive training methods such as explanation, question-answer, discussion, and demonstration were used. The training room of the center was used as the training environment. After the individual training sessions, the reasons for nonadherence were discussed with the patients who did not adhere to the therapy, the individual targets were determined and it was aimed to accomplish these targets.

Hypotheses of the Study

H0=The training given does not change the medication adherence of the patients.

H1=The training given increases the medication adherence of the patients.

Population/Sample of the Study

The study was conducted on 70 patients with hypertension who applied to and registered in the Yenişehir Family Health Center affiliated to city center of Kars. The study was conducted between March 2014 and March 2015. Yenişehir Family Health Center was preferred since it is more crowded than the other regions in terms of density and it is a convenient area for transportation. The sample of the study consisted of patients who applied to health center and enrolled in family physicians on the dates of the study, no selection method was used in the selection of the sample, and the patients who were reached and met the study criteria during the study were included in the study. The sample of the study was composed of the patients who applied to the health center between the study dates and were registered by the family physicians, no selection method was used for the sample selection, the patients who met the inclusion criteria and were reached during the period of the study were included in the study. At the end of the study, it was determined in the power analysis that effect size was 1.54 and power was 0.99 at significance level of 0.05 and confidence interval of 95% which indicated that the sample was sufficient. The people who did not receive any training on hypertension before, were over the age of 30, were receiving hypertension treatment for at least 1 year, who were on medication for at least 1 year, were open to communicate, voluntary to participate in the study, and were able to answer the data collection tools in physical and mental terms were included in the study.

Data Collection Tools

A descriptive questionnaire containing general information about the socio-demographic characteristics and diseases of patients prepared by the researcher reviewing the similar studies and MMAS-8 Items were used to collect the data. In this questionnaire, there are a total of 31 questions in which the first 13 questions aim to determine the descriptive characteristics of the individuals, the next 4 question aim to determine the individual's habits, the next 2 questions check the status of having training about the hypertension diseases and the last 12 questions evaluate their hypertension status.

Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8-Items)

Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8-Items) used for evaluating the patients' medication adherence status in hypertension treatment was developed by Donald Morisky et al., in 2003. Cronbach's alpha coefficient of Donald Morisky scale was determined as 0.83 and this scale determines the patients' behaviors of using medicines. The first 7 questions of the scale are scored as 0 for YES and 1 for NO answer. In 8 questions, 1-None/Rarely, 2-Occasionally, 3-Sometimes, 4-Usually and 5-Always options are given and one of them is expected to be answered. According to the patients' responses to the scale: they are evaluated as <6 Low adherence 6<8 Medium adherence=8 High adherence¹⁵.

Plan of the Study

A pretest was firstly performed to the patients about their medication adherences and hypertension disease, then they were trained with the training form prepared by the researcher about the drug usage and general information and training brochures prepared by the researcher were handed out in order to ensure the permanence of the training. Afterwards, the posttest was carried out to assess the effectiveness of the training.

All the data were collected by using the face-to-face interview technique with individuals who agreed to participate in the study. Each interview lasted for averagely 30–45 minutes in a room where the individual would be comfortable. In the training, the patients were informed about hypertension disease, importance of drug in hypertension disease, importance of medication adherence in controlling blood pressure, and things to do by patients with hypotension for healthy life by using expository teaching technique.

The training was strengthened by using the question-answer technique. The researcher delivered the training brochures to increase the permanence of the training and the patients were informed about next interview.

Tests Used in the Study

Statistical evaluations were performed by using Statistical Package for Social Science (SPSS) 13.0 program. In the evaluation of the data, pretest and posttest scores obtained from the scale and blood pressure measurement results were evaluated by using t-test. In addition, in grouping made in terms of patients' gender, marital status, educational status, income status, family structure, hypertension years, status of having another chronic illnesses, status of using medications regularly and compliance to the diets, within-group comparison was made by using Wilcoxon Signed Rank Test and between-group comparison was made by using Mann Whitney U test in two groups and Kruskal-Wallis Test in three groups.

Results

In this study, it was found that the average age of the patients was 60.22 ± 11.65 (33–82). In addition, % 78.6 of the patients were female, % 25.7 did not receive the training, % 82.9 were married, % 74.3 were housewives, % 55.7 had an income equal to expenses, % 58.6 had a nuclear family, and % 88.6 were smoker (Using averagely 19.16 ± 12.01 (5–40) per day) (Table 1).

Patients' hypertension duration was 8.47 ± 7.92 (1–30) years, and % 62.9 of them had another chronic disease. When examining the other chronic diseases most commonly seen among the patients, it was found that the top three were diabetes mellitus (% 18.6), hyperlipidemia (% 11.4) and thyroid diseases (% 8.6). Hypertension patients stated that % 34.3 used diuretics, % 21.4 used ACE inhibitor and % 10.0 used Ca channel blocker drug groups in order to provide the disease control and % 75.7 used their medications regularly, % 45.7 followed the diet given concerning the hypertension management. It was found that % 61.4 of the patients had their own blood pressure device, but only % 5.7 measured their blood pressure daily and almost half of them (% 45.7) measured it when they felt discomfort. The patients stated that they were drinking lemon juice (% 52.9), drinking blood pressure medicines (% 37.1), going

to emergency department (% 35.7) and eating garlic (% 24.3), respectively at home when their blood pressures increase (Table 2).

When the patients' adherences to the medication treatment were evaluated before and after the training according to Morisky Medication Adherence Scale, it was determined that % 35.7 adhered the medication treatment at low level and % 64.3 adhered at moderate level before the training. It was found that low adherence decreased to % 10.0, moderate adherence decreased to % 32.9 and high adherence increased in more than half (% 57.1) after the training (Table 3). In addition, it was determined in the statistical analysis that there was a significant increase between the mean scores before the training (5.22 ± 1.30) and after the training (7.17 ± 1.21) for Morisky Medication Adherence Scale and the difference between them was statistically significant at high level ($p < 0.001$). The planned training given to patients with hypertension was effective in their medication adherence (Table 3 and 4).

When mean systolic blood pressures of patients with hypertension were evaluated, it was found that the mean systolic blood pressure decreased after the training (126.42 ± 21.47) compared to the values before the training (138.14 ± 22.98), and the difference between them was statistically significant at high level ($p < 0.001$). When the mean diastolic blood pressure of patients with hypertension was evaluated, it was found that diastolic blood pressure decreased after the training (73.42 ± 10.75) compared to values before the training (80.42 ± 12.21), and the difference between them was statistically significant at high level ($p < 0.001$). It was determined that the planned training given to patients with hypertension was effective in decreasing the blood pressure of patients (Table 4).

Table 5 shows the mean scores obtained by the patients with hypertension from the MMAS before and after the training according to some of their socio-demographic characteristics. The mean scores obtained by the patients with hypertension from the MMAS before and after the training increased in statistically significant level ($p < 0.05$), this decrease in the scores did not show a difference in terms of the patients' gender ($z = -0.811$, $p = 0.418$), marital status ($z = -1.590$, $p = 0.112$), educational status ($X^2 = 2.947$, $p = 0.567$), income status ($X^2 = 1.480$, $p = 0.477$) and family structure ($z = -0.446$, $p = 0.656$) (Table 5).

Table 1. Socio-demographic characteristics of patients with hypertension

Socio-demographic characteristics	n	%
Average age	60.22±11.65(33–82)	
Gender		
Female	55	78.6
Male	15	21.4
Marital status		
Married	58	82.9
Single	11	1.4
Widow	1	15.7
Educational status		
Illiterate	18	25.7
Literate	15	21.4
Primary school	14	20.0
Secondary school	9	12.9
High school	14	20.0
Profession		
Civil servant	2	2.9
Craftsman	3	4.3
Retired	13	18.6
Housewife	52	74.3
Income status		
More	7	10.0
Equal	39	55.7
Less	24	34.3
Family structure		
Nuclear	41	58.6
Extended	29	41.4
Smoking		
No	62	88.6
Yes	8	11.4
Average number of cigarettes per day	19.16±12.01(5–40)	

Table 6 shows the mean scores obtained by the patients with hypertension from the MMAS before and after the training according to some of their disease and treatment-related characteristics. The mean scores obtained by the patients from the MMAS before and after the training increased in statistically significant level ($p < 0.05$), this decrease in the scores did not show a difference in terms of the patients' hypertension duration ($X^2=1.282$, $p=0.527$), status of having another chronic disease ($z=-0.052$, $p=0.959$), regular use of medications ($z=-0.995$, $p=0.320$) and status of following the hypertension diet ($z=-0.286$, $p=0.775$) (Table 6).

Table 2. Disease and treatment-related characteristics of the patients

Disease characteristics	n	%
Mean hypertension duration (year)	8.47±7.92 (1–30)	
Other chronic diseases		
No	26	37.1
Yes	44	62.9
Chronic diseases		
Diabetes Mellitus	13	18.6
Hyperlipidemia	8	11.4
Thyroid diseases	6	8.6
Osteoporosis	3	4.3
Heart disease	3	4.3
Asthma	3	4.3
Rheumatism	2	2.9
Varicosis	1	1.4
Bronchitis	1	1.4
Renal failure	1	1.4
Hepatic lipidosis	1	1.4
Herniated disc	1	1.4
Brain tumor	1	1.4
Drugs used		
Diuretic		
Yes	24	34.3
No	46	65.7
ACE inhibitor		
Yes	15	21.4
No	55	78.6
Ca channel blockers		
Yes	7	10.0
No	63	90.0
Regular medication use		
No	17	24.3
Yes	53	75.7
Having blood pressure device		
No	27	38.6
Yes	43	61.4
Blood pressure measurement frequency		
Everyday	4	5.7
Every other day	4	5.7
Once a week	9	12.9
When feeling discomfort	32	45.7
Rarely	21	30.0
Following HT diet		
Yes	32	45.7
No	38	54.3
What do you do first when your blood pressure goes up *		
I drink lemon juice	37	52.9
I take my high blood pressure medication	26	37.1
I go to the emergency department	25	35.7
I eat garlic	17	24.3

n, number; ACE, angiotensin-converting enzyme; Ca, calcium; HT, hypertension.

Table 3. Patients' medication adherence status before and after the training

MMAS	Before the training		After the training	
	n	%	n	%
Low adherence (<6)	25	35.7	7	10.0
Moderate adherence (6, <8)	45	64.3	23	32.9
High adherence (8)	0	0.0	40	57.1

n, number; MMAS, Morisky medication adherence scale.

Table 4. Comparison of the patients' scale scores and mean blood pressures before and after the training

Variables	Before the training	After the training	t-test value	p
	X ± SD (min-max)	X ± SD (min-max)		
Mean score of MMAS	5.22±1.30 (0-6)	7.17±1.21 (3-8)	-11.261	0.000
Systolic blood pressure	138.14±22.98 (90-220)	126.42±21.47 (90-180)	4.625	0.000
Diastolic blood pressure	80.42±12.21 (60-100)	73.42±10.75 (60-100)	5.655	0.000

SD, standard deviation; MMAS, Morisky medication adherence scale.

Table 5. The scores obtained by the patients with hypertension from the MMAS before and after the training according to some of their socio-demographic characteristics

Socio-demographic characteristics	Before the training X ± SD	After the training X ± SD	Variance X ± SD	Test Wilcoxon
Gender*				
Female	5.12±1.38	7.05±1.23	1.92±1.60	z=-5.868, p=0.001
Male	5.60±0.91	7.60±1.05	2.00±0.53	z=-3.571, p=0.001
Mann-Whitney U Test		U=-0.811, p=0.418		
Marital Status*				
Married	5.18±1.36	7.25±1.16	2.06±1.42	z=-6.419, p=0.001
Single	5.41±0.99	6.75±1.42	1.33±1.43	z=-2.319, p=0.020
Mann-Whitney U Test		U=-1.590, p=0.112		
Educational Status**				
Illiterate	5.16±1.42	7.22±1.16	2.05±0.34	z=-3.669, p=0.001
Literate	4.66±1.79	7.00±1.46	2.33±0.44	z=-3.238, p=0.001
Primary school	5.28±1.06	7.42±0.85	2.14±0.37	z=-3.222, p=0.001
Secondary school	5.33±1.11	6.66±1.22	1.33±0.33	z=-2.401, p=0.016
High school	5.78±0.57	7.35±1.33	1.57±0.35	z=-2.980, p=0.003
Kruskal-Wallis Test		X ² =2.947, p=0.567		
Income status**				
Higher	5.00±1.00	7.14±0.89	2.14±1.21	z=-2.264, p=0.024
Equal	5.51±1.04	7.25±1.22	1.74±1.46	z=-5.027, p=0.001
Lower	4.83±1.65	7.04±1.30	2.20±1.55	z=-4.141, p=0.001
Kruskal-Wallis Test		X ² =1.480, p=0.477		
Family structure*				
Nuclear	5.17±1.32	7.12±1.28	1.95±1.51	z=-5.184, p=0.001
Extended	5.31±1.31	7.24±1.12	1.93±1.36	z=-4.526, p=0.001
Mann-Whitney U Test		z=-0.446, p=0.656		

SD, standard deviation.

Discussion

Hypertension is a chronic disease that can cause damage to all organs and cannot completely be treated. However, its damages can be minimized with the patient's adherence to the treatment. Reasons behind why blood pressure cannot be reduced to the desired levels in hypertension are the failure of having adaptation to medication to control blood pressure and having compliance to treatment¹⁶. Patient's adherence to the treatment plan determined in enhancing the quality of life of patient and in the successful treatment of hypertension is important¹⁷. There are many purposes for the training programs given to patients with hypertension. One of these purposes is to ensure the patients to use medications correctly and teach them the applications required to maintain blood pressure at normal levels. It was determined in the present

Table 6. The mean scores obtained by the patients with hypertension from the Morisky Medication Adherence Scale before and after the training according to some of their disease and treatment-related characteristics

Disease characteristics	Before the training X ± SD	After the training X ± SD	Variance X ± SD	Test Wilcoxon
Hypertension year				
1–5 year (s)	5.00±1.49	7.02±1.31	1.72±1.36	Z=-4.837, p=0.001
6–11 years	5.38±1.19	7.11±1.23	2.00±1.09	Z=-3.501, p=0.001
12 years and more	5.56±0.89	7.56±0.89	2.02±1.62	Z=-3.439, p=0.001
Kruskal-Wallis Test		X ² =1.282, p=0.527		
Other chronic illness				
No	5.23±1.17	7.07±1.29	1.94±1.44	Z=-3.951, p=0.001
Yes	5.22±1.39	7.22±1.17	1.62±0.48	Z=-5.620, p=0.001
Mann-Whitney U Test		z=-0.052, p=0.959		
Regular use of medications				
No	4.23±1.75	6.70±1.57	1.84±1.48	Z=-3.541, p=0.001
Yes	5.54±0.95	7.32±1.05	2.00±1.43	Z=-5.898, p=0.001
Mann-Whitney U Test		z=-0.995, p=0.320		
Following HT diet				
No	5.16±1.42	7.11±1.34	1.94±1.44	Z=-5.228, p=0.001
Yes	5.33±1.10	7.25±0.98	2.03±0.59	Z=-4.459, p=0.001
Mann-Whitney U Test		z=-0.286, p=0.775		

SD, standard deviation; HT, hypertension.

study that patients' mean scores from MMAS before and after the training increased in statistically significant level, there was a significant increase between the mean scores before (5.22±1.30) and after the training (7.17±1.21) for MMAS and the difference between them was statistically significant at high level ($p < 0.001$). Planned training given to patients with hypertension was determined to be effective in their medication adherence.

In a study conducted by Bell and Kravitz, the healthy lifestyle behaviors were determined to be effective in developing the medication adherence via counseling training given by physicians¹⁴. In another study, MMAS score determined in the control three months later was determined to be significantly higher after the training compared to the value before the training^{17,18} determined in their study that the decreases in systolic blood pressure and diastolic blood pressure with a training program given to patients with hypertension were statistically significant¹⁹ found in their study that while the medicine use status of patients with hypertension was % 73.3 before the training, this rate increased up to 100% after the training. In a similar study, the training given about developing medication adherence and healthy lifestyle behaviors was reported to cause a more significant increase in affecting the medication

adherence change²⁰. It was also determined in similar studies that the training increased the medication adherence^{20,21}. These studies support the present study. In all of these studies, the applied training was observed to be important in preventing complications of hypertension disease and increasing regular medication use and medication adherence and to be effective for the blood pressure to be at normal levels. High adherence rate before the training compared to the adherence rate after the training makes us think that the training on hypertension given to individuals was effective and raising awareness in patients is important in increasing the medication adherence.

In another study, when the mean blood pressure values before and after counseling training given to coronary artery patients were compared, there was a decrease in diastolic blood pressure values after counseling training but no decrease was observed in systolic blood pressure values²². The difference of that study from our study was that no training was given for medication adherence but only training about changing the lifestyle was given. Having no decrease in systolic blood pressure may be associated with this cause. It is thought here that only training about changing the lifestyle is not enough and also patients should use their medication regularly so that they can cause the systolic blood pressure to decrease.

Hypertension disease threatens human health in Turkey and in the world. The first goal of hypertension treatment in terms of community health is to reduce the morbidity and mortality rates that will develop due to cardiovascular, renal and cerebrovascular causes. As long as blood pressure becomes normal in hypertension treatment, the possibility of development of the complications decreases significantly. Training given to hypertension patients plays an important role in increasing patients' medication adherence and reducing blood pressure to normal levels. Controlling hypertension is possible through team work. Therefore, all members of the healthcare team are responsible for providing full and exact information to the patients for having a healthy lifestyle, having blood pressure values at normal levels, using the medications regularly, and raising their awareness. Giving health trainings to people before the disease for the purpose of protecting from the disease will decrease the incidence of hypertension disease.

Consequently, one of the most important factors in following up and controlling hypertension is the patient's adherence to treatment. For this purpose, it is suggested to organize health education programs to patients in primary health care institutions, to use mass media to reach large masses while giving education, make them to watch instructive videos in waiting rooms and also to extend the studies conducted with similar training programs.

References

1. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015;27 0140–6736.
2. Laffin LJ, Bakris GL. Hypertension and new treatment approaches targeting the sympathetic nervous system. *Curr Opin Pharmacol* 2015;21:20–24.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
4. Bakoğlu, E, Yetkin, A. The evaluation of self-care agency of with hypertension patients. *C. Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2000;4:41–49.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et. al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013;31(7):1281–357.
6. Mert H. A multidisciplinary special study module research: treatment compliance of patients with hypertension. *Türkiye Aile Hek Derg* 2010;15:17–12.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. A guide to the treatment of arterial hypertension 2007. *Türk Kardiyol Dern Res* 2007;35 Suppl 3:1–75.
8. Arıcı M, Çağlar Ş. Hypertension and its problems. *Hacettepe Medical Journal* 2002;33(1):4–9.
9. Hacıhasanoğlu, R. Treatment Compliance Affecting Factors in Hypertension. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2009;8(2):167–172.
10. Gün Y, Korkmaz M. Treatment adaptation and Quality of life of hypertensive patients. *DEUHYO ED* 2014;7(2):98–108.
11. Şarlı, Ş. "Adaptation to Treatment, Affecting Factors and Quality of Life in Patients with Hypertension Disease esi, Thesis in Medicine, Erciyes University Faculty of Medicine Department of Public Health, 2011.
12. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007;31:1281–357.
13. Cingil D. Evaluation of compliance and level of knowledge of patients with hypertension living in Karaman city center, Turkey. *Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37(8):551–556.
14. Bell RA, Kravitz RL. Physician Counseling for Hypertension: What Do Doctors Really Do? *Patient Education and Counseling* 2008;(72):115–121.
15. Hacıhasanoğlu R, Gözüm S, Çapık C. Validity of the Turkish version of the medication adherence self-efficacy scale-short form in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012;12:241–248.
16. Şahin, ŞN. The Effect of Patient Adaptation in Patients with Hypertension Management and an Initiative for the Understanding of Patients' Health. Adnan Menderes University Faculty of Medicine Department of Family Medicine, Thesis, 2014.
17. Graves JW. Management of difficult to control hypertension. *Mayo Clinic Proceedings* 2000;75:278–284.
18. Xu LJ, Meng Q, He SW, Yin XL, Tang ZL, Bo HY et al. The Effects of health education on patients with hypertension in China, a Meta-Analysis. *Health Education Journal* 2014;73:137–149, .
19. Çakır, H. The effect of education given to patients with hypertension on healthy lifestyle behaviors and hypertension management ert Master Thesis, Marmara University Institute of Health Sciences, Istanbul, 2003.
20. Taş F. Hypertension Awareness and Role of the Nurse. *TAF Prev Med Bull* 2013;12(6):729–734.
21. Ni Y, Chen Y, Huang W. The Effects of Pharmaceutical Care Programs on Blood Pressure Control in Individuals With Hypertension, a Meta-Analysis, *The Journal of Pharmacy and Tecnology* 2009;25:292–296.
22. Kuçer AM, Özbay A. Effects of patient education and counseling about life style on quality of life in patients with coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;1:107–113.



Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Pleiotropik Etkileri

Pleiotropic Effects of Calcium Channel Blockers

Şerife Canbolat¹, Kısmet Esra Nurulloğlu Atalık²

¹Numune Hastanesi; ²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ABSTRACT

Calcium channel blockers are a group of drugs that commonly prescribed to treat cardiovascular disorders such as; hypertension, angina pectoris, peripheral vascular disorders and some arrhythmias. Calcium channel blockers, particularly the newer, longer-acting agents, are clearly effective in reducing elevated blood pressure with minimal to modest adverse effect profiles, therefore they are used extensively. These drugs reduce the amount of calcium entering cells of the heart and blood vessel walls, and they cause vasodilatation especially in arterioles. These drugs commonly block L-type of voltage-gated calcium channels. Recent studies have shown that some calcium channel blockers also bind to N- and T-type channels. N-type channels are located in high amounts at the presynaptic terminals of neurons. T-type calcium channels known to be present in cardiac and smooth muscle, and also in many neuronal cells in the central nervous system. Blockage of these two types of channels leads to decreased glomerular capillary pressures, stabilization of the renin-angiotensin-aldosterone system, and sympathetic nervous system. As a result, especially new generation of calcium channel blockers have effects that are defined as pleiotropic effects, such as reno-protective, vascular endothelial protective and cardio-protective effects.

Key words: calcium; blocker; pleiotropic effects

ÖZET

Kalsiyum kanal blokerleri, hipertansiyon, angina, periferik vasküler bozukluklar ve bazı aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubudur. Kalsiyum kanal blokerlerinden özellikle daha yeni, daha uzun etkili olanlar, daha düşük yan etki profilleri ile hipertansiyon tedavisinde oldukça etkilidir. Bu ilaçlar, damar düz kası ve kalp hücrelerinde, sitoplazma membranındaki voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarına veya reseptörlere yüksek afinite ile bağlanarak kalsiyum girişini azaltırlar, özellikle arteriyollerde düz kasları gevşeterek güçlü vazodilatasyon yaparlar. Voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının çoğunlukla L-tipine bağlanırlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, bazı kalsiyum kanal blokerlerinin N- ve T-tipi kanallara da bağlandığını göstermiştir. Bunlardan N-tipi kanallar sempatik sinir uçlarında, T-tipi kanallar ise kardiyak sinus nodu ile afferent ve efferent arteriyollerde bulunur. Bu iki tip kanalın blokajı, glomerüler kapiller basıncın azalmasına, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin ve sempatik sinir sisteminin stabilizasyonuna neden olur. Sonuçta, özellikle yeni jenerasyon kalsiyum kanal blokerleri, renoprotektif, vasküler endotel koruyucu etki ve kardiyoprotektif etkiler gibi pleiotropik etkiler olarak tanımlananan etkilere sahiptirler.

Anahtar kelimeler: kalsiyum; blokör; pleiotropik etkiler

Giriş

Hücre içindeki kalsiyum iyonları kasılma, salgılama ve nöral etkiler gibi fizyolojik olayların düzenlenmesinden sorumludur. Kalsiyum iyonlarının, kendine özgü kanallar aracılığıyla hücre içine girişi, damar düz kası ve kalp kasında kasılmalara yol açarak kan basıncının yükselmesine neden olduğundan, bu iyonların girişinin engellenmesi hipertansiyon, angina pectoris, vazospazm, atriyal fibrilasyon, miyokardiyal iskemi, periferik damar hastalıkları ve diğer birçok hastalığın tedavisinde önemli bir yaklaşımdır^{1,2}.

Kalsiyum kanal blokerleri, nöron ya da kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerde bulunan voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını kapatarak, hücre dışından kalsiyumun girişini inhibe eder ve hücre içi kalsiyum düzeyini düşürürler. Voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları, kardiyak miyositler, düz kas hücreleri ve nöronlarda uyarı-kasılma, uyarı-ileti ve uyarı-transkripsiyon keninde önemli role sahiptir³. Bu ilaçlar kimyasal yapılarına göre, dihidropiridin (DHP) ler (nifedipin, nikardipin, nimodipin), fenilalkilaminler (verapamil, gallopamil) ve benzotiazepinler (diltiazem) şeklinde gruplandırılmışlardır. Voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarında DHPler, fenilalkilaminler ve benzotiazepinler için ayrı ve özgül bağlanma yerlerinin varlığı gösterilmiştir⁴. Voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları, kardiyak miyositler, düz kas hücreleri ve nöronlar gibi uyarılabilir hücrelerin membranlarında bulunur ve istirahat halindeki uyarılabilir hücreye uygulanması gereken voltajın büyüklüğüne göre; düşük voltajla aktive edilen (LVA, low voltage activated) ve yüksek voltajla aktive edilen (HVA, high voltage activated) şeklinde iki ana gruba ayrılır⁵. Düşük voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları T-tipi kalsiyum kanallarıdır. Bu kanallar çoğunlukla nöronlarda olmak üzere, kardiyak miyositler,

İletişim/Contact: Kısmet Esra Nurulloğlu Atalık, N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 42080 Konya, Türkiye • **Tel:** 0532 272 54 02 • **E-mail:** esraatalik@hotmail.com • **Geliş/Received:** 10.12.2018 • **Kabul/Accepted:** 24.04.2019

ORCID: Kısmet Esra Nurulloğlu Atalık, 0000-0003-2301-7887 • Şerife Canbolat, 0000-0003-2349-2186

pacemaker hücreleri, glia hücreleri, fibroblastlar, osteoblastlar, retinal hücreler ve adrenokortikal hücrelerde de varlığı gösterilmiştir. Bu tip kanalların sistemik düzeyde inhibisyonu, lokal mikrosirkülasyonun iyileştirilmesi ve advers hormonal etkilerin azaltılmasına bağlı olarak uzun süreli organ koruması sağlar. Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları ise, L, N, P, Q ve R alt tiplerinden oluşur. N, P, Q ve R tipi kanallar sinir sisteminde yaygın olarak bulunur⁶. Kardiyovasküler sistemde, özellikle miyokard ve düz kaslarda yaygın olarak bulunan L tipi kalsiyum kanalları, kalp kasılmasını, sinüs nodu fonksiyonunu ve vasküler tonusu regüle eder ve vasküler hastalıkların tedavisinde farmakolojik hedef olarak tanımlanır. Sempatik ve santral sinir sisteminde sinir uçlarında bulunan N tipi kanallar ise nörotransmitterlerin salıverilmesini düzenler⁷.

Yakın zamana kadar, L-tipi kanallar, DHP'lere duyarlı kanallar olarak tanımlanırken⁸, bazı DHP bileşiklerinin N-tipi kanalları da bloke ettiği gösterilmiştir³. Günümüzde nondihidropiridin olarak tanımlanan fenilalkilaminler ve benzotiazepinler L-tipi kalsiyum kanal blokerleri olarak tanımlanmaktadır. Uzun yıllardan beri, bu üç grup kalsiyum kanal blokeri de hipertansiyon tedavisinin temelini oluştursalar da, DHP türevleri nondihidropiridin türevlerine kıyasla çok daha güçlü vazodilatör etki, nondihidropiridin türevleri de daha belirgin negatif inotrop etkilidirler⁹. Bu grup ilaçların yan etkileri de yapılarına ve doza bağlı olarak değişir. Şöyle ki; DHP türevi bileşikler kullanan hastaların %20–30'unda baş ağrısı, baş dönmesi, flushing ve ayak bileği ödemi görülürken¹⁰, nondihidropiridin türevleri (verapamil ve diltiazem) ödem, konstipasyon ve sinüs bradikardisi yapabilirler¹¹. Ayrıca DHP ve nondihidropiridin türevleri uzun süre kullanıldığında diş etlerinde hiperplazi yapabilirler¹².

Kalsiyum kanal blokerleri zaman içerisinde, doku selektivitesi, uygulama sıklığı ve etki süresi gibi farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre "jenerasyon" olarak ayrılmışlardır. Yeni jenerasyon kalsiyum kanal blokerleri, yakın zamanda geliştirilmiş, daha lipofilik DHP türevleri olup bunlar, grubun prototipi olan nifedipine kıyasla daha yüksek vasküler seçicilik, daha yavaş başlayan ve daha uzun süren hipotansif etkiye sahiptirler. Günümüzde klinik olarak etkili dört farklı jenerasyonda DHP türevi kalsiyum kanal blokeri tanımlanmıştır. Birinci jenerasyonda yer alan nifedipin ve nikardipinin hipertansiyona karşı kanıtlanmış etkileri olmasına karşın, bu ilaçların etkilerinin hızlı başlaması, kısa yarı ömürlü olmaları ve baroreseptör

aktivasyonu gibi bazı yan etkileri nedeniyle klinik kullanımlarında kısıtlamaya gidilmiştir¹³. Nifedipine bağlı vazodilatasyonun çok hızlı gelişmesi, renin salınımı ve anjiotensin II (A-II) aracılı sempatik uyarılar da bu ilaçla tedavi sırasında, sempatik aktiviteyle ilgili yan etkilerin artmasına neden olur¹⁴. İkinci jenerasyon, yavaş salıverilen nifedipin, felodipin ve nikardipin ile daha yeni kimyasallar olan benidipin, efonidipin, manidipin, nilvadipin ve nitrendipin gibi preparatlardan oluşur. Yavaş salıverilen şekilde, terapötik etki daha rahat kontrol edilir ve baroreseptör aktivasyonu azalmış olur. Benidipinle refleks taşikardi oluşma riski, nifedipinin yarısı kadardır. Üçüncü jenerasyon DHP'ler, amlodipin, barnidipin ve azelnidipin olup, bunlar daha lipofilik yapıdadırlar, daha stabil bir farmakokinetik sergilerler, ayrıca daha uzun etki süreli, daha az kardiyoselektif olup kalp yetmezliği olan hastalarda daha iyi tolere edilirler ve kronik böbrek yetmezliği olanlarda yararlıdırlar^{15,16}. Dördüncü jenerasyon DHP'ler, cilnidipin (L/N-tipi kalsiyum kanal blokeri) ve lerkanidipin olup, bunlar daha lipofilik yapıdadırlar, etkileri daha uzun süreli ve stabildir, yan tesirleri azdır, özellikle miyokard iskemisi ve konjestif kalp yetmezliğinde daha geniş terapötik spektruma sahiptirler¹⁷. Cilnidipin, N-tipi kalsiyum kanallarını diğer blokerlere göre daha güçlü inhibe eder. Lerkanidipin, lipofilik özelliği ve vasküler selektivitesi ile uzun süreli antihipertansif etki gösterir, sempatik aktivasyon ve refleks taşikardiyi indüklediğinden ve negatif inotropik etkileri olmadığından iyi tolere edilir¹⁸. Hiperkolesterolemik tavşanlarda yapılan çalışmalarda ilacın, aterosklerotik lezyonları geriletmediği¹⁹, makrofajlarda kolesterol birikimini engellediği²⁰, lipid ve glukoz metabolizması üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır²¹. İlacın bir diğer pleiotropik etkisi de renal fonksiyonları koruyucu etkisi olup, hipertansif sıçanlarda 12 haftalık lerkanidipin tedavisinin glomerül arteriyollerinde kalınlaşma ve daralmayı azalttığı bildirilmiştir. Lerkanidipin ayrıca efferent arteriyolleri genişleterek intraglomerüler basıncı da azaltır²². İlacın ayrıca mezengial hücre proliferasyonunu azalttığı, endotelinin etkisini inhibe ettiği, nitrik oksit (NO) sentezini arttırarak vazodilatasyon oluşturduğu ayrıca serbest radikal oluşumunu da azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^{23,24}.

Kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçlar, sistemik ve koroner arter yataklarındaki düz kasları gevşeterek vazodilatasyon, koroner kan akımında artış ve atım sonrası yükte azalmaya yol açarlar. Kalsiyum kanal blokerleri, özellikle dihidropiridin yapısında olmayan diltiazem ve verapamil, negatif inotrop etki oluşturur ve kardiyak

iş yükünü daha da azaltacak şekilde kalp atım hızını düşürürler. Dihidropiridin yapısında olan nifedipin, amlodipin ve felodipin, damar düz kasında gevşemeye yol açarak hipertansif ya da koroner vazospazmlı olgularda özellikle yararlı olurlar²⁵. Prevalansının yüksek olması ve yol açtığı hastalık riski artışına bağlı olarak, hipertansiyon bütün dünyada en önemli sağlık sorunlarından biri olup, mortalite risk faktörleri listesinin ilk sırasında, hastalık yüküne ilişkin risk faktörleri arasında da üçüncü sırada yer almaktadır. Hipertansiyon gelişmiş ülkelerdeki erişkin nüfusun %20–50'sini etkilemektedir²⁶ ve çoğu zaman da uzun vadeli ve yaşam boyu tedavi endikasyonu söz konusudur²⁷. Hipertansiyonda kalsiyum kanal blokerleri hem başlangıç hem de idame tedavisi olarak tercih edilebilir. Günümüzde özellikle yaşlı nüfusun artması hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları gibi birçok kronik hastalığın mali açıdan önemini artırmıştır. Hipertansiyonun kalsiyum kanal blokerleriyle aylık ortalama tedavi maliyetinin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle veya anjiyotensin reseptör blokerleriyle yapılan tedaviye göre daha uygun olduğu da bilinmektedir.

Birinci jenerasyon kalsiyum kanal blokörleri vazodilatör dozlarda kontraktilite, sinoatriyal otomatisite ve atriyoventriküler iletim gibi kardiyak fonksiyonları inhibe ederler²⁸. Yavaş kinetik özellik yanında vasküler seçicilik de gösteren yeni jenerasyon ilaçlardan cilnidipin, sempatik sinir uçlarındaki N-tipi kanalları da bloke ettiğinden, periferik sempatik sinirlerden katekolamin salınımını baskılar, diğer L-tipi kanal blokerlerinden farklı olarak, kan basıncında düşüşe tepki olarak, koroner sempatik hiperaktivite oluşturmaz. Esansiyel hipertansiyonlu hastalara uygulandığında cilnidipin, kardiyak sempatik aşırı aktiviteyi ve kan basıncında azalma ile oluşan kalp hızındaki artışı baskılar. Cilnidipin ile tedavi edilen hastalarda pedal ödem insidansı, L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eden amlodipine kıyasla çok daha azdır^{29,30}.

Benidipin ve efonidipin gibi DHP türevleri, L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek oluşan antihipertansif etkilerinin yanında, T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek de, A-II ve potasyumla indüklenen aldosteron salınımını inhibe ederler. Bu özellik, A-II reseptör blokerleri veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle birlikte hipertansiyonun kombine tedavisinde yararlıdır³¹.

Sonuçta, DHP grubundan olmayan diltiazem ve verapamilin sinoatriyal ve atriyoventriküler nod üzerine olan etkileri daha belirgin iken, DHP grubu blokerlerin

vasküler etkileri ön plandadır. Vasküler düz kas hücrelerinde, L-tipi kanallardan Ca^{2+} girişinin engellenmesi ve NO salınımı aracılığıyla oluşan vazodilatasyon, antihipertansif etkinin temelini oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığının klinik yansımalarından biri olan kararlı angina pektoriste, kalsiyum kanal blokörlerinin etkili olduğu bilinmektedir. Antianginal etki, bu ilaçların periferik direnci düşürmeleri, miyokartta negatif inotrop etki yapmaları ve sonuçta miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmalarına bağlıdır. Verapamil ve diltiazem, koroner arter spazmına bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde güvenle kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin özellikle de DHP grubunun, Raynaud sendromunda atakların sıklığını, süresini, ağrıyı ve güçsüzlüğü azaltmada etkili olduğu da bilinmektedir³².

Bu grup ilaçların belirtilen kardiyovasküler etkilerinden başka çeşitli pleiotropik etkileri de vardır. Bunlar;

Endotel koruyucu etki: Dihidropiridin türevi bileşikler, endotel hücrelerinde eNOS aktivasyonu ve ekspresyon artışı yaparlar³³. Hipertansiyona bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonunda da bu ajanlar, oksidatif stresi azaltarak endotele bağlı gevşemeyi düzenlerler³⁴. İki farklı enantiyomerden oluşan amlodipinin, S enantiyomeri, L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederken, R enantiyomeri, NO sentetazın aktivitesini arttırarak NO üretimini ve salıverilmesini artırır, düz kaslarda vazodilatasyon ve dokularda oksijenlenmenin artışı sonucu vasküler hücre yaşlanmasını inhibe eder³⁵. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, nifedipinin plazma lipoperoksidaz ve isoprostan düzeylerini azalttığı, plazma antioksidan kapasitesini arttırdığı ve NO biyoyararlanımını düzenlediği gösterilmiştir³⁶. Ayrıca diyabetik ve hipertansif hastalarda, endotel hasarını ve oksidatif stresi gösteren bazı parametrelerde barnidipin ve lerkanidipin düzeltme yapmıştır³⁷.

Antioksidan ve antiinflamatuvar etki: Rat aortunda nifedipinin, vasküler düz kas endotel hücrelerinden vasküler endoteliyal büyüme faktörünün (VEGF) salınımını arttırarak süperoksit dismutaz (SOD) salınımını stimüle ettiği ve artmış oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir³⁸. Lerkanidipin de hipertansif hastalarda, plazma lipoperoksid, isoprostan, myeloperoksidaz, malondialdehit gibi oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerini azaltır³⁹. Spiro ve arkadaşları⁴⁰ da esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, barnidipinin oksidatif stresin önemli göstergelerinden olan, isoprostan düzeylerini düşürdüğünü gözlemlemişlerdir. Vasküler inflamasyon, aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynar.

Daha yeni ve uzun etkili dihidropiridin türevi azelnidipin, antioksidan bir mekanizma ile endotelial inflammatuar yanıtları, ayrıca, vasküler düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu da inhibe etmektedir⁴¹.

Antiaterosklerotik Etki: Bazı DHP türevi kalsiyum kanal blokerleri antiinflamatuvar ya da antiaterosklerotik etkileriyle ateroskleroz gelişimini önlerler ve inme, kardiyovasküler olay ve mortalite riskini düşürürler. Azelnidipin ile yapılan in vitro çalışmalarda, ateroskleroz ve plak stabilitesini kapsayan makrofaj fonksiyonlarını inhibe ettiği⁴², lasidipinin, çeşitli hayvan⁴³ ve insan⁴⁴ modellerinde ateroskleroz gelişimini, nifedipinin de fare ve tavşan modellerinde aterosklerotik değişiklikleri⁴⁵ azalttığı bilinmektedir. Klinik çalışmalarda azelnidipin ve amlodipinin koroner arter hastalığı olan kimselerde, koroner plak hacmini azalttığını vurgulanmaktadır⁴⁶.

Serebrovasküler Etki: Beyin, kan basıncındaki ani değişikliklere karşı serebral kan damarlarında kasılma ya da gevşeme yaparak, serebral kan akımını ayarlayan otonöregülasyon kapasitesine sahiptir. Araştırmalar, santral sinir sisteminin emosyonel süreç için önemli olan limbik bölgesinde, yüksek yoğunlukta DHP bağlayan noktalar olduğunu göstermektedir. İnsanlarda, ayrıca fare, sıçan ve hücre kültürü modellerinde yapılan çalışmalarda, voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda ve hatta ağrı olayında önemli rolü olduğu gösterilmiştir⁴⁷. Nöronlarda N-tipi kanallar ağrı algılamasından sorumlu sinir liflerinde yoğun olarak bulunur. Santral sinir sistemi, periferik nöronlar ve sinir kas kavşağında yer alan söz konusu kanalların bloke edilmesi, sinir iletiminde inhibisyon ve analjezi oluşturur⁴⁸. Ziconotid, kronik ağrı tedavisinde intratekal uygulama için kullanılan N-tipi kalsiyum kanal blokeridir. İlacın, postoperatif hastalarda morfin tüketimini azalttığı ve ağrı skorlarını düşürdüğü saptanmıştır⁴⁹.

Kalsiyum kanal blokerleri, hipertansiyon veya mikrovasküler lezyonlara bağlı kognitif fonksiyon bozukluklarında da olumlu etkilere sahiptir. Antihipertansif dozda cilnidipin, rat fokal serebral iskemi modelinde infark alanını azaltmaktadır⁵⁰. Nimodipin, anevrizmaya bağlı subaraknoid kanamalı hastalarda damar düz kas hücrelerine Ca²⁺ girişini engelleyerek, vazospazmi önler. Azalan serebral kan akımı ve iskemiye karşı toleransı artırarak subaraknoid kanamada, serebral arter spazmı ile oluşan iskemik hasarın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır⁵¹. Alzheimer hastalığında, patofizyolojik damar

harabiyetinin varlığı ve normal popülasyona göre serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık sıklığının artmış olması ve korunmada kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinin vasküloprotektif etkileriyle bu hastalığın sıklığını azalttığına dair bulgular mevcuttur⁵².

Renal Etki: Böbrek yetmezliği olan hastalarda, renal hastalığın progresyonuyla birlikte glomerüler hipertansiyon oranı artmaktadır. Hipertansif hastalarda afferent ve efferent arterlerde dilatasyonla glomerüler basıncı düşük tutmak önemlidir. Lerkanidipin, ilk üç jenerasyon DHP'lerden farklı olarak, böbrekte hem afferent hem de efferent arteriyollerini dilate ettiğinden, intraglomerüler basınç artışına neden olmaz, bu nedenle kronik böbrek hastalığı olan hipertansiyon hastalarında tercih nedenidir⁵³. N tipi kanallar glomerüler basıncın kontrolünde önemli olup, benidipin L-, T-ve N-olmak üzere, her üç kalsiyum kanalını da bloke ederek renal protektif etki de gösterir. İlaç, tuza duyarlı hipertansiyonda üstünlük kazandıran diüretik etkiye de sahiptir⁵⁴.

Deri Hastalıklarında Etkileri: Deri flap nekrozunun önlenmesi ve tedavisini araştırmak amacıyla sıçan karın duvarına yapılan deri flaplerinde, verapamil uygulaması sonucu daha az nekroz geliştiği gösterilmiştir⁵⁵. Benzer şekilde, fare ve tavşanlarda oluşturulan deneysel modellerde de deri flap nekrozunun önlenmesi için nifedipin, nitrendipin, nimodipin ve diltiazem topikal veya sistemik olarak uygulanmış ve nekroz oluşumunda azalma gözlenmiştir⁵⁶. Pernio tedavisinde de nifedipinin olumlu etkilerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır⁵⁷.

Kalsiyum kanal blokerlerinin keloidler ve yanık üzerine de etkileri araştırılmış ve ilaçların, ekstrasellüler matrikste kollajen depolanmasını önemli derecede azalttığı ve farklı kollajenlerin ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir⁵⁸. Nifedipin, diltiazem, ve lasidipin, anal sfinkter tonusunu düşürdüklerinden kronik anal fissürlerin konservatif tedavisinde oral ve topikal kullanılabilir⁵⁹. Innocenti ve arkadaşları⁶⁰ da, kas hücrelerinde kronik kasılmaların önlenerek, kırışıkların derinliğinin azalabileceği hipotezi ile topikal %0,5 nifedipin kremi 64 kadın hastada 90 gün süreyle uygulamışlar ve perioküler kırışıklıkların derinliğinin azaldığını gözlemişlerdir.

Migren Tedavisi: T-tipi kanalları bloke eden flunarizin, pek çok çalışmada tutarlı antimigren etkinlik göstermiştir. İlaç halen grup içinde migren koruyucu tedavide önerilecek tek ilaç konumunda olup, lipofilik özelliğinden dolayı kan beyin bariyerini geçer,

yarılanma ömrü uzundur ve anti-migren etkisi en az iki ayda belirginleşir. Flunarizin migren tedavisinde, beta blokerlerin etkili olmadığı veya kontraendike olduğu durumlarda, ikinci ajan olarak kullanılabilir⁶¹.

Depresyon Tedavisi: Kalsiyum iyonunun, nörotransmitterlerin sentez ve salınımında, nöronal uyarının ve uzun dönem nöroplastik olayların düzenlenmesindeki rolü bilinmektedir. Duygulanım bozukluklarının patofizyolojisinde hücre içi Ca^{2+} 'un rolü, hiperkalseminin depresyonla ilişkisi ve bipolar depresif hastaların trombosit ve lenfositlerinde hücre içi Ca^{2+} düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir. Depresyonlu hastalarda beyin omurilik sıvısında Ca^{2+} düzeyinin, yüksek, manik hastalarda ise düşük olduğu da tespit edilmiştir⁶². Deneysel depresyon modellerinde, zorunlu yüzme testinde ve diğer öğrenilmiş çaresizlik testlerinde DHP türevleriyle olumlu sonuçlar alınmıştır⁶³. Bu ilaçların, özellikle hipertansif depresif yaşlılarda ve depresyonla birlikte seyreden serebrovasküler hastalığı olan olgularda ikili yarar sağlayabileceği düşünülmektedir⁶⁴.

Epilepsi Tedavisi: Hücre içine aşırı miktarda Ca^{2+} iyonu girişinin, epileptik aktivite oluşumunda tetikleyici rol oynadığı ve antiepileptik ajanların Ca^{2+} birikimine bağlı depolarizasyon gibi, nöronal fonksiyonların birçoğunu bloke ettiği gösterilmiştir. In vitro çalışmalarda, kalsiyum kanal blokajının nöbet oluşumunu ve yayılımını önlediği bildirilmiştir⁶⁵. Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin, nimodipin ve amlodipinin çeşitli deneysel modellerde antikonvülsan etkileri olduğu gösterilmiş olup⁶⁶, yakın zamanda da lerkanidipinin anlamlı antikonvülsan etkisi olduğu gösterilmiştir. İlacın farelerde kas koordinasyonunu ya da lokomotor aktiviteyi etkilemediği de kaydedilmiştir. Lerkanidipinin olumlu nöroprotektif etkisi nedeniyle, konvülsiyonların tedavisinde, potansiyel bir aday olabileceği vurgulanmaktadır⁶⁷.

Özefagus Motilite Bozukluğu Üzerine Etkileri: Özefagusun primer motor bozukluğu olarak da bilinen akalazyaya, diffüz özefagal spazm nutcracker özefagus ve hipertansif alt özefagal sfinkter gibi hastalıklarda kalsiyum kanal blokörleri düz kas gevşetici olarak kullanılmaktadır. Akalazyanın hafif vakalarında nifedipin, semptomatik tedavide yararlı olabilir⁶⁸.

Kanser Tedavisi: Lösemi, melanoma, insülinoma, retinoblastoma, meme, kolon, prostat, ve over kanserinde T-tipi kalsiyum kanalları ekspres edilmiş ve hayatta kalma, çoğalma ve hücre döngüsünün ilerlemesinde

anahtar rolü oynadıkları da gösterilmiş olup⁶⁹, yakın gelecekte bu kanalları bloke eden ajanlar antikanser ilaçlar arasında yer almaları olasıdır.

Sonuç olarak kalsiyum kanal blokerleri, kardiyovasküler sistem üzerine olan yaygın bilinen etkilerinden başka yukarıda değinilen pleiotropik etkilere de sahip bir ilaç grubu olup, bu ilaçların kardiyovasküler hastalıklarda kullanımını optimize etmek için pleiotropik etkilerini anlamak önemlidir. Özellikle yaşlılarda hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar, kas iskelet problemleri, gonartroz, demans, depresyon gibi kronik hastalıkların prevalansının artması sonucunda yaşlı birey, giderek daha fazla sayıda ilaç kullanmak durumunda kalmaktadır. Yaşla birlikte hastalık oranı ve bunların bir arada görülme sıklıklarının artması, ilaç kullanımını artıran en önemli faktör olup, çoklu ilaç kullanımı yaşlıda advers ilaç reaksiyonu oluşma riskini de artırır. Günümüzde tıp ve teknolojideki gelişmelerin insanlarda yaşam süresini uzatması sonucunda, belirtilen ileri yaş hastalıklarında artış ve beraberinde polifarmasi kaçınılmaz olduğundan, antihipertansif bir ilacın aynı zamanda pleiotropik etkilerinin de olması ilaç-ilac etkileşmesi sorunu ortadan kaldırabileceğinden, klinik açıdan önemli bir üstünlüktür.

Çıkar Çatışması

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması

Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Dolphin AC. A short history of voltage-gated calcium channels. *Br J Pharmacol* 2006;147:56–62.
2. Edraki N, Mehdipour AR, Khoshneviszadeh M, Min R. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. *Drug Discovery Today* 2009;14(21–22):1058–66.
3. Hess EJ, Jen JC, Jinnah HA, Benarroch EE. Neuronal voltage-gated calcium channels: brief overview of their function and clinical implications in neurology. *Neurology* 2010;75:937–8.
4. Tsien RW, Lipscombe D, Madison DV, Bley KR, Fox AP. Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci* 1988;11:431–8.
5. Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:411–25.

6. Errington AC, Stohr T, Lees G. Voltage gated ion channels: targets for anticonvulsant drugs. *Current Topics Med Chem* 2005;5(1):15–30.
7. Ishibashi H, Rhee JS, Akaike N. Regional difference of high voltage-activated Ca²⁺ channels in rat CNS neurones. *NeuroReport* 1995;6:1621–4.
8. Richard S. Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence. *Drugs* 2005;65 Suppl 2:1–10.
9. Wang AL, Wang IC. New generations of dihydropyridines for treatment of hypertension. *J Geriatr Cardiol* 2017;14(1):67–2.
10. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001;15:455.
11. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011 Sep; 13(9):687–9.
12. Pisoschi CG, Stănculescu CE, Andrei AM, Berbecaru-Iovan A, Munteanu C, Popescu F, et al. Role of transforming growth factor β -connective tissue growth factor pathway in dihydropyridine calcium channel blockers-induced gingival overgrowth. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(2):285–90.
13. Coca A, Mazon P, Aranda P, Redón J, Divisón JA, Martínez J et al. Role of dihydropyridinic calcium channel blockers in the management of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:91–105.
14. Leenen FH. Clinical relevance of 24 h blood pressure control by 1, 4-dihydropyridines. *Am J Hypertens* 1996;9:97–104.
15. Koike H, Kimura T, Kawasaki T, Sada T, Ikeda T, Sanbuissho A et al. Azelnidipine, long-acting calcium channel blocker with slow onset and high vascular affinity. *Annu Rep Sankyo Res Lab* 2002;54:1–64.
16. Malhotra HS, Plosker GL. Barnidipine. *Drugs* 2001;61:989–96.
17. Sugiyama A, Satoh Y, Takahara A, Itomine T, Sakanashi M. Comparison of the direct negative dromotropic effect of a new calcium channel blocker, cilnidipine, with that of nicardipine. *Heart Vessels* 2005;20:112–5.
18. Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance: updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press Suppl* 1998;2:10–7.
19. Soma MR, Natali M, Donetti E et al. Effect of lercanidipine and its ^{*}-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits. *Br J Pharmacol* 1998;125(7):1471–6.
20. Canavesi M, Baldini N, Leonardi A, Baetta R, Farina P, Leonardi A et al. In vitro inhibitory effect of lercanidipine on cholesterol accumulation and matrix metalloproteinases secretion by macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44(4):416–22.
21. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003;63(22):2449–72.
22. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaioli L, Amenta F. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;35(3):775–9.
23. Berkels R, Taubert D, Rosenkranz A, Rosen R. Vascular protective effects of dihydropyridine calcium antagonists. Involvement of endothelial nitric oxide. *Pharmacology* 2003;69(4):171–6.
24. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the management of hypertension: An Update. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8(4):155–5.
25. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341:1447–57.
26. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:11–9.
27. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008;62:76–87.
28. Taira N. Differences in cardiovascular profile among calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1987;30:24–9.
29. Minami J, Kawano Y, Makino Y, Matsuoka H, Takishita S. . Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonist, on autonomic function, ambulatory blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:615–20.
30. Prabhakar HS, Somashekar PK, Mohammed R, Umar D, Basheer B, Baroudi K. Comparison of amlodipine with cilnidipine on antihypertensive efficacy and incidence of pedal edema in mild to moderate hypertensive individuals: A prospective study. *J Adv Pharm Technol Res* 2015;6(2):81–5.
31. Akizuki O, Inayoshi A, Kitayama T, Yao K, Shirakura S, Sasaki K et al. Blockade of T-type voltage-dependent Ca²⁺ channels by benidipine, a dihydropyridine calcium channel blocker, inhibits aldosterone production in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Eur J Pharmacol* 2008;584(2–3):424–34.
32. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud’s phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;13:1–115.
33. Visentin S, Rolando B, Di Stilo A, Fruttero R, Novara M, Carbone E et al. New 1, 4-dihydropyridines endowed with NO-donor and calcium channel agonist properties. *J Med Chem* 2004;47(10):2688–93.
34. Sun J, Xie J, Kang L, Ferro A, Dong L, Xu B. Amlodipine Ameliorates Ischemia-Induced Neovascularization in Diabetic Rats through Endothelial Progenitor Cell Mobilization. *Biomed Res Int* 2016;3:1–13.
35. Tabrizchi R. Amlodipine and endothelial nitric oxide synthase activity. *Cardiovasc Res* 2003;59(4):807–9.
36. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Favilla S, Pompella A, et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. . *Hypertension* 2001;37(3):943–8.
37. Derosa G, Mugellini A, Pesce RM, D’Angelo A, Maffioli P. Barnidipine compared to lercanidipine in addition to losartan on endothelial damage and oxidative stress parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;12:1–7.
38. Fukuo K, Yang J, Yasuda O, Mogi M, Suhara T, Sato N et al. Nifedipine indirectly upregulates superoxide dismutase expression in endothelial cells via vascular smooth muscle cell-dependent pathways. *Circulation* 2002;106(3):356–61.

39. De Ciuceis C, Rossini C, Tincani A, Airò P, Scarsi M, Agabiti-Rosei C et al. Effect of antihypertensive treatment with lercanidipine on endothelial progenitor cells and inflammation in patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press* 2016;25(6):337–43.
40. Spirou A, Rizos E, Liberopoulos EN, Kolaitis N, Achimastos A, Tselepis AD, et al. Effect of barnidipine on blood pressure and serum metabolic parameters in patients with essential hypertension: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006;11(4):256–61.
41. Manabe S, Okura T, Fukuoka T, Higaki J. Antioxidative effects of azelnidipine on mesangial cell proliferation induced by highly concentrated insulin. *Eur J Pharmacol* 2007;567(3):252–7.
42. Komoda H, Shiraki A, Oyama JI, Nishikido T, Node K. Azelnidipine inhibits the differentiation and activation of THP-1 macrophages through the L-type calcium channel. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:1–8.
43. Kyselovic J, Martinka P, Batova Z, Gazova A, Godfraind T. Calcium channel blocker inhibits Western-type diet-evoked atherosclerosis development in ApoE-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315(1):320–8.
44. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina G, Dal Palù C et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106(19):2422–7.
45. Ishii N, Matsumura T, Kinoshita H, Fukuda K, Motoshima H, Senokuchi T et al. Nifedipine induces peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in macrophages and suppresses the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(8):1598–605.
46. Kojima T, Miyauchi K, Yokoyama T, et al. Azelnidipine and amlodipine anti-coronary atherosclerosis trial in hypertensive patients undergoing coronary intervention by serial volumetric intravascular ultrasound analysis in Juntendo University (ALPS-J). *Circ J* 2011;75(5):1071–9.
47. Schampel A, Kuerten S. Danger: High Voltage-The Role of Voltage-Gated Calcium Channels in Central Nervous System Pathology. *Cells* 2017;15:1–8.
48. Pope JE, Deer TR. Ziconotide: a clinical update and pharmacologic review. *Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2013;14(7):957–66.
49. Wallace MS, Kosek PS, Staats P, Fisher R, Schultz DM, Leong M. Phase II, open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of ziconotide in patients receiving intrathecal morphine for severe chronic pain. *Pain Med* 2008;9(3):271–81.
50. Takahara A, Konda T, Enomoto A, Kondo N. Neuroprotective effects of a dual L/N-type Ca²⁺ channel blocker cilnidipine in the rat focal brain ischemia model. *Biol Pharm Bull* 2004;27:1388–91.
51. Aslan A, Gurelik M, Cemek M, et al. Nimodipine can improve cerebral metabolism and outcome in patients with severe head trauma. *Pharmacol Res* 2009;59:120–4.
52. Kim HA, Miller AA, Drummond GR, Goksel HM, Buyukokuroglu ME. Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of cerebral hypoperfusion and oxidative stress. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2012;385(10):953–9.
53. Egan CG, Pontremoli R. Role of the fixed-dose combination lercanidipine-enalapril in renal protection. *J Nephrol* 2011;24(4):428–37.
54. Tomino Y. Renoprotective effects of the L-/T-type calcium channel blocker benidipine in patients with hypertension. *Curr Hypertens Rev* 2013;9(2):108–14.
55. Rinker B, Fink BF, Barry NG, Fife JA, Milan ME. The effect of calcium channel blockers on smoking-induced skin flap necrosis. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(3):866–71.
56. Huby M, Rem K, Moris V, Guillier D, Revol M, Cristofari S. Are prostaglandins or calcium channel blockers efficient for free flap salvage? A review of the literature. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2018;1:1–4.
57. Baker JS, Miranpuri S. Perniosis A Case Report with Literature Review. *J Am Pediatr Med Assoc* 2016;106(2):138–40.
58. Wang R, Mao Y, Zhang Z, Li Z, Chen J, Cen Y. Role of verapamil in preventing and treating hypertrophic scars and keloids. *Int Wound J* 2016;13(4):461–8.
59. Golfam F, Golfam P, Golfam B, Pahlevani P. Comparison of topical nifedipine with oral nifedipine for treatment of anal fissure: a randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16(8):1–3.
60. Innocenti M, Ramoni S, Doria C, Antropoli C, Garbagna N, Grossi E et al. Treatment of periorcular wrinkles with topical nifedipine. *J Dermatolog Treat* 2010;21:282–5.
61. Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, Tyagi AK, Balraj A. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(11):2931–6.
62. Paul IA. Antidepressant activity and calcium signaling cascades. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:71–80.
63. Galeotti N, Bartolini A, Ghelardini C. Blockade of intracellular calcium release induces an antidepressant-like effect in the mouse forced swimming test. *Neuropharmacol* 2006;50(3):309–16.
64. Tully PJ, Peters R, Pérès K, Anstey KJ, Tzourio C. Effect of SSRI and calcium channel blockers on depression symptoms and cognitive function in elderly persons treated for hypertension: three city cohort study. *Int Psychogeriatr* 2018;21:1–10.
65. Rajakulendran S, Hanna MG. The Role of Calcium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(1):1–22.
66. Sathyanarayana Rao KN, Subbalakshmi NK. An experimental study of the anticonvulsant effect of amlodipine in mice. *Singapore Med J* 2010;51(5):424–8.
67. Selvaraj N, Adhimoalam M, Perumal DK, Rajamohammed MA. Neuroprotective Effect of Lercanidipine- A Novel Calcium Channel Blocker in Albino Mice. *J Clin Diagn Res* 2015;9(11):1–5.
68. Baunack AR, Weihrauch TR. Clinical efficacy of nifedipine and other calcium antagonists in patients with primary esophageal motor dysfunctions. *Arzneimittelforschung* 1991;41(6):595–602.
69. Dziegielewska B, Gray LS, Dziegielewska J. T-type calcium channels blockers as new tools in cancer therapies. *Pflugers Arch* 2014;466(4):801–10.



Pleomorphic Adenoma of the Cheek: Case Report of a Relatively Rare Localization

Yanak Pleomorfik Adenomü: Nadir Yerleşimli Bir Olgu Sunumu

İdris Çıldır

Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Karaman State Hospital, Karaman, Turkey

ABSTRACT

The pleomorphic adenoma is a tumor of epithelial origin. This tumor, which is also termed as 'benign mixed tumor', usually originates from the minor or major salivary glands. Neoplasms of the salivary glands are responsible for less than 1% of all tumors and 3-5% of all head and neck tumors. Pleomorphic adenoma (PA) is the most common tumor of the salivary gland. While the majority of PAs originate from the parotid gland, a small percentage are found in other regions. Treatment of pleomorphic adenoma is total surgical removal of the tumor. In this case report, we present the diagnosis and treatment of an 80-year-old male with a pleomorphic adenoma, and discuss the literature on this topic.

Key words: minor salivary tumor; pleomorphic adenoma; parotid gland

ÖZET

Pleomorfik adenom epitelyal kökenli bir tümördür. Selim mikst tümör olarak da adlandırılan bu tümör, minör veya majör tükürük bezlerinden kaynağını almaktadır. Tükürük bezlerinin neoplazmları tüm tümörlerin %1'inden azını, aynı zamanda tüm baş ve boyun tümörlerinin %3-5'inden sorumludur. Pleomorfik adenom tükürük bezinin en yaygın tümörüdür. Çoğunluk parotis bezinden kaynaklanırken, sadece küçük bir yüzdesi diğer bölgelerde ortaya çıkar. Pleomorfik adenom'un tedavisi cerrahi olarak tümörün çıkartılmasıdır. Biz 80 yaşındaki erkek bir pleomorfik adenom olgusunu takdim ettik ve bu bağlamda iyi huylu minör tükürük bezi tümörlerini literatür çerçevesinde gözden geçirdik.

Anahtar kelimeler: minör tükürük bezi tümörleri; pleomorfik adenom; parotis bezi

Introduction

Pleomorphic adenoma (PA) is the most common benign salivary gland tumor in both children and adults. It accounts for approximately 3–10% of all head and neck neoplasms¹. In most series, PA represents up to 45–75% of all salivary gland neoplasms². These tumors usually occur around 40–60 years of age and 85% of the tumors are located in the parotid gland and generally in the superficial lobe. When the pleomorphic adenomas of the minor salivary glands are evaluated, 65% are found to be located on the hard palate, 15% on the cheek, and 10% are distributed between the tongue, base of the oral cavity, and also several other very rare regions. Approximately 3% of pleomorphic adenomas undergo malignant degeneration, the rest remain benign. Histologically, despite having an epithelial origin, various different cell types are observed in cases of PA due to their differentiation characteristics³. Treatment options vary according to the location of the tumor; however, complete removal of the tumor as a single block along with its capsule is of the essence in all procedures. Although pleomorphic adenoma of the cheek is relatively rare, it should be considered in the differential diagnosis of tumors located in this region. We hereby present a case with a PA located on the cheek and discuss current literature on the diagnosis and treatment approaches to minor salivary gland tumors.

Case Report

An 80-year-old male patient applied to our outpatient clinic complaining from a slowly growing

İletişim/Contact: İdris Çıldır, Karaman Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye • **Tel:** 0505 789 89 74 • **E-mail:** idriscildir@hotmail.com • **Geliş/Received:** 08.05.2019 • **Kabul/Accepted:** 23.07.2019

ORCID: İdris Çıldır, 0000-0003-3615-8734

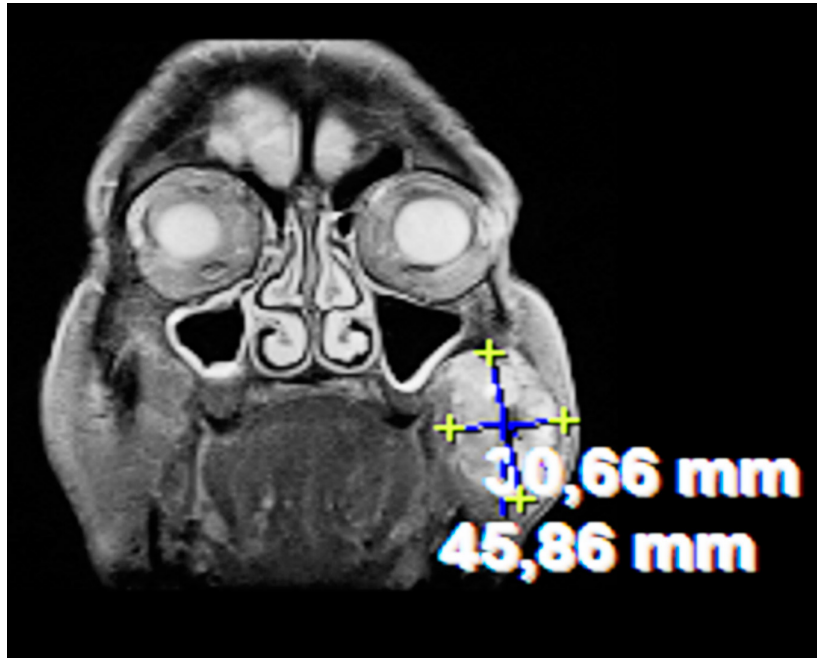


Figure 1. Image of the encapsulated mass located in the left maxillary region, 7×5 cm in size, causing skin displacement and noninvasive to the surrounding tissues.

painless swelling in the left cheek region. Patient history revealed that the mass had been growing slowly for 5 years, but it had only recently begun to cause regional pain. During this period, he had received various medical treatments but none had alleviated his complaints. In the clinical examination, a subcutaneous solid mass with extraoral expansion on the left cheek region was determined. It did not cause pain with palpation. Other otolaryngological examination was unremarkable. In systemic examination, the patient was found to have left-side hemiplegia due to a previous cerebrovascular event (CVE). No pathological findings were found in routine laboratory examinations. Ultrasonography (USG) examination showed a well-circumscribed solid mass in the left cheek region, while contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI), revealed a 4.6×3.1 cm sized mass located in the left maxillary region, between the subcutaneous and posterior masseter muscle, pushing the masseter muscle slightly towards the posterior. It was hypointense in T1, heterogeneous hypointense in T2, and had cystic degenerated areas in the central and peripheral regions. The mass was encapsulated, lobulated, well-circumscribed and non-invasive to surrounding tissues (Figure 1). As a result of these findings, surgical excision was planned with a preliminary diagnosis of benign salivary gland

tumor. Written informed consent form was obtained from the patient.

As the patient was not suitable for general anesthesia in his current state, the patient's consent was obtained and the operation was performed under local anesthesia. The extraoral route was preferred for better exposure considering the size of the tumor and the patient's age. A horizontal incision was made on the skin considering the facial nerve branches. Following the skin incision, the capsulated, lobulated and well-circumscribed tumor, which started subcutaneously and slightly displaced the masseter muscle, was completely removed along with its capsule (Figure 2). There was no complication during the operation and postoperative period. No recurrence was detected in 6 months follow-up. The follow-up period was 24 months in total.

Histopathological Findings

Macroscopically; the mass was 5×4×3 cm in size, lobulated, encapsulated and had hard consistency. When sliced, it was observed that the cross-sectional face was of greyish white color, diffuse and had a homogeneous appearance. Hemotoxylin Eosin (H.E) staining showed that the tumor cells were oval shaped, included vesicular nucleus and eosinophilic cytoplasm and did



Figure 2. Macroscopic view of extracted material, 5×4×3 cm size lobular mass.

not show atypia or mitosis. The tumor was determined to be myxoid, had hyaline deposits, small areas of cystic degeneration and wide areas of cartilage.

Discussion

Pleomorphic adenoma is the most common salivary gland tumor affecting the major and minor salivary glands. The parotid gland is the most common occurrence site of PA, with the majority of cases located in the superficial lobe. Occurrence rate of these tumors in minor salivary glands is approximately 8%⁴. Pleomorphic adenoma is a mixed type benign tumor and its etiology is not exactly known. Genetic studies have identified aberrations and clonal chromosomal anomalies at 8q12 and 12q15 in pleomorphic adenomas⁵. In another etiological study, it was said that simian virus (SV40) may play a causal role in the development of pleomorphic adenoma⁶.

Although PA may develop in all age groups, it is often seen in middle-aged and advanced-age patients. Pleomorphic adenomas are tumors that are painless, solid, lobular, slow growing, encapsulated tumors which are non-invasive to the surrounding tissues. Rarely, pleomorphic adenomas of the minor salivary gland may be without a capsule⁷. In our case, the tumor

was localized in the left cheek, painless and had a hard-rubber-like consistency when palpated. Other findings, such as facial paralysis due to tumor pressure and color changes of the hard palate can be seen. However, these findings were not present in our patient.

In diagnosis; anamnesis, physical examination, radiological examinations and FNAB (fine needle aspiration biopsy) are known to play important roles. In some cases, the tumor can be totally removed without FNAB. In our case, we also preferred the direct excisional biopsy method without performing FNAB; an approach which has been reported in the literature⁸. Depending on the localization, ultrasonography (USG), CT (Computerized Tomography) and MRI can be used as imaging methods. Imaging with CT is usually preferred in order to determine whether there is bone involvement. In our case, we used USG and contrast-enhanced MRI as radiological diagnostic materials. In differential diagnosis, conditions such as, buccal abscess, dermoid cyst, sebaceous cyst, neurofibroma, lipoma, mucoepidermoid carcinoma and low grade polymorphic adenocarcinoma, should be considered and excluded⁷.

Although the risk of malignant transformation is low in pleomorphic adenoma, this possibility is higher

in patients with PA in the minor salivary glands. The risk of malignant transformation is reported to be 1.6% in tumors that have developed within 5 years, while this value is increased to 9.4% for tumors older than 15 years³. If PA is ignored, it can reach extremely large sizes and may undergo malignant changes. Clinical findings that suggest malign transformation of a benign PA are: pain, increased mass size and facial paralysis.

The ideal treatment approach is complete removal of the tumor along with its capsule, and to perform long term follow-up as malignant transformation is of concern in such cases. The surgery can be done with external approaches as well as through the oral cavity. This choice may vary depending on the communication between the physician and the patient, aesthetic concerns and the location of the tumor. We preferred external approach because of the patient's age and the size and location of the tumor. We did not detect recurrence in our 2-year follow-up. Recurrence has been reported to occur due to inadequate excision and capsule injury. The recurrence rate of PA has been reported in the literature to range between 2 and 44%. Extensions of the tumor-called pseudopods-are also thought to play a role in recurrence. As they are resistant to irradiation, radiotherapy is contraindicated⁷.

Facial nerve injury is the most important and problematic complication of this surgery. Although this complication occurs mostly in parotid surgery, the branches of the facial nerve may be subject to injury during submandibular and buccal surgeries. In the current case, no malignant transformations or complications had developed.

Conclusion

Pleomorphic adenoma of the cheek should be included in the differential diagnosis of masses in this region. It is also important to be aware that facial nerve injury is of concern when the size and location of the PA warrants a higher degree of excision and/or manipulation. Patients should be monitored for the risk of recurrence and malignant transformation with long-term follow-up.

References

1. Pillai AK, Satpathy M, Nahar S, Moghe S. Pleomorphic Adenoma in Cheek: An Uncommon Finding. *IJSS case reports rev* 2014;1(1):19–22.
2. Eveson J, Kusafuka K, Stenman G, Nagao T. Tumours of the salivary glands. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors*. Lyon, France: IARC Press; 2007:254–258.
3. Güney K, Fişenk F, Balkan E, Ağırır BV, Dinç O. Minör Tükürük Bezlerine ait Pleomorfik Adenoma. *Kulak burun boğaz ve baş boyun cerrahisi dergisi* 1997;5:34–36.
4. Geetha NT, Deepa BV, Umashankara KV, Kithikumar R. Pleomorphic adenoma of minor salivary gland in the cheek. *Int J Oral Health Sci* 2015;5:117–20.
5. Kayabaşoğlu G, Kaymaz R, Yılmaz MS. Bukkal bölge yerleşimli pleomorfik adenom. *Kulak Burun Boğaz Uygulamaları* 2013;1(2):72–74.
6. Martinelli M, Martini F, Rinaldi E, Caramanico L, Magri E, Grandi E, et al. Simian virus 40 sequences and expression of the viral large T antigen oncoprotein in human pleomorphic adenomas of parotid glands. *Am J Pathol* 2002;161(4):1127–33.
7. Yegin Y, Celik M, Simsek BV, Olgun B, Sakiz D, Kayhan FT. Bukkal tükürük bezi pleomorfik adenoma: Olgu sunumu. *Bozok Med J* 2016;1(1):80–3.

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Early Results of Early Intervention in Patients with Perilunate Dislocation and Fractured Dislocation60
Perilunat Çıkığı ve Kırıklı Çıkığı Bulunan Hastalarda Erken Müdahalenin Erken Sonuçları
Yavuz Akalin, Gökhan Cansabuncu, Nazan Çevik, Alpaslan Öztürk
doi: 10.5505/kjms.2019.23230

Şizofrenik Bireylerde Semptom Şiddeti İle Plantar Duyu, Postür Denge, Düşme Riski ve Yürüme Arasındaki İlişkinin İncelenmesi67
Investigation of the Relationship Between Plantar Sensation, Postural Balance, Falling Risk and Gait in Patients with Schizophrenia
Buket Büyükturan, Caner Kararı, Alperen Kılıç, Öznur Büyükturan
doi: 10.5505/kjms.2019.12144

Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis Associated with Hepatitis C74
Hepatit C'ye Bağlı Kronik Hepatit ve Karaciğer Sirozu Hastalarında Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Düzeyleri
Kenan Çadircı, Havva Keskin, Nihat Okçu
doi: 10.5505/kjms.2019.33340

Kardiyak Sendrom X Hastalarında CYP2J2 Polimorfizminin Belirlenmesi79
Detection of CYP2J2 Polymorphism in Cardiac Syndrome X Patients
Melissa Tatlıdil Akal, Burak Önal, Deniz Özen, Bülent Demir, Ahmet Gökhan Akkan, Sibel Özyazgan
doi: 10.5505/kjms.2019.48264

Investigation of Relationship between Erythrocyte Sedimentation Rate and Erythrocyte Indices87
Eritrosit İndeksleri ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı Arasındaki İlişkinin Araştırılması
Ergin Taşkın, Seda Çelik, Duygu Mine Yavuz, Fatih Kara
doi: 10.5505/kjms.2019.67934

Kars Bölgesindeki İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Antibiyotik Dirençleri90
Epidemiology and Antibiotic Resistance of Urinary Tract Infection in the Kars Region
Mehmet Uslu, Murat Bağcıoğlu, Ümit Yener Tekdoğan, Ramazan Kocaaslan, Kürşat Çeçen
doi: 10.5505/kjms.2019.26937

Thoracic Trauma: Analysis of 440 Cases97
Toraks Travması: 440 Olgunun Değerlendirilmesi
Miklat Arif Haberal, Özlem Şengören Dikiş, Erkan Akar
doi: 10.5505/kjms.2019.02223

Protez Kalp Kapaklı Hastalarda Endotel Disfonksiyonunun Paravalvüler Kaçak Gelişimi Üzerine Olası Etkileri103
The Potential Role of Endothelial Dysfunction in Development of Paravalvular Leaks in Patients with Prosthetic Heart Valves
Macit Kalçık, Mahmut Yesin, Ahmet Güner, Mehmet Özkan
doi: 10.5505/kjms.2019.56873

Is Gestational Diabetes Mellitus Associated with the Metabolic Syndrome?110
Gestasyonel Diyabet, Metabolik Sendrom ile ilişkili midir?
Emel Arslan Yıldırım, Mehmet Bülbül, Kemal Özerkan, Osman Haldun Develioğlu
doi: 10.5505/kjms.2019.87528

The Effect of Training on Medication Adherence of Patients with Hypertension117
Hipertansiyon Hastalarının İlaç Tedavisine Uyumlarında Eğitimin Etkisi
Duygu Akça, Sevda Eliş Yıldız
doi: 10.5505/kjms.2019.48343

DERLEME / REVIEW

Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Pleiotropik Etkileri125
Pleiotropic Effects of Calcium Channel Blockers
Şerife Canbolat, Kismet Esra Nurulloğlu Atalık
doi: 10.5505/kjms.2019.93763

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Pleomorphic Adenoma of the Cheek: Case Report of a Relatively Rare Localization132
Yanak Pleomorfik Adenomu: Nadir Yerleşimli Bir Olgu Sunumu
İdris Çıldır
doi: 10.5505/kjms.2019.66934