

# Acta Medica Alanya



**e-ISSN: 2587-0319**

**Cilt 3 Sayı 1  
Ocak-Nisan 2019**

**Volume 3 Issue 1  
January-April 2019**

<http://dergipark.gov.tr/medalanya>

[actamedica@alanya.edu.tr](mailto:actamedica@alanya.edu.tr)

**e-ISSN: 2587-0319**

## **DERGİNİN KÜNYESİ/ JOURNAL INFO:**

**Derginin Adı/ Journal Name:** Acta Medica Alanya

**Kısa Adı/ Short Name:** Acta Med. Alanya

**e-ISSN:** 2587-0319

**doi prefix:** 10.30565/medalanya.

**Yayın Dili/ Publication Language :** Türkçe ve İngilizce /*Turkish and English*

**Yayın periyodu/ Publication period:** Yılda üç kez (Nisan, Ağustos ve Aralık) / *Three times a year (April, August and December)*

**Sahibi/ Owner:** Prof.Dr. Ahmet Pınarbaşı (Rektör/ *Rector*)

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/Publishing Manager:** Doç.Dr.Ahmet Aslan

**Kuruluş/ Establishment :** Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi bilimsel yayım organı olarak, Üniversitemiz Senatosunun 2016-95 sayılı kararıyla kurulmuştur. Yasal prosedürleri tamamlanmış ve Ekim 2016 tarihinde TÜBİTAK ULAKBİM Dergipark sistemine kabul edilerek online (çevrimiçi) olarak yayım hayatına başlamıştır. / *The scientific publishing journal of the Faculty of Medicine of Alanya Alaaddin Keykubat University. It was founded by the decision of the University Senate of 2016-95. The legal procedures have been completed and on October, 2016, on TÜBİTAK ULAKBİM Dergipark system was accepted and started publishing online.*

**Dizinler ve Platformlar/ Indexing and Platforms:** TR Dizin, Türkiye Atıf Dizini, Turkmedline, Index Copernicus, J-Gate, Google Scholar

**Kurucular/ Founders :** Prof. Dr. Ahmet Pınarbaşı, Prof. Dr. Fatih Gültekin, Doç. Dr. Ahmet Aslan

**Web Adresi/ Web address :** <http://dergipark.gov.tr/medalanya>

**Yayınlayan Kuruluş/ Publisher :** Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi <http://www.alanya.edu.tr/>

**Makale gönderim ve takip sistemi/ Article submission and tracking system:** ULAKBİM Dergi Sistemleri <http://dergipark.gov.tr/>

**Web barındırma ve teknik destek/ Web hosting and technical support:** Dergipark Akademik <http://dergipark.gov.tr/>

**İletişim/ Contact:** Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Binası Kestel Kampüsü, Alanya / Antalya. mail: [actamedica@alanya.edu.tr](mailto:actamedica@alanya.edu.tr) Tel/Phone: +905056462411

## EDİTÖRYAL YAYIN KURULU/Editorial Publishing Board:

**Tıp Fakültesi Dekanı/ Dean of Medicine Faculty:** Prof.Dr. Burak Yaltuğ, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. Alanya /Türkiye [burak.yulug@alanya.edu.tr](mailto:burak.yulug@alanya.edu.tr)  
<https://orcid.org/0000-0002-9704-6173>

**Baş Editör/ Editor in Chef:** Doç. Dr. Ahmet Aslan, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD. Alanya /Türkiye [ahmet.aslan@alanya.edu.tr](mailto:ahmet.aslan@alanya.edu.tr)  
<http://orcid.org/0000-0001-5797-1287>

**Baş Editör Yardımcısı/ Associate Editor:** Doç. Dr. Zülfikar Karabulut, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD. Alanya /Türkiye [zkarabulut33@gmail.com](mailto:zkarabulut33@gmail.com)  
<http://orcid.org/0000-0002-9394-8233>

**Etik ve Biyoistatistik Editörü/ Ethic and Biostatistical Editor:** Dr. Öğr. Üyesi. M.Yalçın Günal, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD. Alanya /Türkiye [yalcin.gunal@alanya.edu.tr](mailto:yalcin.gunal@alanya.edu.tr)  
<http://orcid.org/0000-0001-7702-2441>

**Özel-Ek Sayı Editörü/ Special-Supplement Issue Editor:** Dr. Öğr. Üyesi. Ersin Sayar, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD. Alanya /Türkiye [ersin.sayar@alanya.edu.tr](mailto:ersin.sayar@alanya.edu.tr)  
<https://orcid.org/0000-0002-0993-4825>

**Cerrahi Tıp Bilimleri Editörü/ Surgical Medicine Science Editor:** Dr. Öğr. Üyesi. Caner Şahin, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD. Alanya /Türkiye [caner.sahin@alanya.edu.tr](mailto:caner.sahin@alanya.edu.tr)  
<https://orcid.org/0000-0001-9782-7378>

**Dahili Tıp Bilimleri Editörü/Internal Medicine Science Editor :** Dr. Öğr. Üyesi. Özkan Özen, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD. Alanya /Türkiye [ozkan.ozen@alanya.edu.tr](mailto:ozkan.ozen@alanya.edu.tr)  
<http://orcid.org/0000-0003-3429-8610>

**Temel Bilimler Editörü/ Basic Medicine Science Editor:** Dr. Öğr. Üyesi. Bora Doğan, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Alanya /Türkiye [bora.dogan@alanya.edu.tr](mailto:bora.dogan@alanya.edu.tr)  
<https://orcid.org/0000-0002-5612-5051>

**Bilimsel Sekreteryal/ Scientific Secretary:** Dr. Öğr. Üyesi. İ.Suat Övey, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve Fizyoloji AD. Alanya /Türkiye [suat.ovey@alanya.edu.tr](mailto:suat.ovey@alanya.edu.tr)  
<https://orcid.org/0000-0002-0392-4386>

**Türkçe Kontrol ve Düzeltme/ Turkish Checking and Editing:** Dr. Öğr. Üyesi. Yavuz Uysal, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Türkçe Bölüm Başkanı. Alanya /Türkiye [yavuz.uysal@alanya.edu.tr](mailto:yavuz.uysal@alanya.edu.tr)

**İngilizce redaksiyon ve Editing /English Redaction and Editing:** Okutman Fırat Keskin, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İngilizce Bölümü. Alanya /Türkiye [firat.keskin@alanya.edu.tr](mailto:firat.keskin@alanya.edu.tr)

**Dizgi ve Mizanpaj/ Typographic and Layout:** Ar. Gör. Yunus Emre Ekşi, Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Antalya/Türkiye [eksiyunusemre@yahoo.com](mailto:eksiyunusemre@yahoo.com)

### Çevrimiçi Süreç Editörleri / Online Workflow Editors:

**Ön Kontrol/ Pre-Review:** Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Etili, Dr. Öğr. Üyesi Gözde Orhan Kubat

**Değerlendirme/ Review:** Dr. Öğr. Ü. Seda Avnioğlu, Dr. Öğr. Ü. Durkadın Demir Ekşi, Dr. Öğr.Ü. M. Enes Sözen

**Düzenleme/ Edit:** Dr. Öğr. Üyesi Hasan Çalış, Dr. Öğr. Üyesi Murat Topçuoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Erkan Maytalman

### EDİTÖRYAL DANIŞMA KURULU (Temel, Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri):

<https://dergipark.org.tr/medalanya/board> adresinden ulaşılabilir.

### EDITORIAL ADVISORY BOARD (Basic, Internal and Surgical Medicine Science):

Available at <https://dergipark.org.tr/medalanya/board>

**EDİTÖRYAL/ EDITORIAL**

1.1 TR Dizin/ TR Index ..... Ahmet Aslan.....1-2.

**ARAŞTIRMA MAKALESİ/ RESEARCH ARTICLE**

1.2. Postprandial Lipemide Serum Paraoksonaz 1 (PON1) Aktivitelerinin İncelenmesi / *Investigation of Serum Paraoxonase 1 (PON1) Activities in Postprandial Lipemia.*  
Yahya Altınkaynak , Asım Örem, Buket Akcan Altınkaynak , Birgül Kural, Fulya Balaban Yücesan, Cihan Örem.....3-11.

1.3. Batı Karadeniz Bölgesi Karabük İli ve Çevresinde Temporomandibular Eklem Disfonksiyon Prevalansının Değerlendirilmesi / *Assessment of Prevalence of Temporomandibular Joint Dysfunction in the Karabük Province of the West Black Sea Region.*  
Ahmet Taylan Çebi .....12-16.

1.4. Humeral baş lateralizasyonundan önce ve sonra anterior deltoid yapışma yerinin çeşitli kemik belirli noktalara(landmarklara) mesafesi / *Anterior deltoid insertion distance to various bony landmarks before and after humeral head lateralization.*  
Ramadan Özmanevra, Erol Kaya .....17-20.

1.5. Total Tiroidektomi Sonrası Gelişebilecek Hipokalseminin Erken Tanısında Paratiroidhormon Ölçümü / *Measurement Of Parathyroidhormone Level In Early Diagnosis Of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy.*  
Hasan Calis , Ayşe Gulbin Arici, Volkan Dogru, Cumhur Arici.....81-84.

1.6. Hemodiyaliz Amaçlı Açılan Arterio-venöz Fistüllerde Gelişen Endotel Disfonksiyonuna Statinlerin Etkisi / *The Effect of Statins on the Developing Endotel Dysfunction in Arteriovenous Fistules Opening for Hemodialysis.*  
Mustafa Etli , Turhan Yavuz, Mustafa Kayan, Mehmet Tuğrul Sezer.....27-32.

1.7. Radius alt uç eklem içi kırıklarda volar titanyum kilitli plak uygulamalarının erken ve orta dönem etkinliği / *Early and mid-term efficacy of volar titanium lock plate applications in radial distal intraarticular fractures*  
Bangin Bekir Candan, Yavuz Akalin, Nazan Çevik, Alpaslan Öztürk, Yüksel Özkan .....33-39.

1.8. Koroner Arter Hastalığında Endotelial Nitrik Oksit Sentaz Geninin Glu 298-Asp Ve T786-C Polimorfizmlerinin Araştırılması / *Glu 298-Asp And T786-C Polymorphisms Of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene In Coronary Artery Disease Patients.*  
Yücel Kaçmaz, Hanefi Yekta Gürlertop, Özge Turgay Yıldırım, Ercan Akşit , Fatih Aydın .....40-48.

1.9. Konka Büllöza tipleri ile septum deviasyonu ve maksiller sinüzit arasındaki ilişkinin araştırılması: 293 paranazal bilgisayarlı tomografinin analizi / *Examining the relation between Concha Bullosa types and Septum Deviation and Maxillary Sinusitis: Analysis of 293 Paranasal Computed Tomography.* .....Ceyhun Aksakal.....49-53.

1.10. Gut Artritli Hastalarda Hiperürisemi ve Kronik Böbrek Hastalığının Prevalansı / *Prevalence of Chronic Kidney Disease and Hyperuricemia in Gout Arthritis Patients.* Can Hüzmeli, Meryem Timucin, Murat Güllü, Kazım Öztürk, Eylem Yetimoğlu, Ferhan Candan.....54-58.

1.11. Çocuklarda üriner sistem taşı klinik görünümü ve metabolik özellikleri: Tek merkez deneyimi/ *Clinical presentation and metabolic features of urinary stones in children: Single center experience.* Atilla Gemici, Bahriye Atmış, Raziye Ergün.....59-66.

1.12. Anal Fistülün Tedavisinde Konvansiyonel Bir Prosedür Olarak Gevşek Seton Tekniği ve Uzun Dönem Sonuçları/ *Loose Seton Technique as a Conventional Procedure for the Treatment of Anal Fistula and Long-Term Results.* ..... Hasan Calış.....67-71.

1.13. Hospitalize kandidürili hastalarda risk faktörlerinin araştırılması/ *The investigation of risk factors in patients with hospitalized candidiuria.*  
Derya Korkmaz, Neşe Demirtürk, Recep Keşli, Petek Konya. ....72-77.

**OLGU SUNUMU/ CASE REPORT**

1.14. Sirotik olmayan hiperamoniemi, 43 yıl önce üriner derivasyon yapılan bir hastada, değişmiş duyarlılığa neden oldu./ *Non-cirrhotic Hyperammonemia causing altered sensorium in a patient who underwent Urinary diversion 43 years ago.*  
Niyaz Channanath Ashraf , P Shihabudheen, N.A. Uvais , T.P. Mohammed .....78-80.

1.15. Kalça Cerrahisi Yapılan Düşkün Yaşlı Hastada Lomber Pleksus Bloğu: Olgu Sunumu/ *Lumbar plexus block in fond elderly patient with hip surgery: Case Report.* ..... Mehtap Arda Balcı, Çiğdem Şimşek, Emre Atay, Ayşe Ertekin, Yahya Tahta.....81-84.

1.16. Persistan Kulak Ağrısı Yakınması Olan Hastada Bilateral Süperior Semicircular Kanal Dehiscansı/ *Bilateral Superior Semicircular Canal Dehiscence in Patient With Persistent Ear Pain.* Kübra Çoban, Feride Kural Rahatlı, Erdiç Aydın.....85-88.

1.17. Kolonoskopi hazırlığı esnasında başlayan atriyal fibrilasyon olgusu/ *An atrial fibrillation case during colonoscopy preparation.*  
İrfan Karahan , Merve Şanlıer.....89-92.

**DERLEME/REVIEW**

1.18. Skleraya sabitlenen göz içi lensi uygulama teknikleri/ *Scleral-fixed intraocular lens implantation techniques*  
Ömer Faruk Recep.....93-101.



## TR Index

### TR Dizin

Ahmet Aslan<sup>1\*</sup>

<sup>1.</sup> Acta Medica Alanya Editörü

#### ABSTRACT:

Checking and indexing of scientific journals in Turkey have started with the establishment of TUBİTAK in 1963. It has gained significant momentum by the National Database (NB) development in 1993, and full access to indexed articles as online have been provided since 2003. Nomenclatures as TUBİTAK-ULAKBİM National Medical Database / Turkish Medical Directory are combined under the name of TR Index since 2013 and continues as the same term in current time. Indexed journals in TR Index has increased day by day and reached to 842 as of 2018. The most important contribution of TR Index to Turkish science is to form scientific standartization about publication.

#### ÖZ:

Türkiye'de bilimsel dergilerin denetimi ve dizinlenmesi çalışmaları 1963 yılında TUBİTAK'ın kurulmasıyla başlamış, 1993 yılında Ulusal Veri Tabanları (UVT)'nin geliştirilmesi ile önemli bir ivme kazanmış ve 2003 yılından itibaren dizinlenen makalelere tam olarak online ulaşımın sağlanmıştır. TUBİTAK-ULAKBİM Ulusal Tıp Veritabanı / Türk Tıp Dizini olarak geçen ifadeler 2013 yılından itibaren TR Dizin adı altında tek bir ifadeyle birleştirilerek günümüzde bu haliyle devam etmektedir. TR dizinde ki dergi sayısı her geçen yıl artarak 2018 yılında 842 ye ulaşmıştır. TR dizinin Türk bilim dünyasına yaptığı en büyük katkı yayıncılık alanında bilimsel bir standartizasyon meydana getirmek olmuştur.

Geliş Tarihi: 31.01 2019 Kabul Tarihi: 06.04.2019 Yayınlanma Tarihi: 23.04.2019

\*Sorumlu Yazar: Ahmet Aslan, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Alanya, Türkiye  
Tel: +905056462411 e-mail: ahmet.aslan@alanya.edu.tr ORCID:0000-0001-5797-1287

**D**izin; her türlü yayın ve/veya kayıt üzerindeki kavramların, konuların, kelimelerin yerini gösteren sistematik bir rehberdir [1]. Ulusal ve Uluslararası indeksler, belirli kriterlere göre taradıkları/kapsamlarına aldıkları dergi içeriklerini belirli aralıklarla ve çeşitli yöntemlerle okuyucularına duyuran bir nevi veri tabanlarıdır [2]. Ülkemizde birçok alanda olduğu gibi sağlık alanında da bilim insanlarına ait akademik yükseltmeler için önemli indeksler kapsamındaki dergilerde özgün makaleler yayınlanması gerekmektedir [3]. TUBİTAK-ULAKBİM tarafından geliştirilen TR Dizin, Fen ve Sosyal Bilimler alanlarında: Tıp, Mühendislik ve Temel Bilimler, Sosyal ve Beşeri Bilimler, Yaşam Bilimleri ve Hukuk olmak üzere 5 ayrı temel konu alanında makaleler içeren bibliyografik / tam metin bir veri tabanıdır [4].

Tarihçe:1963 yılında kurulan TUBİTAK'ın ilk belgeleme süreci "Key To Turkish Science Medicine" ile başlamıştır [5]. Dünya genelinde en eski indekslerden birisi olan ve 1879'dan beri tıbbi bilimsel dergileri dizinleyen Index Medicus [2] gözönüne alınırsa yaklaşık bir asır geciktiğimiz görülecektir. Süreli yayınların denetimi amacıyla, 1974-1980 yılları arasında TUBİTAK tarafından Türkçe ve İngilizce olarak yayınlanan "Aylık Duyuru Bülteni" projesi başlatılmış ve 1980 yılında otomasyona geçirilmesi için ortak proje geliştirilmiştir. TUBİTAK tarafından 1993 yılında Ulusal Veri Tabanları (UVT) geliştirilmiştir: 1-Temel Bilimler ve Mühendislik, 2- Tıp, 3- Tarım ve Biyoloji veri tabanı. Takip eden süreçte; 1996 tarihinde yapılan bir protokol ile TUBİTAK Ulusal Akademik Ağ ve Bilgi Merkezi (ULAKBİM) oluşturulmuştur. 1994 yılında TUBİTAK Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu bünyesinde;

“Türk Tıp Dizini Oluşturma Kurulu” çalışmalarına başlamıştır. “Türk Tıp Dizini”, 1993-1997 yıllarında basılı olarak yayınlanmış, 1996 yılında elektronik ortama aktarılmaya başlanmış ve 1998 yılından itibaren ULAKBİM web sayfalarında internet ortamında araştırmacıların kullanımına sunulmuştur [5]. Daha sonra 2000 yılından itibaren makalelerin Türkçe ve Yabancı dildeki özleri internet ortamına aktarılmaya başlanmış ve 2003 yılından itibaren tüm makalelerin tamamı özleri ile birlikte veri tabanında yerini almıştır [6]. Türk Tıp Dizininde yer alan dergi sayısı 1993 yılında 43 ile başlamış, 1996 yılında 52 dergi ve 1570 makale dizinlenmiş iken, bu sayı 2002 yılında 3377 makale ve 92 dergiye ulaşmıştır [6]. Bu gün 2018 yılı itibarıyla TR dizindeki dergi sayısı tüm alanlarda 842’dir [7].

Türk Tıp Dizin’inin yaptığı en büyük katkı, “Dergilerin Türk Tıp Dizin’ine alınma kriterleri”ndeki bağlayıcı hükümler olmuştur. Böylece, Türkiye’deki yayıncılık alanı standartlarının gelişmesine katkı sağlamıştır. 1994’ten bu yana, Türk Tıp Dizin veri tabanına hakemsiz hiçbir dergi alınmamıştır [8]. Dizin çalışmalarının çevrimiçi ortama aktarılmasında Amerikan Ulusal Tıp Kütüphanesi formatı örnek alınmıştır [1]. Dizine alınma kriterleri, Tıp dergi yayıncılığına en azından “standartlara uyma” kaygısı getirerek bir çığır açmıştır [9]. ULAKBİM tarafından oluşturulan TR Dizin; 2013 yılı sonuna kadar Ulusal Veri Tabanları-UVT adıyla yürütülmüştür. TR Dizin kapsamında dizinlenen dergiler, 2016 yılı başında, ÜAK Başkanlığı tarafından Doçentlik Başvuru Şartları’nın "Ulusal Makale" maddesinde değerlendirme kapsamına alınmıştır [10]. ULAKBİM 2018 yılında bilim insanlarına online ulaşım olanağı sağlayan web sayfasında TR Dizin yeni bir arayüzü hizmete sunmuştur. İki ana kısımdan oluşan TR Dizin’e arama arayüzü ve Online Dergi İzleme Sistemi (ODİS) yeni özellikler eklenmiş, süreçlerde iyileştirmeler gerçekleştirilmiştir [11].

TR Dizin Ülkemizdeki bilimsel dergi standartlarının geliştirilmesi bakımından önemli mesafe katetmiş olmasına rağmen Türkiye kaynaklı Ulusal ve Uluslararası dizinlerde yer alan dergi ve makale sayımız benzer diğer ülkeler ile kıyaslandığında hala yeterli düzeyde değildir [3]. Ayrıca özellikle uluslararası dizinlerde çok atıf alan ve çok okunan kaliteli yayın sayımız azdır. Diğer yandan Ülke-

mizde aktif olarak kullanılan kapsamlı bir atıf indeksi henüz geliştirilmemiştir.

Acta Medica Alanya dergisi, gerekli yasal ve akademik prosedürleri tamamlayarak kurulmuş, bağımsız, önyargısız, tarafsız hakemlik sistemi kullanan, ulusal ve uluslararası saygın indekslere girmeyi hedefleyen bilimsel bir dergidir [12]. Dergimiz TR dizin kriterlerini yerine getirmiş ve 2019 yılı başında sonuçlandırılan değerlendirme ile 2017 ilk sayısından itibaren TR Dizin’e kabul edilmiştir [7]. Bu süreçte katkıda bulunan; Yazarlara, Hakemlere, Editörler Kurulu ve Yayın Kurulumuza teşekkür ederim. Acta Medica Alanya, TR Dizin standartlarına önem vermekte ve geliştirilmesini desteklemektedir. Ayrıca TR Dizin’in bibliyografik/tam metin veri tabanı olmasının yanı sıra kapsamlı bir Ulusal Atıf İndeksi geliştirilmesini de desteklemektedir. Başlangıcından bu yana TR Dizin gelişmesine katkıda bulunan değerli bilim insanlarımıza, ULAKBİM TR Dizin çalışanlarına ve Komisyon Üyelerine özverilerinden dolayı teşekkür eder saygılar sunarım.

#### KAYNAKLAR

1. Soyuyüce E, Hünkar T, Tabanlıoğlu S. Veri Tabanı Nedir ? Veri Tabanının Oluşum Süreci. Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık 1. Ulusal Sempozyum, 28 Mart 2003 Ankara. <http://lvt.ulakbim.gov.tr/tip/sempozyum1/ebrutugbasibel.pdf>
2. Asan A. [International Journal Indexes, Importance and Status of Turkey Journals: Part 1: Scientific Journal Indexes.] Turkish. Acta Med. Alanya 2017;1(1):33-42.
3. Asan A. [International Journal Indexes, Importance and Status of Turkey Journals: Part 2: Situation of Turkey.] Turkish. Acta Med. Alanya 2017;1(1):43-54.
4. <https://cabim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizin-sिका-sorulan-sorular/> Erişim: 23.04.2019
5. Yılmaz O, Yıldızeli A. Türk tıp Dizin. Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık, 2008, Ankara.
6. Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık. Ed Yılmaz O, Tübitak matbaası. 2003, Ankara.
7. <https://trdizin.gov.tr/statistics/listAcceptedJournals.xhtml> Erişim: 23.04.2019
8. Yıldızeli A, Dener Hİ. Danışmanlık ve "Türk Tıp Dizin" Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık, 2012, Ankara.
9. Yılmaz O. Türk Tıp Dizin. Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık, 2012, Ankara.
10. <http://ulakbim.tubitak.gov.tr/tr/haber/ulakbim-tr-dizin-dergileri-docentlik-basvuru-sartlarina-dahil-edildi> Erişim:23.04.2019.
11. <https://cabim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/> Erişim: 23.04.2019
12. Pınarbaşı A. [Acta Medica Alanya: Alanya Medical Journal] Acta Med. Alanya 2017;1(3):1-2. DOI: 10.30565/medalanya.366264

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**  
How to cite this article/Bu makaleye atıf için:  
Ahmet A. [TR İndex] Acta Med. Alanya  
2019;3(1):1-2. [Turkish] DOI: DOI:10.30565/  
medalanya.557393

## Investigation of Serum Paraoxonase 1 (PON1) Activity in Postprandial Lipemia

### Postprandial Lipemide Serum Paraoksonaz 1 (PON1) Aktivitelerinin İncelenmesi

Yahya Altıncaynak<sup>1\*</sup>, Asım Örem<sup>2</sup>, Buket Akcan Altıncaynak<sup>3</sup>, Birgül Kural<sup>2</sup>, Fulya Balaban Yücesan<sup>2</sup>, Cihan Örem<sup>4</sup>

1.Ardahan Üniversitesi, N.D. Göle Meslek Yüksekokulu, Ardahan, Türkiye

2.Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Trabzon, Türkiye

3.Ardahan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Ardahan, Türkiye

4.Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Trabzon, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** Paraoxonase-1 (PON1) is present in HDL structure. PON1 decreases the oxidative stress in atherosclerotic lesions by preventing the HDL and LDL against to oxidation. This study aim is to determine the paraoxonase, arylesterase and lactonase activities of PON1 enzyme, taking into account the response of healthy subjects to the oral triglyceride tolerance test (OTTT).

**Material and Method:** Study group included 96 healthy subjects (45 female and 51 male with age range of 18-55 years). Study group was divided into three groups according to the area under curve (AUC) values calculated by using triglyceride levels at the fasting state and at 2nd, 4th and 6th hours after the high fat diet (OTTT). PON1 enzyme activity levels were determined by spectrophotometric methods. PON1 enzyme activities and other parameters in lower OTTT response group were compared to that of the upper group.

**Results:** Atherogenic lipid profile, increased total cholesterol and LDL-C and decreased HDL-C levels, was observed in subjects with the upper group men when compared to the lower group. PON1 lactonase activity was significantly lower in men than that of women (P<0.05). On the other hand, PON1 lactonase activity showed time-dependent increase during OTTT in both sex. PON1 arylesterase activity in subjects with the upper group was significantly higher than that of the lower groups (P<0.022) in women.

**Conclusion:** It was observed that the upper groups with high OTTT response had an atherogenic lipid profile. It has been thought that PON1 enzyme activities tend to increase in the Postprandial period as an response to oxidative stress and detailed studies are needed.

Key Words: Arylesterase, Dyslipidemia, High fat diet, Lactonase, Paraoxonase

#### ÖZ

**Amaç:** Paraoksonaz-1 (PON1) HDL yapısında bulunan, HDL ve LDL'yi oksidasyondan koruyarak aterosklerotik lezyonlardaki oksidatif stresi azaltan antioksidan bir enzimdir. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı kişilerin oral trigliserid tolerans testine (OTTT) verdikleri cevaba göre PON1 enziminin paraoksonaz, arylesteraz ve laktonaz aktivitelerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Gönüllüler, yaşları 18-55 arasında değişen 45 kadın ve 51 erkek olmak üzere toplam 96 sağlıklı bireyden oluşmaktadır. Gönüllüler, açlık ve OTTT sonrası 2, 4 ve 6'ncı saatlerdeki TG seviyeleri kullanılarak hesaplanan eğri altındaki alan (AUC) değerlerine göre üç farklı gruba ayrılmıştır. PON1 enzim aktiviteleri ve diğer parametreler OTTT cevabı düşük olan grup ile yüksek olan grup arasında karşılaştırıldı. PON1 enzim aktiviteleri spektrofotometrik metodlarla belirlendi.

**Bulgular:** Erkeklerde üst grup ile alt grup karşılaştırıldığında aterojenik lipid profili, artmış total kolesterol ve LDL-K ile azalmış HDL-K düzeyleri gözlemlendi. PON1 laktonaz aktivitesi erkeklerde kadınlara göre anlamlı düşük bulundu (P<0.05). PON1 laktonaz aktivitesi her iki cinsde de OTTT süresince zamana bağlı olarak artış gösterdi. Kadınlarda, üst grupta PON1 arylesteraz aktivitesi alt gruba göre anlamlı yüksek bulundu (P<0.022).

**Sonuç:** OTTT cevabı yüksek olan üst grupların aterojenik lipid profiline sahip oldukları gözlemlenmiştir. PON1 enzim aktivitelerinin oksidatif strese bir cevap olarak postprandial dönemde genellikle artış eğiliminde olduğu, ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Arylesteraz, Dislipidemi, Laktonaz, Paraoksonaz, Yüksek yağlı diyet

Geliş Tarihi: 29.08.2018

Kabul Tarihi: 20.03.2019

Yayımlanma Tarihi: 23.04.2019

\*Sorumlu Yazar: Yahya Altıncaynak PhD, Ardahan Üniversitesi, N.D. Göle Meslek Yüksekokulu, Ardahan, Türkiye. Tel: 050658183 36 mail : yahyaaltıncaynak@ardahan.edu.tr  
ORCID:000-0003-2060-4576

**K**oroner arter hastalıkları (KAH), tüm dünyada mortalite ve morbiditenin gittikçe artış gösteren en büyük nedeni olarak değerlendirilmektedir. Dünya genelinde KAH'dan ölüm oranınının 1990 yıllarında %28.9 iken 2020 itibariyle bu oranın %36'ya yükseleceğini öne sürmektedir [1]. Kan lipid düzeyi ile KAH gelişimi arasında yakın ilişki olduğu ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) KAH gelişim riskini azaltıcı yönde etkileri olduğu bilinmektedir [2]. Koroner arter duvarlarında ateroskleroz plağı oluşması ile serum kolesterol, trigliserid (TG) ve Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin (LDL-VLDL) plazma seviyelerinin yüksek olması arasında paralel bir uyum gözlenmektedir [3].

Dolaşım sistemindeki HDL, ters yönde kolesterol taşınması beraberinde inflamasyonu, trombozu ve adezyon moleküllerinin sentezini azaltarak koruyucu etkiler sergiler [3,4]. Ayrıca HDL, özellikle yapısında bulunan paraoksonaz-1 (PON1) enzimi ve E vitamini içeriği sayesinde önemli antioksidan etkilere sahiptir. HDL'nin antioksidan kapasitesinin primer belirleyicisi olarak düşünülen PON1, spesifik olarak LDL ve HDL'deki okside lipidleri hidroliz ederek aterosklerotik lezyon gelişim risklerini azaltır [5,6].

PON1, karaciğerde sentezlenen, insan serumunda HDL yapısında bulunan, 43 kDa molekül ağırlığında, 355 amino asitten oluşan, glikoprotein yapısında Ca<sup>2+</sup> bağımlı bir ester hidrolazdır [7,8]. PON1, paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine sahip, çok çeşitli substratlarla reaksiyona girebilen bir enzimdir [9]. Sahip olduğu laktonaz aktivitesinin PON1'in doğal fizyolojik aktivitesi olduğu belirtilmekte ve "kalsiyum bağımlı lipofilik laktonaz" olarak da tanımlanmaktadır [10,11].

İnsanlar beslenme sıklığından dolayı günün büyük bir kısmını (yaklaşık 18 saat) tokluk, yani postprandiyal durumda geçirirler. Postprandiyal lipide mi (PPL), KAH için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [12,13]. PPL, metabolik bir durum olup, yüksek miktarda yağ içeren bir öğün sonrası plazma TG konsantrasyonunun abartılı olarak yükselmesiyle karakterizedir. Bu periyot boyunca remnant şilomikron (ŞM), VLDL ve LDL düzeylerinde artış, HDL konsantrasyonunda bir azalma meydana gelir [14].

PPL'de oksidatif stresin arttığı belirtilmektedir [15]. Okside lipidlerde zengin bir öğünün ardın-

dan, LDL gibi endojen lipoproteinler de zengin okside lipid içeriğine sahip olabilmektedir [16]. PPL'de özellikle artmış LDL oksidasyonu beraberinde PON1 aktivitelerinde azalma olabileceği ileri sürülmüş ancak bu kapsamda herhangi bir literatür çalışmasına rastlanmamıştır [16,17].

Çalışmamızda, 96 sağlıklı gönüllüyü, üzerinde uyguladığımız oral trigliserid tolerans testine (OTTT) verdikleri cevaba göre üç eşit gruba ayırıp, alt ve üst gruptaki PON1 enzim aktivite değişikliklerini ve bu değişikliklerin postprandiyal dönemde zamana bağlı olarak nasıl geliştiği incelenmiştir. Ayrıca, serum lipid düzeyleri ile PON1 enzim aktiviteleri arasındaki ilişkiler de değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bu çerçevede KAH gelişim riski ile PON1 aktivitelerinin muhtemel ilişkisini değerlendirmek hedeflenmiştir. Özellikle, PPL'de PON1'in paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerinin tamamının birlikte değerlendirilmesi ve farklı PPL cevabı olan sağlıklı bireylerdeki PON1 enzim aktivite düzeyleri bu araştırma ile ilk olarak ortaya konulmaya çalışılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmamız, yaş ve kilo oranları dağılımı, toplumun sosyolojik ve ekonomik açıdan farklı kesimlerinden, uygun olabilecek gönüllülerin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada OTTT uygulanan toplam 102 gönüllü üzerinden 96 gönüllü (51 erkek, 45 kadın) seçildi. Seçim yapılırken kadın/erkek oranı ve yaş dağılımının uygun olmasına dikkat edildi. Çalışmamızda, 18-55 yaş arasında, 51 erkek, 45 kadın gönüllüden alınan kan örnekleriyle deneyler gerçekleştirildi. Çalışmamızda hastalık, ilaç, sigara ve alkol kullanımı dışlama kriteri olarak belirlendi. Çalışmamızın yürütülebilmesi için; Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu'ndan 04062012-19 no'lu karar ile onay alındı. Çalışmaya dahil olan gönüllülerin aydınlatılmış onamları alınmıştır.

### Oral Trigliserid Tolerans Testinin (OTTT) Uygulanması

Oral trigliserid tolerans testi (OTTT), açlık (0) ve yağlı bir öğün sonrasında 2,4 ve 6'ncı saatlerde kan alınarak tokluk TG seviyelerinin belirlenmesi-

ni sağlayan bir yöntemdir. Bu çalışmada yer alan OTTT öğünü, Cortes ve ark. ile Patsch ve ark.'ın önerdiği uygulamalar, "toplumsal gıda tüketimi ve tolere edebilirlik" göz önüne alınarak hazırlandı [18,19]. OTTT yağlı öğünü; % 24.1 karbohidrat, %62.5 yağ, %13.4 protein ve toplamda ise 1100 kcal olacak şekilde 80 g yağ içermektedir.

Gönüllülere uygulanacak OTTT'den önceki günün akşamında, saat 20:00 itibari ile yiyecek ve içecek tüketmemeleri (su hariç) öğütlenip, 12 saatlik açlık sonrası ertesi gün sabah 08:00-9:00 arasında OTTT uygulandı. Kan örnekleri açlık ve OTTT sonrası 2, 4 ve 6'ncı saatlerde olmak üzere toplamda dört defa alındı. Kan örnekleri (Beckman Coulter) ve serum numuneleri biyokimyasal analizler yapılana kadar -80°C'de (Thermo Electron Corporation Farma -86°C ULT Freezer) muhafaza edildi. Bu süre içinde kişilere, günlük sürdürdükleri aktivitelerine devam etmeleri öğütlendi ve sadece ihtiyaçları kadar su almalarına müsaade edilip başka herhangi bir gıda tüketmemeleri gerektiği belirtildi.

#### Lipid Parametrelerin Ölçülmesi

Gönüllülerin serum numunelerinde; total kolesterol (TK), Trigliserid (TG), HDL kolesterol (HDL-K), LDL kolesterol (LDL-K), VLDL parametreleri sadece 12 saatlik açlık serumunda ölçülürken, TG seviyeleri tüm postprandiyal 2, 4 ve 6'ncı saatlerdeki numunelerde de ölçüldü. Sözü geçen parametrelerin ölçümleri Roche Cobas 8000 Modüler otoanalizöründe, orijinal Roche kitleri kullanılarak kolorimetrik olarak ölçüldü. TG ve kolesterol değerleri kolorimetrik enzimatik yöntemlerle, HDL-K ve LDL-K ise non-immünojenik olarak homojen kolorimetrik enzimatik yöntem ile belirlendi.

#### Paraoksonaz Enzim Aktivite Tayini

Serum PON1 enzimi paraoksonaz aktivitesi ile paraoksonu (O,O-dietil-O-p-nitrofenol fosfat) hidrolize ederek dietil fosfat ve p-nitrofenole ayırır. P-nitrofenolün 405 nm 'deki absorbansı, serum PON1'in paraoksonaz aktivitesi ile doğru orantılıdır. Aktivite ölçümü için; 100 mM Tris-HCl tamponu (pH: 8.00), 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM paraokson olacak şekilde hazırlanan substrat, çalışmaya başlamadan hemen önce taze olarak hazırlandı. Serum PON1 paraoksonaz aktivite ölçümleri için Versamax Mikroplate Reader cihazında, 250C'de,

405 nm dalga boyunda, 3 dk süreyle, köre karşı kinetik okuma yapıldı ve delta absorbans alınarak enzim aktiviteleri hesaplandı. Çalışmanın içi (within-run) varyasyon katsayısı (%CV)(n=6); % 4.23 olarak bulundu.

#### Arilesteraz Enzim Aktivite Tayini

Serum PON1 enziminin arilesteraz enzim aktivitesi fenilasetatı hidrolize ederek fenol ve asetata ayırır. Fenolün 270 nm 'deki absorbansı, serum PON1'in arilesteraz aktivitesi ile doğru orantılıdır. Aktivite ölçümü için; 20 mM Tris-HCl tamponu (pH: 8.00), 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM fenilasetat olacak şekilde hazırlanan substrat, çalışmaya başlamadan hemen önce taze olarak hazırlandı. Aktivite ölçümleri, SHIMADZU UV-1601 cihazında, 25 0C'de, 270 nm dalga boyunda, 2 dk süreyle, köre karşı kinetik okuma yapıldı ve delta absorbans alınarak enzim aktiviteleri hesaplandı. Çalışmanın intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) (n=6); % 2.15 olarak bulundu.

#### Laktonaz Enzim Aktivite Tayini

Serum PON1 enzimi laktonaz enzim aktivitesi ile dihidrokumarini hidrolize ederek 3-(o-hidroksifenil) propiyonik aside çevirir ve 3-(o-hidroksifenil) propiyonik asidin 270 nm 'deki absorbansı, serum PON1'in laktonaz aktivitesi ile doğru orantılıdır. Aktivite ölçümü için; 50 mM Tris-HCl tamponu (pH: 8.00), 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM dihidrokumarin olacak şekilde hazırlanan substrat, çalışmaya başlamadan hemen önce taze olarak hazırlandı. Aktivite ölçümleri için SHIMADZU UV-1601 cihazında, 37 0C'de, 270 nm dalga boyunda, 2 dk süreyle, köre karşı kinetik okuma yapıldı ve delta absorbans alınarak aşağıdaki formüle göre numunelerdeki enzim aktivitesi hesaplandı. Çalışmanın intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) (n=6); % 2.31 olarak bulundu.

#### Biyokimyasal Parametrelere Ait İndekslerin ve Oranların Hesaplanması

Zamana karşı oluşturulan TG değişim grafiği üzerinden; grafik altındaki alan (Area Under Curve=AUC) değerleri yamuk alanı (trapezoid kuralına göre) hesaplanarak bu AUC değerlerine göre çalışma grupları sıralanarak üç eşit gruba ayrıldı [20]. Belirlenen düşük, orta ve yüksek AUC değerlerine göre biyokimyasal parametre seviyeleri de-



ğerlendirildi. AUC Formülü Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. AUC belirleme Formülü

AUC;	Açlık TG (mg/dL) + 2 x [TG2.saat (mg/dL) + TG4.saat (mg/dL)] + TG6.saat (mg/dL)
------	---

AUC; Trigliserid değerleri eğri altındaki alan değeri, TG; Trigliserid

#### Kullanılan İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler, aritmetik ortalama ve standart sapma ( $X \pm$  Standart Sapma) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Simirnov” testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyanlarda ortalamalar arasındaki farkın önemliliğini analiz etmek için One-Way ANOVA ve Student-t testi, uymayanlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla bağımsız grupların değerlendirmesi; parametrik değerlerde; ANOVA testi ve grup içindeki posthoc değerlendirmeler; Tukey testi; parametrik olmayanlarda Kruskal Wallis testi ve grup içindeki posthoc değerlendirmelerde Mann Whitney-U testi uygulandı. İki den fazla bağımlı grupların karşılaştırılmasında; tekrarlayan analizlerde kullanılan Multiple Varyans analizi ve posthoc olarak Bonferroni testi ile gruplar arası ve grup içi değerler değerlendirildi.  $P < 0.05$  İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### Çalışma Grubu Antropometrik Değerler

Çalışmaya katılan erkeklerin yaş, bel/kalça oranı, boy, ağırlık ve vücut kütle indeksi kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Vücut yağ oranı ise kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksektir ( $P < 0.005$ ). Çalışma gruplarına ait antropometrik değerler Tablo 2’de sunulmuştur [21,22].

Çalışma gruplarında, kadın ve erkeklere ait biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi Şekil 1 ve Tablo 3’de yer almaktadır. Çalışmaya katılan kadın ve erkekler arasında, AUC, TG, TK, LDL-K HDL-K ve glukoz değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. HDL-K erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak düşüktür. AUC değerleri ile TG, TK, LDL-K ve glukoz düzeyleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksektir. Laktonaz enzim aktivitesi kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksektir. Arilesteraz/HDL-K ve Laktonaz/HDL-K oranları erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksektir ( $P < 0.05$ ).

### PON1 Enzim Aktivitelerinin Zamana Bağlı Değişimi

PON1’in Paraoksonaz, Arilesteraz ve Laktonaz enzim aktivitelerinin zamana bağlı değişimi, erkek ve kadın gruplarında sırasıyla Şekil 2’de sunulmuştur. Kadın ve erkek grubunda PON1 paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir. Arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi kadınlarda anlamlı değilken, erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Erkeklerde 4’ncü saatteki enzim aktivitesi 0’nci saate göre anlamlı olarak azalmıştır. Yine erkeklerde laktonaz enzim aktiviteleri 4 ve 6’nci saatlerde 0 ve 2’nci saate göre anlamlı olarak artmış, 2’nci saatte ise 0’nci saate göre anlamlı olarak azalmıştır.

Tablo 2. Çalışma gruplarına ait antropometrik değerler

Parametreler	Kadın(n=45)	Erkek(n=51)	p
Yaş (yıl)	27 ± 91	34 ± 11 <sup>a</sup>	0.000
Bel/Kalça (cm)	0.8 ± 0.06	0.9 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.000
Boy (cm)	162 ± 0.1	175 ± 0.1 <sup>a</sup>	0.000
Ağırlık (kg)	63 ± 13.5	83 ± 14.1 <sup>a</sup>	0.000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 4.74	27 ± 4.02 <sup>a</sup>	0.001
Vücut yağ oranı (%)	26.8 ± 8.6	21 ± 6.1 <sup>a</sup>	0.000
AUC	693 ± 304	1154 ± 488 <sup>a</sup>	0.000

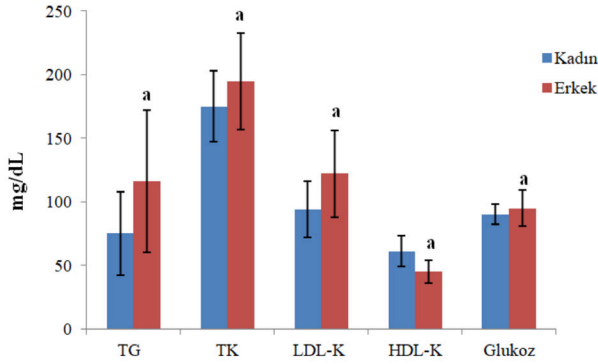
<sup>a</sup>: Kadınlardan anlamlı farklı ( $P < 0.05$ ). Sonuçlar Ort ± Standart Sapma olarak ifade edilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi, AUC: Eğri altındaki alan

Tablo 3. Çalışma gruplarındaki kadın ve erkeklere ait PON1 aktiviteleri ve HDL’ye oranları

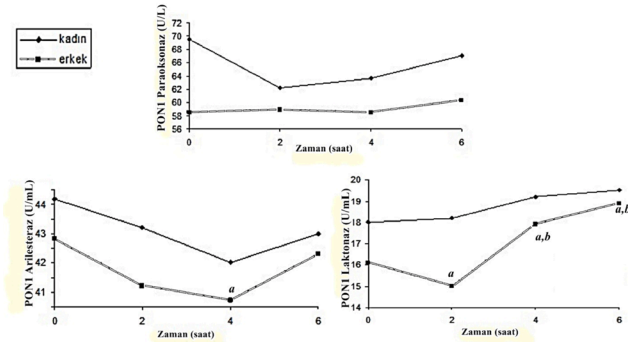
Parametreler	Kadın(n=45)	Erkek(n=51)	P
PON1			
Paraoksonaz(U/L)	69.5 ± 48.3	58.5 ± 43.2	0.18
(CI%95)	67 (55-84)	62 (46-71)	1
Arilesteraz (U/mL)	44.2 ± 11.3	42.8 ± 11.5	0.561
Laktonaz (U/mL)	18 ± 4.2	16.1 ± 2.7 <sup>a</sup>	0.011
Paraoksonaz / HDL-K	1.16 ± 0.82	1.34 ± 1.00	0.456
Arilesteraz / HDL-K	0.75 ± 0.22	0.97 ± 0.33 <sup>a</sup>	0.000
Laktonaz / HDL-K	0.30 ± 0.09	0.37 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.001

$P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, <sup>a</sup>: Kadınlardan anlamlı farklı, (CI%95); nonparametrik değerler için median CI%95 değerleri, Sonuçlar Ort ± Standart Sapma olarak ifade edilmiştir

### Kadınlarda PPL Seviyelerine Göre Sınıflandırılan



Şekil 1. Çalışma gruplarındaki kadın (n=45) ve erkekler (n=51) ait lipid ve glukoz parametreleri.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, \*: Kadınlardan anlamlı farklı Sonuçlar Ort  $\pm$  Standart Sapma olarak ifade edilmiştir. (TG;trigliserid, TK; total kolesterol, LDL;düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL;yüksek yoğunluklu lipoprotein)



Şekil 2. Kadın ve Erkeklerde PON1 enzim aktivitelerinin zamana bağlı değişimi  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: 0. saate göre, b: 2. saate göre anlamlı farklı Sonuçlar Ort  $\pm$  Standart Sapma olarak ifade edilmiştir.

### Üç Gruba Ait Veriler

AUC ile PPL'ye göre sıralama yapılarak üç eşit gruba ayrılan kadın gönüllülerin antropometrik değerleri ve PON1 aktivitelerine ait ortalama değerler Tablo 4'te sunulmuştur. Paraoksonaz ve laktonaz enzim aktiviteleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Arilesteraz enzim aktivitesi ise üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir. Üst ve alt gruplar arasında oranlar karşılaştırıldığında arilesteraz/HDL-K oranının üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir ( $P < 0.05$ ).

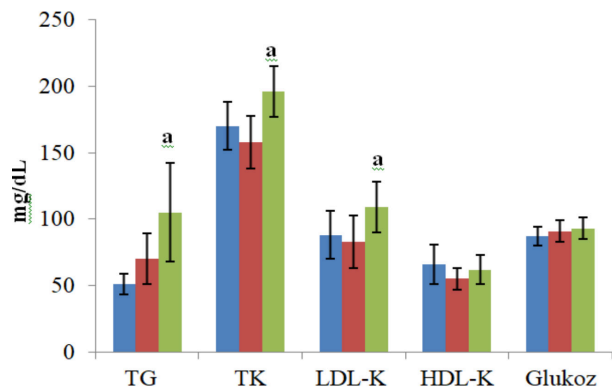
Kadınlarda AUC sıralamasına göre alt ve üst gruplar arasında TG, TK ve LDL-K değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. TG, TK ve LDL-K düzeyleri üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir ( $P < 0.05$ , Şekil 3).

Tablo 4. Kadınlarda PPL seviyelerine göre sınıflandırılan üç grubun antropometrik değerleri, PON1 aktiviteleri ve HDL'ye oranları

Parametreler(n=15)	1.Grup	2.Grup	3.Grup	p
AUC	437 $\pm$ 54	619 $\pm$ 52	1023 $\pm$ 303 <sup>a</sup>	0.000
(en düşük- en yüksek)	(324 - 523)	(528 - 694)	(722 - 1639)	
Yaş (yıl)	25 $\pm$ 7	26 $\pm$ 9	29 $\pm$ 10	0.158
Bel/Kalça	0.76 $\pm$ 0.07	0.77 $\pm$ 0.06	0.79 $\pm$ 0.07	0.174
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 $\pm$ 3.3	24.2 $\pm$ 4.8	25 $\pm$ 5.8	0.242
Vücut yağ oranı (%)	25.5 $\pm$ 8.1	27 $\pm$ 8	28 $\pm$ 9.9	0.437
PON1				
Paraoksonaz (U/L)	62.2 $\pm$ 48.9	68.2 $\pm$ 47.9	78.1 $\pm$ 50	0.389
Arilesteraz (U/mL)	38.3 $\pm$ 11.8	45.9 $\pm$ 9.5	48.3 $\pm$ 10.6 <sup>a</sup>	0.022
Laktonaz (U/mL)	17.8 $\pm$ 4.5	18.3 $\pm$ 5.1	18.0 $\pm$ 3.1	0.876
Paraoksonaz / HDL-K	0.98 $\pm$ 0.83	1.25 $\pm$ 0.89	1.26 $\pm$ 0.75	0.355
Arilesteraz/ HDL-K	0.61 $\pm$ 0.21	0.84 $\pm$ 0.18	0.79 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	0.024
Laktonaz/ HDL-K	0.28 $\pm$ 0.09	0.33 $\pm$ 0.08	0.30 $\pm$ 0.09	0.496

$p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, <sup>a</sup>: 1.gruptan anlamlı farklı Sonuçlar Ort  $\pm$  Standart Sapma olarak ifade edilmiştir.

Kadınlarda PPL sıralamasına göre belirlenen üç grubun, zamana bağlı paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz enzim aktivitesi değişimleri sırasıyla Şekil 4'te verilmiştir. Üst ve alt gruplardaki enzim aktivitelerinde zamana bağlı anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir.

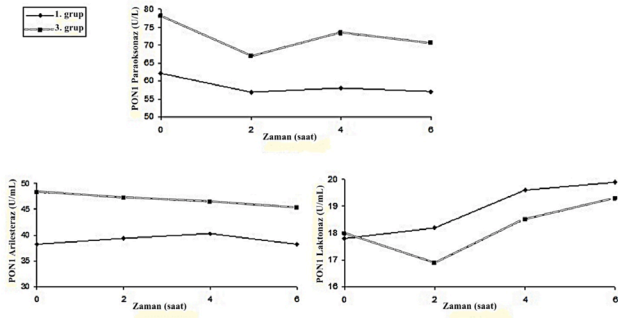


Şekil 3. Kadınlarda PPL seviyelerine göre sınıflandırılan üç grubun lipid ve glukoz parametreleri  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, \*: Kadınlardan anlamlı farklı Sonuçlar Ort  $\pm$  Standart Sapma olarak ifade edilmiştir. (TG;trigliserid, TK; total kolesterol, LDL;düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL;yüksek yoğunluklu lipoprotein)

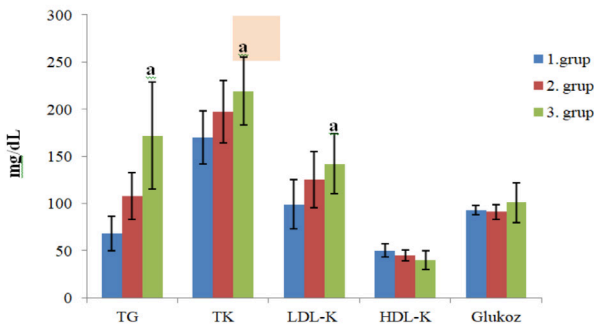


## Erkeklerde PPL Seviyelerine Göre Sınıflandırılan Üç Gruba Ait Veriler

Erkeklerde, AUC metoduyla PPL'ye göre sıralama yapılarak kişiler üç eşit gruba ayrılmıştır. Bu grupların antropometrik değerleri ve biyokimyasal parametrelerine ait ortalama değerler Tablo 5'de sunulmuştur. Buna göre, alt ve üst gruplar arasında antropometrik değerler ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Enzim aktiviteleri zamana bağlı olarak her üç grupta da anlamlı farklılık göstermezken, arilesteraz/HDL-K ve laktonaz/ HDL-K oranları üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir. HDL-K düzeyi ise üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak düşüktür. Yaş, vücut kütle indeksi (VKİ) ve vücut yağ oranı üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir ( $P<0.05$ ). TG, TK ve LDL-K düzeyleri üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir (Şekil 5).



Şekil 4. Kadınlarda PPL sıralamasına göre sınıflandırılan (AAC) düşük (1.grup) ve yüksek (3. grup) lipemik gruplarda PON1 enzim aktivitelerinin zamana bağlı değişimi (n=15) Sonuçlar Ort ± Standart Sapma olarak ifade edilmiştir

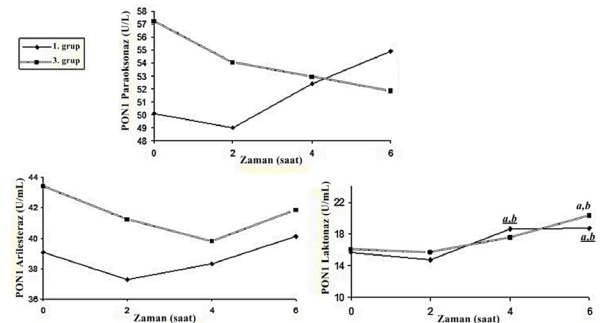


Şekil 5. Erkeklerde PPL seviyelerine göre sınıflandırılan üç grubun lipid ve glukoz parametreleri  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, \*: Kadınlardan anlamlı farklı Sonuçlar Ort ± Standart Sapma olarak ifade edilmiştir. (TG;trigliserid, TK; total kolesterol, LDL; düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL; yüksek yoğunluklu lipoprotein)

Tablo 5. Erkeklerde PPL sıralamasına göre sınıflandırılan üç grubun ortalama değerleri

Parametreler (n=17)	1.Grup	2.Grup	3.Grup	P
AUC	668 ± 147	1090 ± 137	1705 ± 354 <sup>a</sup>	0.000
(en düşük–en yüksek)	(384 – 887)	(916 ± 1388)	(1406 – 2400)	
Yaş (yıl)	28 ± 10	35 ± 11	40 ± 10 <sup>a</sup>	0.001
Bel/Kalça	0.88 ± 0.06	0.92 ± 0.04	0.94 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.019
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 ± 3.5	28.1 ± 3.9	28.6 ± 3.4 <sup>a</sup>	0.001
Vücut yağ oranı (%)	16.5 ± 5.7	22.3 ± 5.7	24.3 ± 4.5 <sup>a</sup>	0.000
Glukoz (mg/dL)	93 ± 5	91 ± 8	101 ± 21	0.309
PON1				
Paraoksonaz (U/L)	50.1 ± 44.4	68.2 ± 47.8	57.2 ± 37.3	0.352
(CI%95)	[30 (27-70)]	[66 (42-96)]	[64 (41-79)]	
Arilesteraz (U/mL)	39.1 ± 8.40	45.8 ± 13.0	43.4 ± 12.2	0.241
Laktonaz (U/mL)	15.7 ± 1.9	16.6 ± 2.5	16.0 ± 3.6	0.789
Paraoksonaz / HDL-K	0.96 ± 0.76	1.56 ± 1.09	1.50 ± 1.07	0.117
Arilesteraz / HDL-K	0.79 ± 0.19	1.04 ± 0.32	1.11 ± 0.37 <sup>a</sup>	0.004
Laktonaz / HDL-K	0.32 ± 0.07	0.37 ± 0.06	0.41 ± 0.11 <sup>a</sup>	0.012

$P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, <sup>a</sup>: 1. gruptan anlamlı farklı, (CI%95); nonparametrik değerler için median CI%95 değerleri. Sonuçlar Ort ± Standart Sapma olarak ifade edilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi, AUC: Eğri altındaki alan



Şekil 6. Erkeklerde PPL'ye göre sınıflandırılan (AAC) düşük (1.grup) ve yüksek lipemik (3. grup) gruplardaki PON1 enzim aktivitelerinin zamana bağlı değişimi (n=17)  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: 0.saatten, b: 2. saatten farklı (a,b; 1. Grubu temsil etmektedir, sonuçlar; Ort ± Standart Sapma olarak ifade edilmiştir)

Erkeklerde PPL'ye göre belirlenen üç grubun, PON1'in zamana bağlı paraoksonaz, arilesteraz

ve laktonaz enzim aktivitesi değişimleri Şekil 6'da sunulmuştur. PON1 laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı olarak artış yönündeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Birinci grupta laktonaz enzim aktivitesi 4'üncü ve 6'ncı saatlerde 2'nci saate göre anlamlı olarak artarken, 6'ncı saatte 0'ıncı saate göre anlamlı bir artış görülmüştür. Üst grup olan 3'ncü grupta, 6'ncı saatteki artış 0 ve 2'nci saatlere göre istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P<0.05$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda kadınlar ve erkekler, yağlı bir diyet ile oluşturulan PPL seviyelerine göre düşük, orta ve yüksek şeklinde sınıflandırılarak düşük ve yüksek olan grupların PON1 enzim aktivite (paraoksonaz, arilesteraz, laktonaz) seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, antropometrik değerler erkeklerde, kadınlardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Tablo 2). Açlık lipid parametreleri kıyaslandığında da kadın ve erkeklerde anlamlı farklılıklar görülmektedir. Özellikle HDL-K düzeyleri literatürle uyumlu olarak kadınlarda erkeklerden daha yüksektir ( $P<0.001$ , Şekil 1, Tablo 3). Çalışmamızda kadınların ve erkeklerin ayrı ayrı değerlendirilmesinin nedeni de bu parametrelerin ve diğer lipid parametrelerinin sağlıklı kadın ve erkeklerde farklılık göstermedir.

Çalışmamızda, postprandiyal TG düzeyleri kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. Kadın ve erkeklerde tokluk TG düzeyleri ve KAH'lardan ölüm riski arasındaki ilişkinin incelendiği "Norwegian Counties Study" adlı çalışmada da aynı şekilde, kadınların postprandiyal TG düzeyleri erkeklere göre düşük bulunmuştur [23]. Tokluk TG düzeyleri ve kalp krizi geçirme riski arasındaki ilişkinin incelendiği Copenhagen çalışmasında da aynı yönde bulgular elde edilmiştir [24]. Benzer şekilde, zamana bağlı TG düzeylerinin değişiminden elde edilen AUC değerleri de kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak düşüktür ( $P<0.001$ , Tablo 2). KAH gelişim riski ile TG düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği birçok çalışmada hastalığa yakalanma riskinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu, dışlama kriteri olarak menopoz göz önünde bulundurulduğunda erkeklerde KAH'a yakalanma riskinin yüksek olduğu bulunmuştur [23,24]. Bizim çalışmamızda da kadınlara göre erkeklerin biyokimyasal parametreler

ve PON1 enzim aktiviteleri açısından daha yüksek KAH riskine sahip oldukları yönünde bulgular elde edilmiştir (Tablo 3, Şekil 1).

Çalışmamızda, kadın ve erkekler arasında, açlık paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri kadınlarda nisbeten yüksek bulunsada anlamlı farklılık göstermemiş, bunula birlikte laktonaz aktivitesi erkeklere göre kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $P<0.05$ , Tablo 3). Bu durumun kadınlardaki yüksek HDL düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Beer ve ark [6] diyabetik hastalarda, postprandiyal periyotda karbohidrat ve yağdan zengin bir diyet uygulayarak paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Buldukları sonuçlara göre diyabetli hastalarda arilesteraz aktivitesinin açlık saatine göre ikinci ve dördüncü saatlerde anlamlı olarak azaldığı, paraoksonaz aktivitelerinde farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızdaki sağlıklı bireylerde istatistiksel olarak anlamlı azalma erkeklerdeki arilesteraz aktivitelerinde kaydedilmiştir. Öte yandan laktonaz enziminin zamana bağlı değişimi de kadınlarda anlamlı değilken, erkeklerde postprandiyal dönemde 4 ve 6'ncı saatlerde anlamlı derecede artmıştır ( $P<0.05$ , Şekil 2). PON1'in laktonaz aktivitesinin hasara bir yanıt olarak artabileceği ileri sürülmüştür [29].

Çalışmamızdaki kadın gönüllüler AUC sıralamasına göre üç eşit gruba bölündüğünde yaş, bel/kalça oranı, boy, ağırlık, VKİ ve vücut yağ oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4). "Women's Health Study" adlı çalışmada, toplam 6391 katılımcı tokluk TG düzeylerine göre üç ayrı gruba bölünmüş ve bu üç grup değerlendirildiğinde TK ve LDL-K düzeyleri üst grupta alt gruba göre yüksekken, HDL-K düzeyleri üst grupta alt gruba göre düşük bulunmuştur [25]. "Copenhagen City Heart Study" adlı çalışmada toplam 7 587 kadın katılımcı, TG düzeylerine göre dört gruba ayrılarak değerlendirilmiş, üst grubun TK düzeyleri alt gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [24]. Yaptığımız çalışma sonucu elde ettiğimiz bulgular bu çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca postprandiyal TG düzeyleri yüksek olan kadınlarda KAH için risk faktörü olarak değerlendirilen TK ve LDL-K gibi lipid parametreleri postprandiyal TG düzeyleri yüksek olan

üst grupta alt gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ( $P<0.05$ , Şekil 3).

Çalışmaya dahil olan erkekler AUC sıralamasına göre üç eşit gruba bölündüğünde, gruplar arasında antropometrik parametreler açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Buna göre üst grupta, yaş, VKİ ve vücut yağ oranı alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir (Tablo 5). Kadınlara benzer şekilde, erkeklerde de lipid parametreleri alt gruba göre üst grupta anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Üst grupta (3. grup) TK ve LDL-K yüksekken, HDL-K anlamlı olarak düşüktür ( $P<0.05$ , Şekil 5). Benzer şekilde planlanmış olan "Copenhagen City Heart Study" adlı çalışmada toplam 6 394 erkek tokluk TG düzeylerine göre dört gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında, yaş, VKİ ve TK düzeyleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur [24]. Çalışmamızda da aynı parametreler üst grupta anlamlı olarak yüksektir ( $P<0.05$ , Tablo 5). Kadın ve erkeklerdeki tokluk TG düzeyleri ve KAH'dan ölüm riski arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada TG düzeylerine göre beş alt gruba ayrılan erkeklerde, çalışmamızla benzer şekilde, TG düzeyi en yüksek olan üst grupta TK düzeyi diğer gruplara göre farklı bulunmuştur [23].

PON1 enzim aktivitelerinin çeşitli faktörlere bağlı olarak değişim gösterdiği rapor edilmiştir. Bunlar arasında genetik faktörler (polimorfizm), çevresel faktörler, yaşam biçimi, yaş ve cinsiyet sayılabilir [26]. Genetik faktörlere ek olarak farmakolojik ve diyet modülatörlerinin etkisiyle de bireyler arasında PON1 aktivitesinin 40 kata kadar değişiklik gösterebileceği rapor edilmiştir [27]. Çalışmamızda da PON1 aktivitelerinden özellikle paraoksonaz aktivitesi kişiler arasında önemli farklılıklar göstermekteydi, yukarıda belirtildiği gibi 40 kata kadar farklılık gösterebilen PON1 aktivitesi açısından polimorfizm bakılması ve PPL'deki polimorfizm dağılımlarının PON1 aktivitesiyle birlikte değerlendirilmesi bu farklılıklar açısından daha geniş bulgular elde etmemizi sağlayabilirdi. Aviram ve arkadaşları, şilomikronlarda PON1 aktivitesinin, bizim bulgularımıza benzer yönde, yüksek yağ ve yüksek karbohidrat içeren öğünden sonra anlamlı bir değişiklik kaydetmemişlerdir [28].

Postprandiyal TG düzeylerine göre ayrılmış gruplarda PON1 enzim aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır. Çalış-

mamızda, AUC sıralamasına göre üç eşit gruba ayrılan kadınlarda arilesteraz enzim aktivitesi üst grupta, alt gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $P<0.05$ , Tablo 4). Bu durum, yine artmış oksidatif strese karşı verilen bir cevap olarak değerlendirilmiştir. Daha düşük serum HDL düzeylerine sahip olan erkeklerde, kadınlara göre daha yüksek arilesteraz/HDL ve laktonaz/HDL oranlarının kaydedilmesi bu düşüncüyü destekleyici yöndedir (Tablo 5). Ayrıca kadınlardaki üst grupta, alt gruba göre daha yüksek arilesteraz aktivitesinin ve arilesteraz/HDL oranının kaydedilmesi (Tablo 4), ayrıca erkeklerin her üç grubunda da zamana bağlı olarak laktonaz aktivitesinin artış göstermesi (Şekil 6) bu teoriyi destekleyici yöndedir. Bu değerler yine PPL düzeyi yüksek olan bireylerde PON1 enzim aktivite artışının, uzamış lipemi tablosuna bir cevap niteliğinde olabileceğini düşündürmekte fakat literatürde bu durum ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu noktada ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmüştür.

AUC sıralamasına göre ayrılan erkeklerde, üst ve alt grup arasında ortalama paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Zamana bağlı olarak ise üst ve alt grupların her ikisinde de artan bir laktonaz aktivitesi görülmektedir ( $P<0.05$ , Şekil 6). Çeşitli hasta gruplarında laktonaz aktivitesi çalışılmış olmakla beraber, postprandiyal dönemde değişimini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır [30].

Kadınlara oranla erkeklerdeki düşük PON1 enzim aktiviteleri, KAH açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Ayrıca erkeklerde bel/kalça oranı, vücut yağ yüzdesi, TG, TK, LDL-K gibi risk faktörü olarak belirlenen parametrelerin, PPL düzeyi yüksek olan üst grupta anlamlı olarak yüksek değerlerde çıkmış ( $P<0.001$ ), anti-aterojenik olarak değerlendirilen HDL-K düzeyi ise alt gruba göre düşük çıkmıştır ( $P<0.006$ ) (Tablo 7). Şaşırtıcı olarak erkeklerde, postprandiyal peryotda, laktonaz aktivitesi alt ve üst grupların her ikisinde de anlamlı olarak artış göstermiş ve bu artış erkeklerde daha düşük olan laktonaz aktivitesinin lipemi tablosuna bir cevap olarak artıyor olabileceği fikrini vermiştir (Şekil 7).

Kısıtlılıklar: Çalışmamızda, polimorfizmin önemli

bir belirleyici olduğu PON1'in gen ekspresyon düzeyleri bütçe kısıtlılığından dolayı incelenememiştir.

Sonuç olarak, PON1'in enzim aktivitelerinde postprandiyal dislipideminin etkisinin olduğu, erkeklerde PON1 aktivitesinin kadınlardan daha düşük olduğu, postprandial peryotda PON1'in paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinde azalma, laktonaz aktivitesinde ise artış olabildiği, ancak asıl belirleyicinin genetik faktörler olabileceği ve ayrıca postprandial peryotda OTTT cevabı bozulmuş erkeklerde aterojenik eğilimin arttığı düşünülmüştür.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### YAKNAKLAR

- Hennekens CH. Increasing Burden of Cardiovascular Disease Current Knowledge and Future Directions for Research on Risk Factors. *Circulation* 1998 May 19;97(19):1995. PMID: 9531257
- Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WF, Vickers KC. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. In *Endotext* [Internet]. MDText. 2019 Jan 3. PMID: 26844337
- Cullen P, Funke H, Schulte H, Assmann G. Lipoproteins and cardiovascular risk from genetics to CHD prevention. *J Atheroscler Thromb*. 1997;4(2):51-8. PMID: 9638514
- Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: From bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Oct 1;23(10):1724-31. PMID: 12969988
- Contreras-Duarte S, Chen P, Andia M, Uribe S, Irarrázaval P, Kopp S, Kern S, Marsche G, Busso D, Wadsack CD, Rigotti A. Attenuation of atherogenic apo B-48-dependent hyperlipidemia and high density lipoprotein remodeling induced by vitamin C and E combination and their beneficial effect on lethal ischemic heart disease in mice. *Biol Res*. 2018 Sep 15;51(1):34. PMID: 30219096
- Beer S, Moren X, Ruiz J, James RW. Postprandial modulation of serum paraoxonase activity and concentration in diabetic and non-diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006 Oct;16(7):457-65. PMID: 17015182
- Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human Serum Paraoxonase / Arylesterase's Retained Hydrophobic N-Terminal Leader Sequence Associates With HDLs by Binding Phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Sep;19(9):2214-25. PMID: 10479665
- Deakin S, Leviev I, Gomaschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem*. 2002 Feb 8;277(6):4301-8. PMID: 11726658
- Rodrigo L, Hernández AF, López-Caballero JJ, Gil F, Pla A. Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role. *Chem Biol Interact*. 2001 Aug 31;137(2):123-37. PMID: 11551259
- Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 1996 Apr;7(2):69-76. PMID: 8743898
- Khersonsky O, Tawfik DS. The histidine 115-histidine 134 dyad mediates the lactonase activity of mammalian serum paraoxonases. *J Biol Chem*. 2006 Mar 17;281(11):7649-56. PMID: 16407305
- de Vries MA, Klop B, Alipour A, van de Geijn GJ, Prinzen L, Liem AH, Valdivielso P, Rioja Villodres J, Ramirez-Bollero J, Castro Cabezas M. In vivo evidence for chylomicrons as mediators of postprandial inflammation. *Atherosclerosis*. 2015 Dec;243(2):540-5. PMID: 26523991
- Liu HH, Li JJ. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2015 Jan;19:43-52. PMID: 25500366
- Ramírez-Vélez R. Postprandial lipemia induces endothelial dysfunction and higher insulin resistance in healthy subjects. *Endocrinol Nutr*. 2011 Dec;58(10):529-35. PMID: 22078763
- Farinha JB, Macedo CEO, Rodrigues-Krause J, Krüger RL, Boeno FP, Macedo RCO, Queiroz JN, Teixeira BC, Reischak-Oliveira A. Effects of Two Combined Exercise Designs Associated With High-Fat Meal Consumption on Postprandial Lipemia, Insulinemia, and Oxidative Stress. *J Strength Cond Res*. 2018 May;32(5):1422-1430. PMID: 28486335
- Ferretti G, Bacchetti T, Nègre-Salvayre A, Salvayre R, Dousset N, Curatola G. Structural modifications of HDL and functional consequences. *Atherosclerosis*. 2006 Jan;184(1):1-7. PMID: 16157342
- Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):22-33. PMID: 21955695
- Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*. 1992 Nov;12(11):1336-45. PMID: 1420093
- Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilbert R, Pérez-Heras A, Casals E, Deulofeu R, Ros E. Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct 17;48(8):1666-71. PMID: 17045905
- Guerci B, Paul JL, Hadjadj S, Durlach V, Vergès B, Attia N, Girard-Globa A, Drouin P. Analysis of the postprandial lipid metabolism: use of a 3-point test. *Diabetes Metab*. 2001 Sep;27(4 Pt 1):449-57. PMID: 11547218
- Thomas AE, McKay DA, Cutlip MB. A nomograph method for assessing body weight. *Am J Clin Nutr*. 1976 Mar;29(3):302-4. PMID: 1258819
- Singh D, Luis S. Ethnic and gender consensus for the effect of waist-to-hip ratio on judgment of women's attractiveness. *Hum Nat*. 1995 Mar;6(1):51-65. PMID: 24202830
- Lindman AS, Veierød MB, Tverdal A, Pedersen JI, Selmer R. Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study. *Eur J Epidemiol*. 2010 Nov;25(11):789-98. PMID: 20890636
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007 Jul 18;298(3):299-308. PMID: 17635890
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007 Jul 18;298(3):309-16. PMID: 17635891
- Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol*. 2005 Feb 15;69(4):541-50. PMID: 15670573
- Richter RJ, Furlong CE. Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics*. 1999 Dec;9(6):745-53. PMID: 10634137
- Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is present in postprandial chylomicrons. *Atherosclerosis*. 2005 May;180(1):55-61. PMID: 15823275
- Ferretti G, Bacchetti T. Effect of dietary lipids on paraoxonase-1 activity and gene expression. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Feb;22(2):88-94. PMID: 22118836
- Varatharajulu R, Garige M, Leckey LC, Gong M, Lakshman MR. Betaine protects chronic alcohol and omega-3 PUFA-mediated down-regulations of PON1 gene, serum PON1 and homocysteine thiolactonase activities with restoration of liver GSH. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Mar 1;34(3):424-31. PMID: 20028357

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**  
Altınkaynak Y, Örem A, Altınkaynak BA, Kural B, Balaban Yücesan F, Örem C. [Investigation of Serum Paraoxonase 1 (PON1) Activity in Postprandial Lipemia] *Acta Med. Alanya* 2019;3(1): 3-11. Turkish DOI:10.30565/medalanya.455820

## Assessment of Prevalence of Temporomandibular Joint Dysfunction in the Karabük Province of the West Black Sea Region

### Batı Karadeniz Bölgesi Karabük İli ve Çevresinde Temporomandibular Eklem Disfonksiyon Prevalansının Değerlendirilmesi

Ahmet Taylan Çebi<sup>1\*</sup>

1. Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** The purpose of this study is to evaluate the patients who complain of temporomandibular joint (TMJ) dysfunction from Karabük province and its around city in terms of age, sex, symptom, and type of dysfunction.

**Methods:** The study included 233 patients who applied with TMJ dysfunction in our clinic between December 2016 and March 2018. The related examinations were performed bilaterally by a single doctor. Diagnosis of TMJ dysfunction was made by taking Diagnostic Criteria /Temporomandibular Disorders Axis 1 criteria and magnetic resonance imaging into consideration.

**Results:** According to the results of our study, the prevalence of TMJ dysfunction in individuals aged 19-48 years and in women was found to be statistically significantly higher ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). The primary symptom was pain and the following symptoms were sounds of clicking and crepitations in all patients, respectively. When assessing the type of TMJ dysfunction diagnosed, the number of patients with Disc Displacement with reduction was found to be statistically significantly higher than the patients with other types of dysfunction ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** The majority of TMJ dysfunctions in our region appear to be Disc Displacement with Reduction (without chewing muscular problems) in young and adult and female more than man

**Keywords:** Temporomandibular joint dysfunction syndrome, muscular problems, disc displacement, temporomandibular joint

#### ÖZ

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı Karabük ili ve çevresinden temporomandibular eklem (TME) disfonksiyonu şikâyeti ile kliniğimize başvuran hastaları yaş, cinsiyet, semptom ve disfonksiyonun türü açısından değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Çalışmaya, Aralık 2016-Mart 2018 tarihleri arasında, kliniğimize TME disfonksiyonu ile başvuran 233 hasta dahil edilmiştir. İlgili muayeneler tek bir hekim tarafından, bilateral olarak yapılmıştır. TME bozukluğu teşhisi konulurken, Temporomandibular Rahatsızlıklar/ Teşhis Kriterleri Eksen I (TMR/TK Eksen I)'den ve manyetik rezonans görüntüleme yararlanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızın sonuçlarına göre, 19-48 yaş aralığındaki bireylerde ve kadınlarda TME disfonksiyon görülme prevalansı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). En belirgin semptom ağrıydı ve bunu sırasıyla eklemde klik sesi ve krepatasyon takip etti. Teşhis edilen TME disfonksiyonlarının türü-hasta sayısı yönünden değerlendirmede ise Redüksiyonlu Disk Deplasmanı tanısına sahip hasta sayısı diğer disfonksiyon türlerine sahip hasta sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Bizim bölgemizdeki TME disfonksiyonlarının büyük çoğunluğu genç ve yetişkinlerde ve daha çok kadınlarda ortaya çıkan Redüksiyonlu Disk Deplasmanı (kas problemlerinin eşlik etmediği) olarak gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Temporomandibular eklem disfonksiyon sendromu, kas problemleri, disk deplasmanı, temporomandibular eklem

Geliş Tarihi: 27.07.2018

Kabul Tarihi: 15.01.2019

Yayımlanma Tarihi:24.04.2019

\* Sorumlu Yazar: Ahmet Taylan Çebi, Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye. Tel: 05442927502 mail: ahmettaylancebi@karabuk.edu.tr  
ORCID:0000-0001-9083-7215



**T**emporomandibular eklem (TME) disfonksiyonları popülasyonda sıkça görülebilen, çiğneme kas kompleksini, çene eklemi ve ilgili yapıları içeren problemlerdir. Temporomandibular eklem disfonksiyonlarının en sık görülen semptomları; preaurikular bölgede ve çiğneme kasları üzerinde ağrı, eklem hareketlerinin sınırlı veya düzensiz hale gelmesi ve eklemde gelen seslerdir [1]. Temporomandibular disfonksiyonların görülme prevalansı %5–16 arasında değişmekte ve kadınlarda erkeklere oranla 4–6 kat daha fazla görülmektedir. Yaşla birlikte görülme insidansı da doğru orantılı olarak artmaktadır [2]. TME disfonksiyonlarının etiolojisi akut ve kronik travma, artiküler eminensin morfolojisi, maloklüzyon, diş eksiklikleri, çiğneme kaslarında hiperaktivite, gelişimsel ve edinsel faktörler, sistemik eklem gevşekliliği ve psikolojik faktörler olarak sınıflandırılabilir [3].

TME disfonksiyonlarının tanısında klinik ve radyolojik muayene çok önemli bir yer tutmaktadır. TME disfonksiyonlarının klinik değerlendirilmesinde birçok teşhis kriter sınıflandırma metodu kullanılabilir [4]. Görüntüleme yöntemlerinden konvansiyonel grafiler, panoramik radyografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyonükleer görüntüleme teknikleri gibi pek çok radyolojik inceleme teknikleri tanı için kullanılsa da en çok tercih edilen ve altın standart olarak değerlendirilen MRG'dir [5,6].

TME disfonksiyonları beslenme, konuşma, soluk alıp verme, yutma gibi fonksiyonları da etkilediğinden hastaların günlük yaşantılarında ciddi problemlere neden olabilmektedirler. Bu nedenle tedavileri önem arz etmektedir [7,8]. TME disfonksiyonlarının tedavilerinde hasta eğitimi (yumuşak diyet, diş sıkma, diş gıcırdatma ve tırnak yeme gibi kötü alışkanlıkların bırakılması, nasodiafragmatik solunum yapılması gibi), farmakolojik tedavi, fizik tedavi, oklüzal splint tedavileri, tetik nokta enjeksiyonları, intraartiküler enjeksiyonlar, botulinum toksin enjeksiyonları ve cerrahi tedaviler yer almaktadır [9,10].

Bu çalışmanın amacı TME disfonksiyonu şikayeti ile kliniğimize başvuran hastaların yaş, cinsiyet, mevcut semptomlar ile disfonksiyon türü açısından değerlendirmek ve hastaların dağılımlarını sunmaktır.

## MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmanın yapılması için Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.01.2018 tarihli 1/16 karar nolu izin alınmıştır. Çalışma Helsinki İnsan Hakları Bildirisi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Hastalar, çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten ve hasta onam formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamıza, Aralık 2016-Mart 2018 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalına TME'ye yönelik şikâyetlerle başvuran toplamda 233 olmak üzere tüm hastalar dahil edildi. İlgili muayeneler tek bir hekim tarafından ve bilateral olarak yapıldı. TME bozukluğu teşhisi koyulurken klinik olarak Temporomandibular Rahatsızlıklar/Teşhis Kriterleri Eksen I (TMR/TK Eksen I) baz alınmış, radyolojik olarak ise MRG'dan yararlanılmıştır [11].

Hastalar cinsiyet, yaş (18 yaş ve altı, 19-48 yaş aralığı, 49 ve üzeri yaş aralığı), semptomlar (ağrı, eklem sesleri (klik ve krepatasyon), ağız açmada zorluk veya kısıtlı ağız açma kapasitesi, tinnitus, baş ağrısı ve disfonksiyon türü-tanısına göre değerlendirildi. TME disfonksiyonuna sahip hastalar yaş ve cinsiyet durumlarına göre gruplandırıldı. Bunun yanında mevcut semptomların ve tespit edilen disfonksiyon türünün cinsiyete göre dağılımı belirlendi.

Çalışma verileri 'Minitab 17' programı kullanılarak analiz edilmiştir. Ordinal değişkenler aritmetik ortalama ve standart sapma, minimum, maksimum, ortanca değerler olarak analiz edilmiştir Tanımlayıcı istatistik değerlendirmesinde ise, ikili karşılaştırmalarda Student t testi uygulandı. İstatistiksel sonuçlar %95 güven aralığında ve  $p < 0.001$  ve  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmada, yaşları 14 ile 82 arasında değişen, yaş ortalamaları  $33,85 \pm 14,39$  olan ve TME disfonksiyonu klinik olarak doğrulanmış 188 kadın (%80,7), 45 erkek (%19,3) toplam 233 hasta değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin %13,7'si 18 yaş ve altında, %64,8'i 19-48 yaş aralığında, %21,5'de 49

yaş ve üzeri yaş grubundadır. Yaş grupları-hasta sayısı değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). 19-48 yaş grubundaki birey sayısı diğer yaş gruplarındaki birey sayısından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0.000$ ) (Tablo 1).

TME disfonksiyonu görülen hastaların cinsiyete göre dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Cinsiyet dağılımı-hasta sayısı değerlendirmesinde, TME disfonksiyonuna sahip kadın hastaların sayısı erkek hastalara nazaran belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 1).

TME disfonksiyonu görülen hastaların semptom yönünden değerlendirmelerinde, hastaların %88,4'ünde (206 hasta) ağrı, %50,6'sında (118 hasta) klik sesi, %15,4'ünde (36 hasta) krepitasyon, %18'inde (42 hasta) tinnitus (kulak çınlaması), %24,5'inde (57 hasta) baş ağrısı ve %15,4'ünde (36 hasta) trismus mevcuttu (Tablo 2). TME disfonksiyonuna sahip hastalarda ki en belirgin semptom ağrı, ikincisi ise klik sesi olarak tespit edilmiştir. Ağrı ve klik sesi varlığı ile krepitasyon, tinnitus, baş ağrısı ve trismus varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 2).

Teşhis edilen TME disfonksiyonlarının türü-hasta sayısı yönünden değerlendirmede ise Redüksiyonlu Disk Deplasmanı tanısına sahip hasta sayısı diğer disfonksiyon türlerine sahip hasta sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 3). En az görülen disfonksiyon türü ise Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı ile birlikte görülen kas problemleri olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 1: TME disfonksiyonlu hastaların yaş ve cinsiyet guruplarına göre dağılımı

Yaş ve Cinsiyet	n	%	p değeri
18 yaş ve altı	32	13,7	0.000**
19-48 yaş aralığı	151	64,8	0.000**
49 yaş ve üstü	50	21,5	0.029*
Kadın	188	80,7	0.000**
Erkek	45	19,3	

Student t test \*\*  $p<0.001$ , \*  $p<0.05$

Tablo 2: Tespit edilen temporomandibular eklem disfonksiyon semptomları

Semptomlar	n	%	p değeri
Ağrı	206	88,4	0.000**
Klik sesi	118	50,6	0.000**
Krepitasyon	36	15,4	
Trismus	36	15,4	
Tinnitus	42	18,02	
Baş ağrısı	57	24,5	

\*\*  $p<0.001$ , \*  $p<0.05$

Tablo 3: Tespit edilen temporomandibular eklem disfonksiyon türleri

Disfonksiyon Türü	n	%
Redüksiyonlu Disk Deplasmanı	102	43,8
Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı	26	11,2
Bruksizm	16	6,9
Kas Problemleri	18	7,7
Redüksiyonlu Disk Deplasmanı+ Bruksizm	20	8,6
Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı+ Bruksizm	6	2,6
Redüksiyonlu Disk Deplasmanı+ Kas Problemleri	15	6,4
Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı+ Kas Problemleri	1	0,4
Bruksizm+ Kas Problemleri	29	12,4

## TARTIŞMA

Birçok çalışmada TME rahatsızlığı teşhisi koyabilmek için Temporomandibular Rahatsızlıklar/ Araştırma Teşhis Kriterleri (TMR/ATK) kullanılmıştır [12]. Bu tanı kriterleri TME rahatsızlıkları teşhisinde altın kriter olarak nitelendirilmiştir. Yakın zamanda TME disfonksiyonlarının daha detaylı ve doğru incelenbilmesi amacıyla bu teşhis kriterlerinin yeni bir versiyonu olan Temporomandibular Rahatsızlıklar/ Teşhis Kriterleri Eksen I (TMR/TK Eksen I) yayınlanmış ve güncel olarak kullanılmaktadır [11]. Bizim çalışmamızda da, TME rahatsızlıklarının teşhisi koyulurken, klinik değerlendirmede TMR/TK Eksen I'den yararlanılmıştır.

TME disfonksiyonlarının teşhisinde klinik muayenenin yanında MRG ile yapılan detaylı radyolojik değerlendirme teşhisi kuvvetlendirmekte ve güvenilirliğini arttırmaktadır [13]. Bizim çalışmamızda da TME disfonksiyonuna sahip hastaların radyolojik değerlendirilmesinde MRG'den yararlanılmıştır.

Bertoli ve ark. TME üzerine yaptıkları çalışmalarında, en sık görülen TME disfonksiyon türünü



miyofasiyal ağrı (%10,3), ikinci en çok görülen disfonksiyon türünü ise redüksiyonlu disk deplasmanı (%8,0) olarak rapor etmişlerdir [14]. Bizim çalışmamızda bu sonuçtan farklı olarak TME disfonksiyonuna sahip hasta grubunda en fazla görülen disfonksiyon türü; redüksiyonlu disk deplasmanı (%43,8), ikinci sırada ise redüksiyonsuz disk deplasmanı (%11,2) olarak tespit edilmiştir.

TME disfonksiyon semptomları genellikle; ağrı, çiğneme ve yutkunma güçlüğü, çiğneme kaslarında hassasiyet, çene hareketlerinde düzensizlik, eklemlerde klik ve krepitasyon sesleri, ağız açmada zorluk veya kısıtlılık (trismus) şeklindedir [15,16]. Bizim çalışmamızda da, TME disfonksiyonuna sahip hastalarda ağrı, klik ve krepitasyon sesi, ağız açmada kısıtlılık veya zorluk gibi semptomlar mevcuttu.

Karthik ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya göre, TME disfonksiyonuna sahip hastaların en çok şikayet ettikleri semptomlar ağız açıklığında kısıtlılık, kas ağrısı, ağız açarken ya da çiğneme esnasında oluşan klik sesi olarak belirtilmiştir [17]. Brezilyalı adölesanlar üzerine yapılan bir çalışmada, TME disfonksiyonlarında en sık görülen semptom %26,72 oranla TME bölgesinden gelen klik sesi olarak bildirilmiştir [18]. Bir başka çalışmada ise klik sesi %82,4 ile en sık rastlanan semptom olarak bildirilmiştir [19]. Bizim çalışmamızda da hastaların şikayetleri arasında en çok ağrı olmak üzere, klik sesi, trismus, baş ağrısı ve kulak çınlaması bulunmaktadır. Biz çalışmamızda en sık görülen semptomun ağrı olmasını; çalışmamıza kendini ağrı ile karakterize eden bruksizm ve kas problemlerini gibi fonksiyon bozuklukları da dahil olmak üzere tüm TME disfonksiyon türleri üzerinde yürüttüğümüze bağlamaktayız.

Bertoli ve ark. TME disfonksiyonuna sahip çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, krepitasyon görülme oranını %1 olarak bildirmiştir [14]. Bizim çalışmamız yaş grubu belirtmeksizin, TME disfonksiyonuna sahip genel popülasyon üzerinde yapılmış ve krepitasyon görülme oranı %15,4 olarak bulunmuştur. Ayrıca krepitasyon varlığının sadece Redüksiyonsuz Disk Deplasmanına sahip hastalarda görüldüğü bulunmuştur.

Birçok çalışmanın sonuçlarına göre TME disfonksiyonları kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir ve bunun sebebi ise genellikle

hormonal ve psikososyal faktörler de dahil olmak üzere iki cinsiyet arasındaki biyolojik farklılıklar olarak gösterilmektedir [20-22]. Tozoğlu ve ark. Erzurum ili ve çevresinde TME disfonksiyon türlerini inceledikleri araştırmaları sonucunda TME disfonksiyonu görülme oranının kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [23]. Bizim çalışmamıza, çalışmanın yapıldığı tarihler arasında kliniğimize TME bölgesi şikayetleri ile başvuran tüm hastalar dahil edilmiş ve çalışma sonucunda bu TME şikayetleri ile başvuran hastaların cinsiyetlerinin istatistiksel incelemesinde ise anlamlı düzeyde farklılık oranına sahip olarak kadın hastaların daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir.

Levitt ve McKinney'in 10.000 TME disfonksiyon vakasında yaptığı çalışmada semptomların prevalansı ve şiddeti genç yaş grubunda ileri yaş grubuna göre çok daha fazla bulunmuştur [24]. Tozoğlu ve ark., çalışmalarında da TME disfonksiyonu en çok 16-26 yaş grubunda meydana geldiğini bildirmişlerdir [23]. Bizim çalışmamızda 19-48 yaş arası hasta grubu vakaların %64,8'ini oluşturmaktaydı. Genç yaştaki bireylerde TME disfonksiyonlarının daha fazla görülmesinin nedenini semptomların bu dönemlerde daha belirgin bir şekilde ortaya çıkması ve ileri yaştaki bireylerin TME rahatsızlıklarına yönelik tedavi eğilimlerinin daha az olması olarak göstermekteyiz.

Mafredini ve ark. yaptıkları çalışmalarında TME disfonksiyonuna sahip 250 hastanın %30,4'ünün tinnitus şikayetine sahip olduğunu rapor etmişlerdir [25]. Bizim çalışmamızda 233 TME disfonksiyonuna sahip hastanın %18,02'sinde tinnitus (kulak çınlaması) şikayetine rastlanmıştır. Tinnitus, TME disfonksiyonlarının subjektif bulgusu olarak literatürde gösterilmektedir fakat primer etkeninin TME disfonksiyonu olup olmadığı hala literatürde netleşmemiştir.

Cooper ve ark. 4528 hastada TME disfonksiyon semptomlarını incelemiş ve hastaların %79,3'ünün baş ağrısından şikayet ettiğini bildirmişlerdir [26]. Şahin ve ark., çalışmalarında TME rahatsızlığı olan hastaların baş ağrısı ve nöropsikolojik bozukluklar açısından değerlendirilmesi gerektiğini, baş ağrısının karmaşık ve mutli-faktöriyel bir konu olduğunu bildirmişlerdir [2]. Bizim çalışmamızda da hastaların %24,5'inin baş ağrısı şikayetinin ol-

duğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, TME disfonksiyonu görülen hastalarda en sık rastlanan disfonksiyon türü Redüksiyonlu Disk Deplasmanı'ydı (%43,8). En sık rastlanan semptom ise ağrıydı (%88,4). Kadınlarda erkeklere oranla TME disfonksiyonu anlamlı olarak daha yaygındı. TME disfonksiyonunun en çok görülen yaş grubu, (19-48 yaş arası) genç yetişkinlerdi.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### KAYNAKLAR

- Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician*. 2015;91(6):378–86. PMID: 25822556
- Şahin C, Varım C, Karacaer C, Acar B, Acar T, Tamer A. Incidence of 'headache attributed to temporomandibular disease' in patients with clicking sound in the region temporomandibular joint. *Egypt J Intern Med*. 2015;27:147–150. DOI: 10.4103/1110-7782.174940
- Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med*. 2008;359(25):2693–705. PMID: 19092154
- Ferreira LA, Grossmann E, Januzzi E, de Paula MV, Carvalho AC. Diagnosis of temporomandibular joint disorders: Indication on imaging exams. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(3):341–52. PMID: 26832630
- Vogl TJ, Lauer HC, Lehnert T, Naguib NN, Otti P, Filmann N et al. The value of MRI in patients with temporomandibular joint dysfunction: Correlation of MRI and clinical findings. *Eur J Radiol*. 2016;85(4):714–19. PMID: 26971413
- Fallon SD, Fritz GW, Laskin DM. Panoramic imaging of the temporomandibular joint: an experimental study using cadaveric skulls. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64:223-9. PMID: 16413893
- Cahlin BJ, Dahlström L. No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints a randomized, controlled, short-term study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112(6):760–766. PMID: 22001199
- Dym H, Israel H. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin N Am*. 2012;56(1):149–161. PMID: 22117948
- List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *J Oral Rehabil*. 2010;37:430-51. PMID: 20438615
- Samiee A, Sabzerou D, Edalatpajouh F, Clark GT, Ram S. Temporomandibular joint injection with corticosteroid and local anesthetic for limited mouth opening. *J Oral Sci*. 2011;53:321-5. PMID: 21959659
- Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP et al. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (dc/tmd) for clinical and research applications: recommendations of the international rdc/tmd consortium network\* and orofacial pain special interest groupdagger. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28:6–27. PMID: 24482784
- Franco-Micheloni AL, Fernandes G, de Godoi Goncalves DA, Camparis CM. Temporomandibular disorders in a young adolescent brazilian population: epidemiologic characterization and associated factors. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015;29:242–249. PMID: 26244432
- Larheim TA. Role of magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of the temporomandibular joint. *Cells Tissues Organs*. 2005;180:6–21. PMID: 16088129
- Bertoli FmdP, Bruzamolín CD, Pizzatto E, Losso EM, Brancher JA, de Souza JF. Prevalence of diagnosed temporomandibular disorders: A cross-sectional study in Brazilian adolescents. *PLoS ONE*. 2018;13(2):1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0192254
- Tuerlings V, Limme M. The prevalence of temporomandibular joint dysfunction in the mixed dentition. *Eur J Orthod*. 2004;26(3):311-20. PMID: 15222717
- Bonjardim LR, Gaviao MB, Pereira LJ, Castelo PM. Bite force determination in adolescents with and without temporomandibular dysfunction. *J Oral Rehabil*. 2005;32(8):577-83. PMID: 16011636
- Karthik R, Hafila MIF, Saravanan C, Vivek N, Priyadarsini P, Ashwath B. Assessing prevalence of temporomandibular disorders among university students: a questionnaire study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2017;7(1):24-29. PMID: 28713764
- Bonjardim LR, Gaviao MB, Pereira LJ, Garcia RCMR. Signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescents. *Braz Oral Res*. 2005;19:93–98. doi.org/10.1590/S1806-83242005000200004
- Lauriti L, Motta LJ, Silva PF, Leal de Godoy CH, Alfaya TA, Fernandes KP et al. Are occlusal characteristics, headache, parafunctional habits and clicking sounds associated with the signs and symptoms of temporomandibular disorder in adolescents? *J Phys Ther Sci*. 2013;25:1331–1334. PMID: 24259787
- Hongxing L, Astrom AN, List T, List T, Nilsson IM, Johansson A. Prevalence of temporomandibular disorder pain in Chinese adolescents compared to an age-matched Swedish population. *J Oral Rehabil*. 2016;43:241–248. Doi: 10.1111/joor.12366
- Karibe H, Shimazu K, Okamoto A, Kawakami T, Kato Y, Warita-Naoi S. Prevalence and association of self-reported anxiety, pain, and oral parafunctional habits with temporomandibular disorders in Japanese children and adolescents: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*. 2015;15:8. PMID: 25604542
- Tecco S, Crincoli V, Di Bisceglie B, Saccucci M, Macri M, Polimeni A et al. Signs and symptoms of temporomandibular joint disorders in Caucasian children and adolescents. *Cranio*. 2011;29:71–79. PMID: 21370771
- Tozoğlu S, Yavuz MS, Büyükkurt MC, Dayı E, Miloğlu Ö, Savaş Z. Erzurum ve çevresinden TME rahatsızlığı nedeniyle kliniğimize başvuran hastaların retrospektif incelenmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2008;18(3):90-93.
- Levitt SR, McKinney MW. Validating the TMJ scale in a national sample of 10,000 patients: demographic and epidemiologic characteristics. *J Orofac Pain* 1994;8:25-35. PMID: 8032327
- Manfredini D, Olivo M, Ferronato G, Marchese R, Martini A, Guarda-Nardini L. Prevalence of tinnitus in patients with different temporomandibular disorders symptoms. *Int Tinnitus J*. 2015;19(2):47-51. PMID: 27186932
- Cooper BC, Kleinberg I. Examination of a large patient population for the presence of symptoms and signs of temporomandibular disorders. *Cranio*. 2007;25:114–126. PMID: 17508632

#### How to cite this article/Bu makaleye atf için:

Çebi AT. [Assessment of Prevalence of Temporomandibular Joint Dysfunction in the Karabük Province of the West Black Sea Region] *Acta Med. Alanya* 2019;3(1):12-16. Turkish  
DOI:10.30565/medalanya.448660

## Anterior deltoid insertion distance to various bony landmarks before and after humeral head lateralization

Humeral baş lateralizasyonundan önce ve sonra anterior deltoid yapışma yerinin çeşitli kemik belirli noktalarına mesafesi

Ramadan Ozmanevra<sup>1\*</sup>, Erol Kaya<sup>2</sup>

1. University of Kyrenia, Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Trauma Surgery, Kyrenia, North Cyprus.

2. Merzifon Karamustafa Paşa State Hospital, Orthopaedics and Traumatology Clinic, Amasya, Turkey.

### ABSTRACT

**Aim:** Moment arm of anterior part of deltoid muscle is increased as working principle of reverse shoulder arthroplasty and anterior part of deltoid muscle insertion could be damaged during proximal humerus surgery. The purpose of the present study was to report distances from various bony landmarks to anterior, superior, medial insertion points of deltoid before and after implantation 5mm thick glenoid implant.

**Patients and Methods:** 12 shoulders of formalin fixed adult cadavers were used at the present study. The distances from greater tubercle to deltoid insertion, anterior-lateral corner of acromion to deltoid insertion, coracoid tip to deltoid insertion, upper pole of glenoid to deltoid insertion, and humeral length (greater tubercle to lateral epicondyle) were measured using digital caliper and measurement tape before and after implantation of 5mm thick pegged glenoid trial (Bigliani/Flatow Total shoulder arthroplasty, Zimmer, Warsaw, IN).

**Results:** At tape measurement, glenoid to deltoid insertion distance was higher at post implant group at right shoulders (p:0.04). When all shoulders were compared, coracoid to deltoid insertion distance was higher at implanted group (p:0.04).

**Conclusion:** Deltoid insertion lateralization could be detected from the bony landmarks around the glenoid especially the coracoid tip.

Keywords: Deltoid, insertion, coracoid, acromion, great, tubercle.

### ÖZ

**Amaç:** Deltoid kasın anterior kısmının moment kolu, ters omuz artroplastisinin çalışma prensibinde artar ve proksimal humerus cerrahisi sırasında deltoid kas yapışma yerinin anterior kısmı hasar görebilir. Bu çalışmanın amacı 5 mm kalınlığında glenoid implant yerleştirilmesi öncesi ve sonrası çeşitli kemik landmarklardan deltoid anterior, superior, medial yapışma noktalarına kadar olan mesafeleri bildirmektir.

**Hastalar ve Yöntemler:** Bu çalışmada formalle fikse edilmiş erişkin 12 adet kadavra omuzu kullanıldı. 5 mm kalınlığındaki pegli glenoid deneme implant yerleştirilmeden önce ve yerleştirildikten sonra, tüberkulum majus tan deltoid insersiyosuna, akromiyonun anterior-lateral köşesinden deltoid insersiyosuna, korakoid ucundan deltoid inser-siyosuna, glenoid üst polden deltoid insersiyosuna olan mesafeler ve humerus uzunluğu(tüberkulum majus tan lateral epikondile) dijital kumpas ve mezura kullanılarak ölçüldü.

**Bulgular:** Mezura ile ölçümde, glenoidden deltoid yapışma yerine olan mesafe sağ omuzlarda implant sonrası grupta daha yüksekti (p=0.04). Tüm omuzlar kıyaslandığında, korakoidden deltoidin yapışma yerine olan mesafe implant uygulanmış grupta daha yüksekti (p=0,04).

**Sonuç:** Deltoid yapışma yeri lateralizasyonu, glenoid etrafındaki kemik landmarklardan özellikle de korakoid ucundan tespit edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Deltoid, insersiyoy, korakoid, akromiyon, tüberkulum majus.

Received Date: 07.11.2018 Accepted Date: 31.03.2019 Published Date:24.04.2019

\* Corresponding Authors: Ramadan Ozmanevra.University of Kyrenia, Suat Günsel Hospital, Department of Orthopaedics and Trauma Surgery,Kyrenia,North Cyprus. Phone: +905338635167 mail: rozmanevra@gmail.com

ORCID:0000-0003-0515-4001

Functional deltoid is critical to reverse shoulder arthroplasty. Especially the anterior deltoid is vital to successful outcome [1-4]. Various cadaver studies examined the insertion anatomy of the deltoid; width, thickness of insertion, distances to nerves, other tendons but to our knowledge, none described the distance of anterior deltoid insertion to bony landmarks which seems to be more suitable to be used intraoperatively to prevent iatrogenic damage to deltoid tendon or evaluating the amount of deltoid lengthening [2,5,6].

Recently Jobin et al. [7] reported that deltoid lengthening described as increased distance from inferolateral acromion tip to deltoid tuberosity on postoperative X-rays was associated with increased active forward elevation for patients treated with reverse shoulder arthroplasty. They advocated measuring the distance from acromial tip to humerus to assess deltoid lengthening which is related to humeral component height or the thickness of the polyethylene liner.

Depending on this, purpose of the study was to determine the distance of the anteromedial insertion point of deltoid to various bony landmarks (anterior corner of acromion, coracoid tip, greater tubercle, top of the glenoid) before and after implantation of trial glenoid insert with thickness of 5 mm. The hypothesis was that 5 mm lateralization of humeral head with insert implantation would be detected from distances measured from bony landmarks at glenoid (coracoid tip and/or top of the glenoid) at adult cadavers.

## PATIENTS AND METHODS

12 shoulders of formalin fixed adult male cadavers were used at the present study in Dokuz Eylül University. The skin and subcutaneous tissue were removed and deltopectoral exposure was performed. Skin, subcutaneous tissue, pectoralis subscapularis, biceps muscles, anterior shoulder capsule and labrum were excised. Anterior-lateral corner of acromion, tips of coracoid and greater tubercle, upper pole of glenoid, lateral epicondyle, and most anterior, medial, superior insertion point of deltoid were marked (Figure 1). At neutral rotation and 20 degree of abduction, humeral head was approximated to glenoid and fixed with 4mm K wire passing from coracoid to humeral head. The distances from greater tubercle to deltoid insertion (GT-D), Anterior-lateral corner of

acromion to deltoid insertion (A-D), coracoid tip to deltoid insertion (C-D), upper pole of glenoid to deltoid insertion (G-D), and humeral length (HL; greater tubercle to lateral epicondyle) were measured. One independent observer measured with a digital caliper while the other observer measured using a tape. Then 5mm thick pegged glenoid trial (Bigliani/Flatow Total shoulder arthroplasty, Zimmer, Warsaw, IN) insert was implanted (Fig. 2), the humerus was then brought to previous position and the coracoid was fixed to the humeral head from the previously drilled holes with a K wire. Measurements were repeated.

Ethical approval: Local ethics committee approval was taken before initiation of the study.

Statistic analysis: The Wilcoxon Signed Rank Test was used to compare the measurements before and after implantation. Statistical significance was set at a P value: 0.05.



Figure 1: Landmarks determined

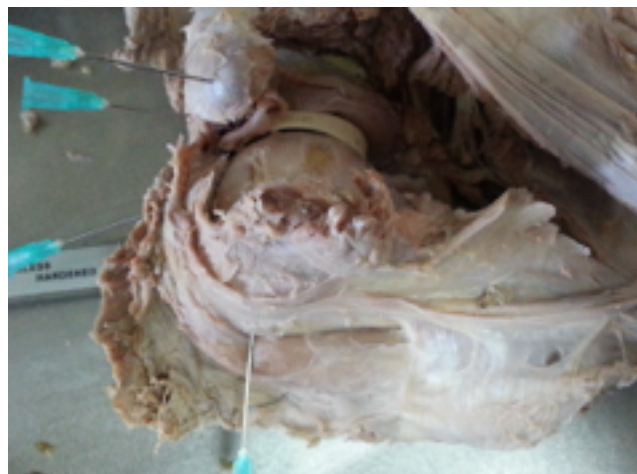


Figure 2: Trial insert implanted

Table I. Specimen data

	GT-D(digital)	GT-D(manuel)	A-D(digital)	A-D(manuel)	C-D(digital)	C-D(manuel)	G-D(digital)	G-D(manuel)
Left (pre)	140±6	134±12	172±11	165±13	149±12	136±23	158±13	152±16
Left(post)	139±6	133±11	172±14	165±12	148±10	142±21	157±12	153±14
Right(pre)	131±10	143±8	164±11	172±10	136±18	151±14	148±14	155±13
Right(post)	132±10	143±6	163±12	171±9	139±16	155±11	150±16	160±11
Total(pre)	136±9	138±11	168±11	169±12	143±16	144±20	153±14	153±14

## RESULTS

Results are presented at table I. At tape measurement, right shoulder G-D distance was higher at post implant group ( $p:0.04$ ). When all shoulders were compared, C-D was higher at implanted group ( $p:0.04$ ). All other measurements were not different between implanted or not ( $p>.05$ ). Mean length of the arms measured was  $279\pm14$ mm.

## DISCUSSION

Functional limitations and range of motion after reverse shoulder arthroplasty are primarily secondary to a lack of generated muscle force and not due to mechanical limitations [8]. Compared with native anatomy, the deltoid's abduction moment arm in a reverse shoulder has much greater fluctuation peaking at 90 degree of abduction [9]. The results of current studies reported by the literature, the reverse shoulder prosthesis offers many advantages to patients who have advanced shoulder pathology [10,11]. Anterior part of deltoid muscle is vital to functional reverse shoulder arthroplasty [1]. Additionally, partial release of anterior insertion part of the deltoid during plating of the proximal humerus through deltopectoral approach could cause anterior deltoid weakness [2]. Depending on this, it is relevant that a surgeon should keep in mind the distance of anterior deltoid insertion from bony landmarks while doing proximal humerus surgery.

Recently Jobin et al. [7] reported, increased deltoid length that had been measured from X- rays of reverse shoulder arthroplasty patients, correlated with superior active forward elevation. At the particular study's patient X- rays, it was obvious that coracoid to deltoid tuberosity distance seems to be increased [7].

At the present study there was no increase of acromion to deltoid insertion area while there was detectable increase of coracoid tip to deltoid insertion at minimal amount of humeral head lateralization (5 mm) with implantation of 5 mm implant. It is obvious that inferior localization of humeral component relative to glenosphere leads to increase of distance from acromion to deltoid tuberosity at reverse shoulder arthroplasty. However, we did not implant reverse shoulder prosthesis to cadaver bones to verify this. It still seems more clinically relevant to measure the distance from coracoid tip to deltoid insertion instead of acromion since coracoid to deltoid tuberosity is parallel to anterior fibers of deltoid instead of middle fibers originating from acromion and it can detect even small amount of head lateralization due to presence of coracoid tip at the same level with deltoid fibers.

There was no difference when using the digital caliper which was probably due to inaccuracy of placing the arms of caliper at the same level with each other which instead was easily achieved using a measurement tape.

This study is limited by use of formalin fixed cadavers whose muscle length relations might have changed; however, we used bony landmarks that would not change with formalin fixation. Second, we did not implant reverse shoulder prosthesis so that we could not demonstrate increased acromion distance to deltoid insertion; however, at this model we kept arm position constant by fixing head to coracoid that otherwise would change the measurements.

As a conclusion: Deltoid insertion lateralization could be detected from the bony landmarks around the glenoid especially the coracoid tip. Whether this is clinically relevant, further studies need to be carried out.



#### REFERENCES

1. Schwartz DG, Kang SH, Lynch TS, Edwards S, Nuber G, Zhang LQ et al. The anterior deltoid's importance in reverse shoulder arthroplasty: a cadaveric biomechanical study. *J Shoulder Elbow Surg* 2013;3:357-364. PMID:22608931
2. Klepps S, Auerbach J, Calhon O, Lin J, Cleeman E, Flatow E. A cadaveric study on the anatomy of the deltoid insertion and its relationship to the deltopectoral approach to the proximal humerus. *J Shoulder Elbow Surg* 2004;3:322-327. PMID:15111903
3. Gill DRJ, Cofield RH, Rowland C. The anteromedial approach for shoulder arthroplasty: the importance of the anterior deltoid. *J Shoulder Elbow Surg* 2004;13:532-537. PMID:15383810
4. Whatley AN, Fowler RL, Warner JJ, Higgins LD. Postoperative rupture of the antero-lateral deltoid muscle following reverse total shoulder arthroplasty in patients who have undergone open rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg* 2011;20:114-122. PMID:20800511
5. Rispoli DM, Athwal GS, Sperling JW, Cofield RH. The anatomy of the deltoid insertion. *J Shoulder Elbow Surg* 2009;3:386-90. PMID:19186076
6. Sakoma Y, Sano H, Shinozaki N, Itoigawa Y, Yamamoto N, Ozaki T et al. Anatomical and functional segments of the deltoid muscle. *J Anat* 2011;2:185-190. PMID:21118198
7. Jobin CM, Brown GD, Bahu MJ, Gardner TR, Bigliani LU, Levine WN et al. Reverse total shoulder arthroplasty for cuff tear arthropathy: the clinical effect of deltoid lengthening and center of rotation medialization. *J Shoulder Elbow Surg* 2012;10:1269-1277. PMID:22056324
8. Bergmann JH, de Leeuw M, Janssen TW, Veeger DH, Willems WJ. Contribution of the reverse endoprosthesis to glenohumeral kinematics. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 Mar;466(3):594-8. PMID:18264847
9. Kontaxis A, Johnson GR. The biomechanics of reverse anatomy shoulder replacement—a modelling study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2009 Mar;24(3):254-60. PMID:19263572
10. Cuff D, Pupello D, Virani N, Levy J, Frankle M. Reverse shoulder arthroplasty for the treatment of rotator cuff deficiency. *J Bone Joint Surg* 2008;90A:1244-1251. PMID:18519317
11. Frankle M, Levy JC, Pupello D, Siegal S, Saleem A, Mighell M et al. The reverse shoulder prosthesis for glenohumeral arthritis associated with severe rotator cuff deficiency: a minimum two-year follow-up study of sixty patients surgical technique. *J Bone Joint Surg* 2006; 88A (suppl 1, pt 2):178-190. PMID:16951091

**Conflict of interests:** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Funding sources:** There is no source of funding or financial interest in this study.

#### How to cite this article/Bu makaleye atf için:

Ozmanevra R, Kaya E. Anterior deltoid insertion distance to various bony landmarks before and after humeral head lateralization. *Acta Med. Alanya* 2019;3(1): 17-20. DOI:10.30565/medalanya.479819

## Measurement of Parathyroid Hormone Level in Early Diagnosis of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy

### Total Tiroidektomi Sonrası Oluşan Hipokalseminin Erken Tanısında Paratiroid Hormon Seviyelerinin Ölçümü

Hasan Calis<sup>1\*</sup>, Ayse Gulbin Arici<sup>2</sup>, Volkan Dogru<sup>3</sup>, Cumhuri Arici<sup>4</sup>

1.Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Alanya, Turkey.

2.Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Antalya, Turkey.

3.Palandoken State Hospital, Department of General Surgery, Erzurum, Turkey.

4.Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Antalya, Turkey.

#### ABSTRACT

**Aim:** Hypoparathyroidism is a major complication of thyroid surgery. Inadvertent removal of the parathyroid glands or nutritional deterioration of the parathyroid glands are the most important mechanisms that explains the reduction of postoperative parathyroid functions. In this study, postoperative parathyroid hormone (PTH) level was analyzed in order to prevent hypocalcaemia and enable the patients to be discharged safely.

**Patients and Methods:** Preoperative calcium level, postoperative 20 minutes, 4 hours, 24 hours levels, 10 days and 6 months calcium level and 20 minutes, 4 hours and 24 hours PTH level and postoperative complications and histopathology results of the 85 patients who had total thyroidectomy were recorded. Patients were given calcium carbonate and/or calcitriol or they were discharged without any treatment depending on their PTH level on the postoperative 24 hours.

**Results:** In our study, PTH levels analyzed on the postoperative 20 minutes, 4 hours and 24 hours were found to be statistically significant ( $p:0,0001$ ) to be able to detect hypocalcaemia in an early stage. However PTH level was found to be statistically more sensitive (%91.5) on the postoperative 20 minutes. In our study, postoperative calcium levels were not found to be significant in detecting hypocalcaemia in an early stage that may develop after total thyroidectomy.

**Conclusion:** We are in the opinion that with a PTH level analyzed on the 20th postoperative minute, patients can be discharged safely 24 hours after the surgery; furthermore, we also believe that in the presence of a higher level than 10 pg/ml PTH level we will not observe postoperative hypocalcaemia symptoms.

**Key words:** Total thyroidectomy, hypocalcemia, parathyroid hormone, hypoparathyroidemia.

#### ÖZ

**Amaç:** Hipoparatiroidizm, tiroid cerrahisinin önemli bir komplikasyonudur. Paratiroid bezlerinin istenmeden çıkarılması veya beslenmesinin bozulması postoperatif paratiroid fonksiyonlarının azalmasını açıklayan en önemli mekanizmalardır. Bu yazıda hastaların hipokalsemi gelişmemesi için güvenle taburcu edilebileceği postoperatif paratiroid hormon (PTH) değeri araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Total tiroidektomi yapılan 85 hastanın preoperatif kalsiyum değerleri, postoperatif 20. dakika, 4. saat, 24. saat, 10. gün ve 6. ay kalsiyum değerleriyle 20. dakika, 4. saat ve 24. saat PTH değerleri, ameliyat sonrası dönemde gelişen komplikasyonlar ve histopatoloji sonuçları kaydedildi. Hastalar postoperatif 24. saat PTH değerine göre kalsiyum karbonat ve/veya kalsitriol verilerek ya da hiçbir tedavi verilmeden taburcu edildiler.

**Bulgular:** Çalışmamızda postoperatif 20. dakika, 4. saat ve 24. saatte ölçülen PTH değerleri hipokalseminin erken dönemde saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p:0,0001$ ). Fakat 20. dakika PTH değeri istatistiksel olarak daha duyarlı bulundu (%91.5). Total tiroidektomi sonrası gelişebilecek hipokalseminin erken dönemde tespitinde postoperatif kalsiyum değerleri çalışmamızda anlamlı bulunmamıştır.

**Sonuç:** Postoperatif 20. dakikada ölçülecek PTH değeri ile hastaların 24. saatte güvenle taburcu edilebileceğini ve 10 pg/ml'den büyük PTH değerleri varlığında postoperatif hipokalsemi semptomlarıyla karşılaşmayacağını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Total tiroidektomi, hipokalsemi, paratiroid hormon, hipoparatiroidi

Received Date:25.01.2018 Accepted Date 18.02.2018 Published Date: 23.04.2019

\*Corresponding Author:Hasan Calis, Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Alanya, Turkey. Phone:+905055361380 mail: drhasancalis@hotmail.com

ORCID:0000-0003-4182-798X



## INTRODUCTION

**T**hyroidectomy, meaning partial or complete removal of thyroid tissue, is one of the most commonly performed surgical procedures among general surgery and endocrine surgery clinics. The surgical method selected for thyroid diseases requiring surgical treatment should help eliminate the disease and allow keeping the postoperative complications in a minimum level [1]. Parathyroid glands are sensitive structures that are easily affected by a trauma and during a thyroid surgery they may be damaged directly or indirectly [2]. Inadvertent removal or impaired feeding of the parathyroid glands are the most important mechanisms that explain the decrease in postoperative parathyroid function. Permanent hypoparathyroidism affects in a negative way the quality of patient's and the patient use lifelong medication.

In this research, we aimed to specify the patients under risk for symptomatic hypoparathyroidism and hypocalcaemia in an early stage, initiate early clinical treatment for these patients and discharge the patients not under risk and lower the length of their hospitalization by planning a prospective randomized work after total thyroidectomy.

## PATIENTS AND METHODS

This study was carried out in the Department of General Surgery, Medical Faculty of Akdeniz University. This department has a section that works specifically in endocrine surgery. In this study 85 patients above the age of 18 without a kidney function disorder and did not have thyroid or parathyroid surgery before were prospectively recruitment between January 2011 and July 2011. These patients were operated for thyroidectomy caused by benign or malign thyroid diseases. Preoperative calcium levels, postoperative 20 minutes, 4 hours, 24 hours levels, 10 days and 6 months calcium level and 20 minutes, 4 hours and 24 hours PTH level and postoperative complications (temporary and permanent recurrent laryngeal nerve damage, delayed and permanent hypocalcaemia, early bleeding requiring re-operation) and histopathology results of the 85 patients who had total thyroidectomy were recorded. Also the demographical features of the patients, their preoperative and postoperative diagnosis and the operation team were recorded.

Indications for surgery; patients with suspected malignancy or diagnosis after fine needle aspiration biopsy, patients with pressure symptoms and did not benefit from medical treatment or patients with benign multinodular goiter causing cosmetic problems and patients with diffuse or nodular hyperthyroidism. The decision for surgery of the patients was taken by endocrinologists, nuclear medicine specialists and general surgeons as a result of their participation to a council. Preoperative thyroid function tests of all the patients were examined. Fine needle aspiration biopsy, thyroid ultrasonography and thyroid scintigraphy (if needed) were performed. The patients who had hyperthyroidism before the surgery became euthyroid.

Parathyroid hormone was analyzed with Electrochemiluminescence immunoassay method. Venous blood samples were taken and analyzed for postoperative 20 minutes, 4 hours and 24 hours parathormone and calcium levels. Before the patients were discharged, they were examined for chvostek and trousseau findings with physical examination then they were discharged in accordance with their 24th hour PTH levels. According to our laboratory, normal parathormone values are 10-65 pg / mL. Therefore, the patients with < 10 pg/ml parathormone levels were hospitalized one more day and they were discharged after intravenous (IV) calcium replacement, 2-5 g / day of calcium carbonate and 0.5-1 mg / day calcitriol. The patients with 10-20 pg/ml PTH level were discharged only with calcium carbonate. Those with higher than 20 pg/ml PTH level were not given any treatment.

According to our laboratory, normal calcium values are 8.4-10.2 mg/dl. Hypocalcemia was defined as the serum calcium level below 8.4 mg/dl. Hypocalcaemia symptoms were described as numbness in the extremities, tingling and cramps by the patients. Dose adjustment was made depending on the calcium level postoperative second week. The patients were considered to have permanent hypocalcaemia after ongoing hypocalcaemia was observed and venous blood sample was taken and analyzed on the sixth month.

Ethical approval: The authors confirm that this prospective work was performed in compliance

with Ethical Standards and according to Institutional Review Board standards. This prospective work was approved by Akdeniz University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee.

**Informed consent:** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Statistic Analysis:** Data were analyzed by using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 and MedCalc program. PTH levels analyzed in various time intervals in cases of transient hypocalcaemia were analyzed by Whitney U test. Whether PTH and calcium levels show any change in time was analyzed using variance analysis in repeated measurements. Sensitivity of PTH levels analyzed in various time intervals in condition of transient hypocalcaemia was measured using ROC curve. Sex distribution in cases of transient hypocalcaemia was investigated using Chi-square analysis. Results were evaluated at %95 confidence interval and significance was evaluated at  $p < 0.05$  level.

## RESULTS

The average age of 85 patients who underwent total thyroidectomy was 51.55 (26-71). 15 patients were male (%17.6) and 70 patients were female (%82,4), no significant difference ( $p:0,076$ ) was observed in hypocalcaemia rate of the patients considering their sex. 64 (%75.3) of the patients were operated with prediagnosis of benign thyroid diseases and 21 (%24.7) of them were operated with prediagnosis of malign thyroid diseases. As a result of the histopathological evaluation 63 (%74) patients out of 85 were reported as benign and 22 (%26) of them were reported as malign cases. One patient was detected to have thyroid epithelial malignant tumor metastasis. 2 patients had 2 and the other 2 patients were reported to have 1 parathyroid tissue out of 4 patients (%4.7) in the study group. 14 (%16.5) patients out of 85 who were operated for total thyroidectomy had hypocalcaemia In their 6-month follow-up, 4 patients (%4.7) were reported to develop hypocalcaemia. Permanent hypocalcaemia. 11 (%78.5) of the patients who developed transient hypocalcaemia were diagnosed with benign thyroid disease and 3 (%21.5) of them were diagnosed with malign thyroid disease. 20 minutes, 4 hours and 24 hours

average PTH levels of patients with transient hypocalcaemia were respectively 12,1 pg/ml, 12.6 pg/ml and 14.3 pg/ml, and an increase was observed directly proportional with time. 20 minutes, 4 hours and 24 hours average PTH levels of patients with permanent hypocalcaemia were respectively 7.2 pg/ml, 7.0 pg/ml ve 7.5 pg/ml and an increase was not observed directly proportional with time.

Postoperative 20 minutes, 4 hours and 24 hours PTH levels were statistically significant ( $p:0,0001$ ) in the diagnosis of hypocalcaemia. 20 minute PTH level among PTH levels was statistically more sensitive (%91.5) in specifying postoperative hypocalcaemia (Table 1. The sensitivity and specificity of PTH level over time.). 24 hour PTH level's sensitivity %85.9 and specificity %85.7. In Patients with low PTH levels and normocalcemia in the first 24 hours after surgery, hypocalcemia didn't occur after 24 hours.

The comparison of postoperative calcium level sensitivity in the diagnosis of hypocalcaemia did not yield a significant difference (Table 2. The sensitivity and specificity of calcium level over time.).

3 patients out of 14 who had postoperative hypokalemia had symptoms such as numbness in the extremities, tingling. No patient developed tetani. PTH was found  $< 10$  pg/ml in 3 patients with symptomatic hypocalcaemia.

Recurrent laryngeal nerve injury was not observed in any patient. One patient who had bleeding on the postoperative same-day was explored and hemostasis was achieved. Hypocalcaemia was not observed in the postoperative follow-ups.

Table 1. The sensitivity and specificity of PTH level over time.

	Sensitivity	Specificity
20 minute PTH	%91,5	%100
4 hour PTH	%78,9	%100
24 hour PTH	%85,9	%85,7

Table 2. The sensitivity and specificity of calcium level over time.

	Sensitivity	Specificity
20 minute Ca <sup>++</sup>	%48.6	%39.8
4 hour Ca <sup>++</sup>	%49.9	%43.4
24 hour Ca <sup>++</sup>	%50	%67.5

## DISCUSSION

Thyroid gland diseases affect %3-5 of the population and it is the most commonly seen endocrine disease after diabetes mellitus [3]. Main complications of thyroid surgery are inferior and superior laryngeal nerve injury, hypocalcaemia and bleeding [4]. Bleeding and laryngeal nerve injury show themselves in the postoperative early stage (1-8 hours). Hypocalcaemia is examined in two subgroups as permanent and transient hypocalcaemia. Hypocalcaemia recovered up to postoperative 6 month-treatment period is usually accepted as transient. On the other hand, hypocalcaemia which requires exogenous calcium and vitamin D and which has a value under the biochemically accepted level is usually named as permanent hypocalcaemia. Some authors specify this period as 1 year [3].

After thyroid operations, a physiological decrease in the serum calcium level can be observed in 12-24 hours and most of these cases automatically recover in 24 hours. Simultaneously, serum phosphate decreases in a much lesser degree. Hemodilution, renal tubular calcium absorption amount and calcitonin secretion which are caused by antidiuretic hormone released after surgery based stress can lead to these changes [5].

The most important cause of hypocalcaemia developed after thyroidectomy is hypoparathyroidism [6]. Hypoparathyroidism develops after trauma of the parathyroid glands, parathyroid devascularization, and accidental removal of the parathyroid tissue located at the top or rarely at the bottom of the thyroid capsule. Also in thyrotoxic patients, factors such as hungry bone syndrome and hemodilution are responsible for the development of hypoparathyroidism [7].

Incidental parathyroidectomy during thyroidectomy is observed %8-19 in literature, however correlation of extracted parathyroid glands with symptomatic hypocalcaemia is not observed [8]. If at least one parathyroid gland maintains its vitality, no permanent hypocalcaemia is expected unless deterioration takes place in calcium absorption of gastrointestinal system [9]. In our study incidental parathyroidectomy rate was found to lower than literature but still the rate is %4.7. Among these 4 cases, 2 of them developed transient hypocalcaemia and 1 developed permanent hypocalcaemia.

The cause of permanent hypocalcaemia was interpreted as parathyroid ischemia.

Hypocalcaemia may not yield any symptoms in the first 48 hours. Hypocalcaemia which shows itself as paresthesias, carpopedal muscle spasms, anxiety in patients is transient and recovers automatically, but if the parathyroid glands are damaged irreversibly it may become permanent [10]. In case of permanent hypocalcaemia, patients need lifetime medication and also it affects patients' quality of life in a negative way. In a retrospective study, transient hypocalcaemia was detected to be %19,9, permanent hypocalcaemia was %3,8 [11]. In our study, transient hypocalcaemia rate was %16,5 and permanent hypocalcaemia rate was %4,7, our rates are similar to that of the literature.

Hospitalization of the patients for 48-96 hours because of the hypocalcaemia that may develop postoperative 48-72 hours is a common method in many hospitals [12]. This circumstance increases the cost of surgery and affects the social lives of patients negatively. An effective parameter analyzed in an early postoperative stage for patients who underwent total thyroidectomy may enable patients to be discharged safely 24 hours later at the latest. Fast parathormone measurement has been a commonly used method for the past 10 years in parathyroid and thyroid surgery [13].

In a retrospective study, PTH was analyzed in the 4th hour after total thyroidectomy for 271 patients forming the first group of the study and for 100 patients forming the second group, calcium was analyzed on the postoperative first day. 0.5 µg/day calcitriol and 2-6 gr/day calcium carbonate was prescribed at the time of discharge on the first day for patients with PTH level lower than (10-72 pg/ml) 10 pg/ml. Only calcium carbonate was prescribed for those who had PTH level of 10 pg/ml and higher. Calcium carbonate was prescribed for the second group patients depending on the surgeon. 19 patients (%7) of the first group and 17 patients (%17) of the second group developed symptomatic hypocalcaemia. It was statistically found significant (p:0.005) for the first group of patients to develop less hypocalcaemia. In the study, 5 patients (%1.8) of the first group and 8 patients (%8) of the second group applied to the

emergency service with symptoms of hypocalcemia. Oral calcium and calcitriol treatment together with intravenous calcium infusion was given to the patients. This practice brings an extra burden in terms of the cost of treatment. Thus, only PTH measurement itself lowers the rate of emergency service application of the patients with symptoms of hypocalcaemia. This method is a cheap and easy to follow treatment protocol [14].

In our study 3 patients who developed symptomatic hypocalcaemia applied to the emergency service with complaints of numbness in the extremities and tingling. 2 of these patients were prescribed calcium carbonate at the time of discharge and the other patient was not prescribed calcium carbonate since the patient's calcium level was normal. These patients were given IV calcium infusion. No patient developed tetani. These 3 patients with symptomatic hypocalcaemia had a level of PTH < 10 pg/ml.

In our study, PTH levels analyzed on the postoperative 20 minutes, 4 hours and 24 hours were found to be statistically significant ( $p:0,0001$ ) to be able to detect hypocalcaemia in an early stage. But PTH level was found to be statistically more sensitive (%91.5) on the postoperative 20 minutes. In a prospective study, there was no statistically significant difference ( $p>0.05$ ) between postoperative PTH level analyzed in the recovery room and postoperative 24th hour PTH level [15]. In a similarly conducted study, PTH level in the blood taken during the closure of the skin was %80 sensitive and %100 specific in predicting hypocalcaemia [16]. In another prospective study on PTH and calcium levels of the patients who underwent thyroidectomy, postoperative 1st hour PTH level was found to be %100 sensitive for hypocalcaemia [17].

In the literature, there are studies indicating that postoperative calcium levels must be taken into consideration and studies reporting that patients must be discharged in accordance with their postoperative or intraoperative PTH levels to be protected from probable hypocalcaemia that may develop after total thyroidectomy. It was reported that patients can be discharged safely according to their calcium levels analyzed in the postoperative early stage [18,19]. In our study also serum

calcium level was found >8 mg/dl in 2 out of 4 symptomatic patients on the first postoperative morning. In our study, no statistically significant difference was found when the sensitivity of calcium levels were compared in accordance with time.

As a conclusion; calcium monitorization surely has an important place in endocrine surgery for the diagnosis of symptomatic hypocalcaemia. It is a well-known fact that this method is more economical compared to parathormone measurement. Absence of a safe, effective and economical parameter for early discharge of patients and quality control in thyroid surgery is strongly felt. Therefore, follow-up with PTH measurement is more effective than follow-up with calcium measurement according to our study. The frequency of hypocalcaemia based findings, duration of patients' hospitalization and the number of applications to the emergency service is lowered with this method. Moreover, this method is more economical and easier with follow-up than routine calcium and/or vitamin D replacement. We are in the opinion that with a PTH level analyzed on the 20th postoperative minute, patients can be discharged safely 24 hours after the surgery and we also believe that in the presence of a higher than 10 pg/ml PTH level we will not observe postoperative hypocalcaemia symptoms.

Notes: This study was presented in the National Endocrine Surgery Congress, Antalya, Turkey, 2013 (Oral Presentation).

**Funding sources:** This study was financed by the Coordination Unit of Scientific Research Projects of The Akdeniz University.

**Conflict of interest:** The authors have nothing to disclose and there are no conflicts of interests.

#### REFERENCES

1. Delbridge L. Total thyroidectomy: The evolution of surgical technique. ANZ J Surg 2003;73(9):761-68. PMID: 12956795
2. Ureles AL, Freedman ZR. Thyroidology-reflections on twentieth century history. In: Faik SA, editor. Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. 2nd ed. New York:Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1-14.
3. Lefevre J H, Tresallet C, Leenhardt L, Jublanc C, Chigot JP, Menegaux F. Reoperative surgery for thyroid disease. Langenbecks Arch Surg 2007;392(6):685-91. PMID: 17593385
4. Assenza M, Ricci G, Romagnoli F, Binda B, Rengo M. Thyroid surgery: total and partial resection. Analysis of complications and a review of the literature. Chir Ital 2004;56(3):371-82. PMID:15287634
5. Glinoyer D, Andry G, Chantrain G, Samil N. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery. Eur J Surg Oncol 2000;26(6):571-77. PMID: 11034808

6. Milone A, Carditello A, Stilo F, Paparo D, Paparo T. Hypoparathyroidism risk after total thyroidectomy. *Chir Ital* 2004;56(5):617-20. PMID: 15553431
7. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Bruno C, Marc D, Jean LW et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22(7):718-24. PMID: 9606288
8. Faik SA. Metabolic Complications of thyroid surgery: Hypocalcemia and hypoparathyroidism; hypocalcitemia and hypothyroidism and hyperthyroidism. In: Faik SA, editor. *Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclearmedicine, andradiotherapy*. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 717-38.
9. Kihara M, Miyauchi A, Kontani K, Yamauchi A, Yokomise H. Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy: long-term follow-up study. *ANZ J Surg* 2005;75(7):532-36. PMID: 15972040
10. Urano T, Miyauchi A, Shimizu K, Tomoda C, Takamura Y, Ito Y et al. A prophylactic infusion of calcium solution reduces the risk of symptomatic hypocalcemia in patients after total thyroidectomy. *World J Surg* 2006;30(3):304-08. PMID: 16479342
11. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity Of Thyroid Surgery Am J Surg 1998;176(1):71-75. PMID: 9683138
12. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope* 2006;116(6):906-09. PMID: 16735895
13. Wong C, Price S, Scott-Coombes D. Hypocalcaemia and Parathyroid Hormone Assay. Following Total Thyroidectomy: Predicting the Future. *World J Surg* 2006;30(5):825-32. PMID: 16680597
14. Linda YBS, Joy B, Rebecca S, Herbert C. Postoperative parathyroid hormone testing decreases symptomatic hypocalcemia and associated emergency room visits after total thyroidectomy. *Surgery* 2010;148(4):841-45. PMID: 20723956
15. Düren M, Giray S, Karataş A, Toygarlı H, Düren E. Total tiroidektomi sonrası gelişebilecek hipokalseminin erken tanısında hızlı parathormon ölçümü: Prospektif klinik çalışma. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2006;1(22):3-6.
16. Richards ML, Bingener-Casey J, Pierce D, Strodel WE, Sirinek KR. Intraoperative parathyroid hormone assay: An accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg* 2003;138(6):632-36. PMID: 12799334
17. Lim JP, Irvine R, Bugis S, Holmes D, Wiseman SM. Intact parathyroid hormone measurement 1 hour after thyroid surgery identifies individuals at high risk for the development of symptomatic hypocalcemia. *Am J Surg* 2009;197(5):648-54. PMID: 19393358
18. Adams J, Andersen P, Everts E, Cohen J. Early post-operative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *Laryngoscope* 1998;108(12):1829-31. PMID: 9851499
19. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2005;190(3):424-29. PMID: 16105530

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Çalış H, Arıcı AG, Doğru V, Arıcı C. Measurement of Parathyroid Hormone Level in Early Diagnosis of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *Acta Med. Alanya* 2019; 3(1):21-26.

DOI:10.30565/medalanya.384037



## The Effect of Statins On The Developing Endotel Dysfunction In Arterioveneic Fistules Opening For Hemodialysis

### Hemodiyaliz Amaçlı Açılan Arterio-venöz Fistüllerde Gelişen Endotel Disfonksiyonuna Statinlerin Etkisi

Mustafa Etli<sup>1\*</sup>, Turhan Yavuz<sup>2</sup>, Mustafa Kayan<sup>3</sup>, Mehmet Tuğrul Sezer<sup>3</sup>

1. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Alanya, Türkiye

2. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

3. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** In this study; we investigated the effects of atorvastatin treatment on endothelial dysfunction (ED) as well as antihyperlipidemic effects of atorvastatin treatment in patients with hemodialysis due to end-stage renal disease for at least 6 months.

**Materials and Method:** In this study, 15 control and 15 atorvastatin patients were examined. Evaluation of ED was performed by evaluating the flow-mediated dilatation of the brachial artery in the fistula which was performed as described previously.

**Results:** Comparing the first and last value difference of LDL with independent T-test for statin given and not given groups; LDL values were statistically significant in statin group ( $p = 0.000$ ,  $p < 0.01$ ). In addition, the comparison of the first and last value difference of FMD with the independent T-test according to statin given and not given groups: According to the statin group, the FMD values were statistically significant ( $p = 0.001$ ,  $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** In our study, we applied FMD test results to demonstrate endothelial dysfunction; i) statin group is statistically significant in favor of statin group compared to control group, ii) fistula development and patency rate is statistically more meaningful in statin group due to decrease in atherosclerosis development. In view of these findings, we believe that statin use is necessary to ensure short-term fistula patency in statin AVF patients and to protect the dialysis access path without the need for additional processing.

Key words: Hemodialysis, Statins, Endothelial Dysfunction

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmamızda; düzenli ve yeterli şekilde, en az 6 aydır, son dönem böbrek hastalığı nedeniyle hemodiyalize giren hastalarda Atorvastatin tedavisinin antihiperlipidemik etkilerinin yanında endotel disfonksiyonu(ED) üzerine etkisine akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) testi ile bakarak statinin arterio venöz fistül açıklığı üzerine etkilerini araştırdık.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmada 15 kontrol ve 15 atorvastatin alan hasta incelendi. ED'nun değerlendirilmesi daha önce tanımlandığı şekilde FMD Ölçümü yapılarak fistül olan kolda brakial arterdeki akım aracılı dilatasyonun değerlendirilmesi ile yapıldı.

**Bulgular:** LDL ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre bağımsız T-testi ile karşılaştırılmasında; Statin verilen grupta LDL değerleri istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı ( $p=0,000$ ,  $p<0,01$ ). Ayrıca FMD ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre göre bağımsız T-testi ile karşılaştırılmasında ise: Statin verilen grupta FMD değerleri verilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p =0,001$ ,  $p< 0,01$ ).

**Sonuç:** Yaptığımız çalışmada da endotel disfonksiyonunu göstermek için uyguladığımız FMD test sonuçları; i) statin grubuyla, kontrol grubu karşılaştırıldığında statin grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ii) statin grubunda ateroskleroz gelişimindeki azalmaya bağlı olarak fistül gelişimi ve açıklık oranının istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu şeklinde açıklanabilir. Bu bulgular doğrultusunda statin AVF hastalarında kısa dönem fistül açıklığının sağlanması ve diyalize giriş yolunun ek işleme gerek kalmadan korunması yönünden statin kullanımının gerekli olduğu düşüncesindeyiz

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Statinler, Endotel Disfonksiyon

Geliş Tarihi: 11.01.2019

Kabul Tarihi: 21.02.2019

Yayımlanma Tarihi:23.04.2019

\*Sorumlu yazar: Mustafa Etli, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Alanya, Türkiye Tel: 05334381910 mail: mustafaetli@yahoo.com

ORCID:0000-0001-9320-3971

## GİRİŞ

**K**ronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize olan bir sendromdur [1]. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ise endojen renal fonksiyonun irreversibil kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur.

Günümüz kronik hemodiyaliz teknolojisi kolayca dolaşıma giriş yolu olarak kullanılacak bir yüksek akımlı arteriovenöz fistülü gerektirir. Uygun olduğu sürece otojen venler kullanılmalıdır. Bu maliyet, enfeksiyon ve yabancı madde kullanımına bağlı cilt erozyonu gibi problemleri önler [2].

Ateroskleroz batı dünyasında en sık görülen ölüm nedeni olan büyük ve orta boy arterlerin iç tabakasının fokal bir hastalığıdır. Temel özelliği kabarık, fibrin ve yağdan oluşan, fokal plak veya aterom olan arteriyel intimanın inflamatuvar/fibrotik bir hastalığıdır. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan ve fibröz bir şapka ile çevrili olan lipid çekirdeği içerirler.

Son dönem böbrek yetmezliğine erişen hastalarda LDL kolesterol seviyeleri çoğunlukla genel popülasyondakine benzer ya da daha düşüktür. Fakat bu lipit paterni genellikle yüksek oranda anormal lipit subfraksiyon profilini gizler, çünkü küçük yoğun LDL partikülleri artmıştır. Pek çok retrospektif çalışma, küçük yoğun LDL partikülleri ile artmış koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi bildirmektedir [3].

Hiperlipidemi ve ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Özellikle düşük dansiteli lipoproteinler birkaç şekilde endotel disfonksiyonu yapar. Hiperkolesterolemi, nitrik oksid (NO)'e bağlı damar relaksasyonunu bozar. NO lokal olarak etki gösteren ve hızlı metabolize olan bir maddedir. Kolesterol yüksekliği arttıkça NO aktivitesinin inhibisyonu giderek hızlanır ve biyolojik olarak aktif NO azalır. Bunun yanında, endotel kaynaklı vazodilatasyon yapıcı bir madde olan prostasiklin yapımı da azalma gösterir.

Günümüzde yüksek etkinlik ve düşük yan etki profilinden dolayı, en çok kullanılan antihiperlipide-

mik ilaçlar, HMG CoA redüktaz inhibitörleri olan statinlerdir. Statinler, kolesterol biosentezindeki hız kısıtlayıcı enzimi inhibe edip, kolesterol biyosentezini azaltarak, aterosklerotik lezyonun içeriği olan kolesterolü azaltmış olurlar [4].

Statinler lipit düşürücü etkilerine ek olarak, antiinflamatuvar-antioksidan- endotel stabilize edici-immunomodulatuar ve antifibrotik özellikler taşırlar. Statinler ateroskleroza; endotel hücrelerinin apoptozunu, arteriyel tunika medianın fibroblastlarının etkisini, ateromu oluşturan immün proçesi ve proinflamatuvar sitokin ağını engelleyerek önleyebilirler. Bu sayede kardiyovasküler hasarın önlenmesinde terapotik rolleri çok geniş bir sahaya yayılmaktadır [5].

Bu çalışmamızda; düzenli ve yeterli şekilde, en az 6 aydır, son dönem böbrek hastalığı nedeniyle hemodiyalize giren, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen LDL değeri 100 mg /dL'nin üzerinde seyreden, statin kullanmayan, aktif bir inflamatuvar hadisesi olmayan, nütrisyonel açıdan stabil hastalarda, çalışma grubuna 3 ay süre ile 20 mg/gün atorvastatin kullanıldı. Atorvastatin tedavisinin antihiperlipidemik etkilerinin yanında endotel disfonksiyonu üzerine etkisine akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) testi ile bakarak statinin arterio venöz fistül açıklığı üzerine etkilerini araştırdık.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma prospektif olarak planlanmıştır ve yapılmıştır. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Bilim Dalında, Nefroloji, Radyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın izin ve onayı 18.10.2010 tarihli 16. toplantının 04 no'lu kararı ile yetkili Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırma Danışma Kurulundan alınmıştır.

Çalışma Grubu: Hastalar kronik böbrek yetmezliği nedeniyle Nefroloji anabilim dalında takip edilen ve ilk defa Arterio-Venöz Fistül (AVF) açılan Low Density Lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri 100 mg/dl üzerinde olan hastalar gönüllülük esasına uygun olarak seçilmiştir. Çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 15 tanesine 20 mg atorvastatin başlandı. Geri kalan 15 hastamızda kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınma kriterleri



olarak hastaların kronik böbrek yetmezliği hastası olması, LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl üzerinde olması, ilk defa radyosefalik fistülün açılması ve hasta onayının alınmış olması gerekmektedir. Çalışmadan çıkarılma kriteri olarak aktif hepatik yetmezlik, serum transaminaz yüksekliği, gebelik, laktasyon, statin allerjisi ve hastanın çalışmayı kabul etmemesi, cerrahi olarak başarılı olmayan arterio venöz fistüller. Hastalara SDÜ Kalp Damar Cerrahisinde radiosefalik fistül açıldı. Hastanın aynı gün içinde kolesterol değerleri ve karaciğer enzimlerine bakıldı. Daha sonra post op birinci günde renkli doppler USG (Ultrasonografi) eşliğinde aynı koldan akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) testi yapılarak endotel disfonksiyonuna bakıldı. Tüm hastalara radiosefalik fistül açıldıktan 3 ay sonra tekrar kolesterol, karaciğer enzimleri ve FMD testi tekrar uygulandı.

Tüm hastalara aynı Kalp-Damar Cerrahi tarafından AVF açıldı. Arterio venöz fistül operasyonları, lokal anestezi altında yapıldı. Operasyon prosedürü, seçilen arter ve ven arasına bir anastomoz yapılmasını içerir. Çalışmaya aldığımız hastalar ilk kez AVF açılan hastalardan seçildi. AVF'ler radio-sefalik bölgeden tek merkezde yapıldı. Fistül açılan tüm hastalarda radial arter ve sefalik ven kullanıldı. Bütün anastomozlar uç yan tekniğine uygun yapıldı. Açılan fistüller üç ay boyunca diyaliz amaçlı kullanılmadı. Üç ayın sonunda dopplerle FMD testi yapıldıktan sonra fistül diyaliz amaçlı kullanılmaya başlandı.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan aç karnına biyokimya tüplerine kanları alınarak Süleyman Demirel üniversitesi biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 5 dk santrifüj yapıldıktan sonra Olympos AU 640 cihazla serumlarından LDL, trigiliserit (TG), high density lipoprotein, tirgiliserit (HDL), aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) düzeylerine bakıldı. Bu testler 3 ay sonra tekrarlandı.

Endotel disfonksiyonu(ED) değerlendirilmesi daha önce tanımlandığı şekilde FMD Ölçümü yapılarak fistül olan kolda brakial arterdeki akım aracılı dilatasyonun değerlendirmesi ile yapıldı. Bunun için hastalar 12 saat açlık sonrası oda sıcaklığında (22°C), 10 dakika istirahat sonrası supine pozisyonda değerlendirildi. Ölçüm yapılmadan önce her hastaya 0,1 cc/kg düşük molekül ağırlıklı he-

parin yapıldı. Ölçüm yapılacak kol, ölçüm için en uygun şekilde ekstansiyona getirilerek immobilize edildi. Brakial arter ölçümleri, antekübital fossanın 3-5 cm üstünden 10 MHz'lik yüksek rezolüsyonlu "linear transducer" Shumatsu marka doppler ultrasonografi kullanılarak yapıldı. Optimal pozisyon elde edildikten sonra cilde sonraki ölçümler için işaretleme yapıldı. Toplam ardışık olarak 3 kez diastol sonunda brakial arterin iç lümeninin çapı ölçüldü ve ortalama değer hesaplandı. Bazal ölçüm sonrası, manşon takılarak sistolik değerlerin üstünde bir basınçla şişirildi. Manşon, önkolda iskemi oluşuncaya kadar 3-5 dakika boyunca şişirilmiş olarak bekletildi. Daha sonra manşon söndürülerek 60 saniye sonra ölçümler tekrarlandı. Reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD hesaplandı.

İstatistiksel analiz: One-sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak verilerin normal dağıldığı görülmüştür. Araştırmada elde edilen verilerin analizinde yüzde ve frekans dağılımı, aritmetik ortalama, bağımsız örneklem T-Testi (Independent Sample T Test), İlişkili Örneklem İki Yönlü Varyans Analizi (Repeated Measures) kullanılmıştır. Söz konusu testlerde anlamlılık 0,05 olarak alınmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için Windows SPSS programı (15.0) kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hasta popülasyonunun % 30'u kadın, %70'i erkektir. Ortalama yaşı 63 olan hastaların yaş grubuna göre dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Örneklem grubunun %50'sine statin verilmiş, %50'sine verilmemiştir. Örneklem grubunun %60'ı hipertansif, %40'ı ise hipertansif olmayan hastalardan oluşuyordu. Ayrıca %30'u diyabetik ve %70'i non-diyabetik idi. LDL ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre bağımsız T-testi ile karşılaştırılmasında; Statin verilen grupta LDL değerleri istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı ( $p=0,000$ ,  $p<0,01$ ). Ayrıca FMD ilk ve son değer farkının statin verilen ve verilmeyen gruplara göre bağımsız T-testi ile karşılaştırılmasında ise: Statin verilen grupta FMD değerleri verilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p =0,001$ ,  $p< 0,01$ ).

LDL değerleri açısından; farklı dönemlerde yapılan ölçümler arasındaki farklılıkların hem statin verilmeyen hem de verilenlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır (sırasıyla

$p < 0,01$  ve  $p < 0,01$ ; Tablo 2). FMD değerleri açısından ise: farklı dönemlerde yapılan ölçümler arasında Statin verilmeyenlerde istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ancak statin verilenlerde istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir (sırasıyla  $p = 0,476$  ve  $p = 0,00$ , Tablo 3).

Tablo 1. Örneklem grubunun yaşa göre dağılımı

Yaş grubu	Sayı	Yüzde
45-55 yaş	5	16,7
56-65 yaş	17	56,7
66-75 yaş	5	16,7
76 ve üzeri	3	10,0
Toplam	30	100,0

Tablo 2. LDL ilk ve son değer farklılıklarının statin verilme durumuna göre Varyans Analizi sonuçları

	STATİN	X	SS	N	LDL1- LDL2 (p)	LDL1- LDL2 *Statin (p)
LDL1	Verilmeyen	111,67	13,79	15	0,000	0,000
	Verilen	142,07	31,43	15		
	Toplam	126,87	28,42	30		
LDL2	Verilmeyen	109,67	19,69	15		
	Verilen	102,53	32,83	15		
	Toplam	106,10	26,84	30		

Tablo 3. FMD ilk ve son değer farklılıklarının statin verilme durumuna göre Varyans Analizi sonuçları

	STATİN	X	SS	N	FMD1- FMD2 (p)	FMD1- FMD2 *Statin (p)
FMD1	Verilmeyen	7,32	7,18	15	0,476	0,001
	Verilen	4,44	2,33	15		
	Toplam	5,88	5,45	30		
FMD2	Verilmeyen	3,93	3,56	15		
	Verilen	6,74	2,72	15		
	Toplam	5,34	3,43	30		

## TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezlikli bir hastanın hayatını devam ettirebilmesi için hemodiyaliz, periton diyalizi veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinden birinin kullanılması zorunludur [6]. Hemodiyaliz halen tüm dünyada kronik böbrek yetmezliği için en çok kullanılan renal replasman tedavi yöntemidir. Kronik hemodiyaliz, çoğu transplantasyon merkezinde transplantasyon öncesi geçici bir dönem veya bu olanağın olmadığı merkezler

de son dönem böbrek yetersizliğinde devamlı uygulanan bir tedavi yöntemidir [7]. Kronik hemodiyaliz programına alınan olgularda devamlı damar yolu girişine ihtiyaç vardır. NKF-DOQI (National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative) kılavuzlarına göre hemodiyaliz hastalarının % 40-50' sinin arteriovenöz fistül aracılığıyla hemodiyalize girdiği belirtilmektedir [8].

AVF'ler damar erişim yolları içinde en çok tercih edilen ve açıklık oranları en yüksek olan damar erişim yoludur. Ancak yüksek basınçlı arteriyel sistemle düşük basınçlı venöz sistem arası yapılan AVF açıldığı andan itibaren gelişen vasküler hemodinamik olaylar nedeniyle tıkanıklık riskiyle karşı karşıyadır. Çeşitli faktörlere bağlı olarak ilk aydan 10 yıla kadar değişen sürelerle AVF ler açık kalacaktır. Damar erişim yolunun açıklığı üstüne arter ve vene ait faktörler etkilidir. Erken AVF yetmezlik insidansı %30'lardadır. Bunda venöz stenoz, aksesuar ven ve anastomoz hataları önemli faktörlerdir. Venöz stenozlar genellikle ilk 5 cm'lik mesafede görülmektedir. Aksesuar venlerin etkili olması ve fistül yetmezliğine neden olması için anastomoz veninin çapının en az %50'si olmak zorundadır. Anastomoz hataları ise genellikle tecrübeyle azalmaktadır.

Fonksiyonel Damar erişim yollarının (DEY) kaybında %85 neden periferik veya santral ven stenoz ve okluzyonudur. %5 neden ise aterosklerozdur. %5 nedende diğer faktörlerdir. Görüldüğü gibi ateroskleroz direk etkili faktör değildir. Ancak ateroskleroz hem kendisi hem de damarda endotel disfonksiyonu yapması yolu ile DEY kaybına neden olabilir.

DEY disfonksiyonunda çeşitli faktörler rol oynamakla birlikte temel fizyopatolojik mekanizma endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonu temelde neointimal hiperplazi ve damar remodelingidir. Dolayısıyla endotel disfonksiyonunu azaltan her faktör direk olarak DEY nun açıklığı üzerine pozitif etkilidir. Endotel vücudün en büyük organıdır ve 30'un üstünde vazoaaktif madde salgılar. Bunların bir kısmı vazodilatatör bir kısmı vazokonstriktördür.

Endotel fonksiyonları değerlendirmek için mevcut çalışmalar göstermiştir ki SDBY bozulmuş endotel disfonksiyonu ile gider. SDBY'li hastalarda ED'un değerlendirilmesinde doppler ultrason, vasküler

hücre markerlarının ölçümü, damar duvarı hareket dedektörü ve oklüzyon pletismografi kullanıldı ve bütün bu çalışmalarda SDBY'de ED'u gösterildi [9]. Bizde çalışmamızda FMD yöntemi ile endotel disfonksiyonunu değerlendirmeyi tercih ettik. Guldener ve ark. 1998 yılında periton diyalizi hastalarında yaptıkları çalışmada evre 5 KBH hastalarında EBD bozuk olduğunu, GTN'ye cevabın normal olduğunu brakial arter ultrason ölçümleri ile göstermişlerdir [10]. Ghiadoni ve ark. 2004 yılında, Yılmaz ve ark. [11,12] 2005 ve 2006 yılında KBH hastalarında EBD'un bozuk olduğunu göstermişlerdir. Ghiadoni ve ark. çalışmalarında 3 grup (Diyalize girmeyen konservatif tedavi gören, diyalize giren, sağlıklı kontrol grubu) kullanmışlardır. Sağlıklı kontrol grubuna göre diyalize giren hastalarda daha fazla endotel fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres markırlarında daha fazla yükseklik bulunmuştu. Bu da diyalize giren hastalarda diyalizörlere bağlı sitokin artışı ve inflamasyonun endotel disfonksiyonunun daha fazla olmasına katkıda bulunduğu şeklinde yorumlanabilir.

Statinlerin endotel fonksiyonlarındaki iyileştirici etkisinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu ileri süren birçok mekanizma gösterilmiştir. Bu mekanizmalar sonucunda statinler dolaşan adezyon moleküllü P-selektin ve hücre içi adezyon moleküllü-1 (ICAM-1)'i hiperkolesterolemik bireylerde azaltır. Statinlerin bu etkisi NO artışına yol açar [13]. Statinler lipoproteinlerin aterosklerotik potansiyellerini azaltır; LDL, VLDL, HDL oksidasyonunu inhibe ederler. Aynı zamanda ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynayan okside LDL'nin monositler tarafından hücre içine alınmasını engelleyerek etki gösterirler [14]. Bu çalışmalar göstermiştir ki; statinlerin endotel fonksiyonlarını düzeltici etkisi lipid parametrelerine bağımlı ve bağımsız iki şekilde gerçekleştirdikleri bulunmuştur.

Yapılmış çalışmalardan elde ettiğimiz veriler-bulgular göstermiştir ki, statinler olarak bilinen 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü antihiperlipidemik ilaçlar, lipid düşürücü etkilerinden ayrı olarak, kardiyovasküler hasarın önlenmesinde pek çok farklı mekanizmayla bize katkı sağlayabilirler. Aterosklerozu; endotel hücrelerinin apoptozunu-fibroblastların arteriyel tunika mediaya etkisini-ateromu oluşturan immün süreci-pro-inflamatuar sitokin ağını engelleyerek önlerler.

Statin grubu antihiperlipidemik ilaçlar kronik böbrek hastalarında da pek çok araştırmaya konu olmuştur. Kronik böbrek bozukluğu olan hastalarda statin tedavisiyle sonlanım noktası olarak renal fonksiyon ve proteinüri olan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bir yıllık tedavi sonunda 24 saatlik protein kaybının anlamlı azaldığı, renal fonksiyonun ise stabil kaldığı görülmüştür [15]. Bu endotel disfonksiyonunu azaltarak olmaktadır.

Uzun dönem hemodiyaliz hastalarında atorvastatin etkisinin araştırıldığı, 33 hastayla yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, 6 aylık atorvastatin kullanımı sonrasında serum CRP düzeylerinde anlamlı düşüş, serum albumin düzeylerindeyse anlamlı artış görülmüştür. Bundan başka, hiperlipidemik, diabetik ve KVH olan hastalara farklı statinlerin uygulanmasının serum CRP düzeylerinde düşüşe yol açtığı belirlenmiştir. Bu azalma, lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olmasının yanında, hem kısa hem de uzun dönemde elde edilmiş ve başlangıç CRP düzeyleri daha yüksekken daha belirgin bulunmuştur [16]. Ichihara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik hemodiyaliz hastalarına 24 hafta süreyle 20 mg/gün fluvastatin verilmiş ve serum CRP düzeylerinde belirgin azalma sağlanmıştır [17].

Birçok çalışmada KBY hastalarında statin kullanımının en sık ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalık (KVH) ,inme gibi ateroskleroz ve endotel hasarı sonucunda meydana gelen hastalıkların insidansını azalttığını görmekteyiz. Ayrıca KBY hastaları için gerekli AVF'ün uzun süre açık kalımını sağlamak için statin kullanımının gerekli olduğu düşünmekteyiz.

Bazı çalışmalarda statinlerin serum kolesterol düzeylerinde belirgin bir azalma yapmadan endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir [18]. Kolesterol düzeyleri normal olan sağlıklı erkekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada sadece bir günlük yüksek doz (80 mg) statin tedavisi verilerek LDL kolesterol seviyelerinde belirgin bir azalma olmadan, endotel bağımlı vazodilatasyonun arttığı gözlenmiştir. Feron ve arkadaşlarının çalışmasında, bolus statin verildikten 3 saat sonra endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu görülmüştür [19]. Bu çalışmalardan, statin tedavisinin endotel fonksiyonları üzerindeki iyileştirici etkilerinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğu sonucuna

varılmıştır. Bizim çalışmamızda bu sonuçtan farklı olarak 20 mg statin verdiğimiz grupta LDL seviyesinin anlamlı olarak düştüğü ve endotel disfonksiyonun göstergesi olan FMD testinin attığını gördük. Statinlerin erken evrede bile endotel disfonksiyonunu azaltması erken fistül yetmezliğini de belirgin olarak azaltabilir ki bu son derece önemli bir klinik sonuç olacaktır.

Bu sonuçlarla aterosklerozun arteriyel sertleşmeyi veya arteriyel sertleşmenin aterosklerozu etkilediği rahatlıkla söylenebilir. Biz bu iki faktörün birbiri ile iç içe olduğunu düşünmekteyiz. Damar endoteli, NO gibi vazodilatör maddeleri üretilip salarak aterosklerozun gelişiminin önlenmesi ve damar tonusunun korunmasında önemli rol üstlenmektedir. Endotel hasarı GFR'nin düşmeye başlayıp kan basıncının yükselmeye başladığı KBY'nin erken evrelerinde gelişmeye başlamaktadır. Ateroskleroz boyunca endotel bütünlüğünün bozulması aterosklerotik plak oluşumu için gerekli inflamatuvar süreci başlatabilir [20]. Endotel hasarı dolaşıma mikropatikül salınmasına neden olabilir. Dolaşımdaki mikropatiküller vasküler yapının kendisinin veya dolaşımdaki hücrelerin aktivasyon veya hasarının göstergesidir. Bu yüzden vasküler hastalıklar dolaşımdaki hücrelerden veya endotel hücrelerinden kaynaklanan mikropatikül düzeyinde tespit edilebilir değişikliklere yol açabilirler. Damar endotelinden mikropatikül salınması endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. Bizim çalışmamıza göre fistül bölgesindeki ateroskleroz endotel disfonksiyonuna yol açarak bu bölgenin sertleşmesine ve zamanla fistül bölgesinin kapanmasına neden olmaktadır.

Yaptığımız çalışmada da endotel disfonksiyonunu göstermek için uyguladığımız FMD test sonuçları; i) statin grubuyla, kontrol grubu karşılaştırıldığında statin grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ii) statin grubunda ateroskleroz gelişimindeki azalmaya bağlı olarak fistül gelişimi ve açıklık oranının istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu şeklinde açıklanabilir. Bu bulgular doğrultusunda statin AVF hastalarında kısa dönem fistül açıklığının sağlanması ve diyalize giriş yolunun ek işleme gerek kalmadan korunması yönünden statin kullanımının gerekli olduğu düşüncesindeyiz. Ancak bu çalışmanın orta ve uzun dönem AVF açıklığı açısından değerlendirilmesi için ve de farklı statinlerin etkinliğinin gösterilmesi için yeni çalışmalara

ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### KAYNAKLAR

- Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı Fonksiyonları. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1211-28.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access Update 2000. New York, National Kidney Foundation, 2007; 944: 117-21
- Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low density lipoprotein subclasses: methodological approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(6):395-403. PMID: 7712044
- Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997; 28(11): 2315-20. PMID: 9368582
- Vernagione L, Cristofano C, Muscogiuri P, BSc and Chimenti S. Does atorvastatin influence serum C-Reactive Protein levels in patients on long-term hemodialysis? *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(3): 471-78.
- El Nahas M. Progression of Chronic Renal Failure. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson R, Feehally J (eds). London, Mosby 2000: 67-71.
- Gruskin AB, Baluarte HJ, Dabbagh Shermine. Hemodialysis and Peritoneal Dialysis In: *Pediatric Kidney Disease*. Edelmann CM (ed). Second Edition, Boston, Little, Brown and Company, 1992: 827-916.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, Update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (1): 176-247.
- O'Riordan E, Chen J, Brodsky SV, Smirnova I, Li H, Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction: The syndrome in making. *Kidney Int*. 2005;67 (5):1654-58. PMID: 15840005
- Guldener CV, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CC. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1782-86.
- Yılmaz Mİ, Sağlam M, Çağlar K, Cakir E, Sonmez A, Özgurtas T, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1):42-50. PMID: 16377384
- Yılmaz Mİ, Sağlam M, Çağlar K, Cakir E, Özgurtas T, Sonmez A, et al. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(12):1660-6. PMID: 16378057
- Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998; 138 (2):271-80. PMID: 9690910
- Fuhrman B, Koren L, Volkova N, Keidar S, Hayek T, Aviram M. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002; 164 (1):179-85. PMID: 12119208
- Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41 (3): 565-70. PMID: 12612979
- Bays HE, Stein EA, Shah AK, Maccubbin DL, Mitchell YB, Mercuri M. Effects of simvastatin on C-reactive protein in mixed hyperlipidemic and hypertriglyceridemic patients. *Am J Cardiol* 2002; 90 (9): 942-46. PMID: 12398959
- Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, Handa M, Furukawa T, Saruta T. Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (8): 1513-17. PMID: 12147804
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med*. 1995; 332 (8):481-87. PMID: 7830728
- Kuruishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med*. 2000; 6:1004-10. PMID: 10973320
- Parekh RS, Gidding SS. Cardiovascular complications in pediatric end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (2): 125-31. PMID: 15599775

#### How to cite this article/Bu makaleye atıf için:

Etili M, Yavuz T, Kayan M, Sezer MT. [The Effect of Statins On The Developing Endotel Dysfunction In Arteriovenous Fistules Opening For Hemodialysis]. *Acta Medica Alanya* 2019;3(1):27-32. Turkish  
DOI:10.30565/medalanya.511795

## Early and mid-term efficacy of volar titanium lock plate applications in radial distal intraarticular fractures

Radius alt uç eklem içi kırıklarda volar titanyum kilitli plak uygulamalarının erken ve orta dönem etkinliği

Bangin Bekir Candan<sup>1</sup>, Yavuz Akalın<sup>2\*</sup>, Nazan Çevik<sup>2</sup>, Alpaslan Öztürk<sup>2</sup>, Yüksel Özkan<sup>2</sup>

1.Private Esentepe Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Nilüfer, Turkey.

2.Sağlık Bilimleri University, Health Application Research Center, Bursa Yüksek İhtisas Education and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Bursa, Turkey.

### ABSTRACT

**Aim:** To determine the efficacy of the functional and radiological results of the patients who underwent titanium volar locking plaque in adult distal radius fractures with early and mid-term analysis.

**Patients and methods:** 64 patients (67 fractured limbs) who underwent volar locking plate due to distal radius fracture were retrospectively analyzed. The mean age was 53.31 (18-75). They were classified according to the Frkyma classification and AO classification. The modified Gartland Werley Score, Disability of the Arm, and Hand (DASH) score were evaluated according to Modified Stewart scoring system.

**Results:** According to Modified Gartland-Werley Score, 35 (52.2%) were evaluated as excellent, 27 (39.7%) as good, 4 (5.9%) as moderate and 1 (1.5%) as poor. The mean value of DASH score was  $9.5 \pm 8.8$  (0-35). Palmar slope preoperatively was  $-5.58 \pm 14.9$  [(-50) - (30)], postoperatively  $3.65 \pm 10.88$  [(-30) - (+45)]. Radial height, radial inclination and palmar slope were significantly improved ( $p = 0.001$ ). When Stewart radiological score was evaluated, 37 (54.4%) were excellent, 26 (38.8%) were as good and 4 (5.9%) as moderate.

**Conclusion:** It is possible to obtain good results in adult distal radius fractures with good evaluation of the fracture, choosing the appropriate treatment method, using the appropriate surgical technique, good anatomy and robust fixation. Detection of fracture with titanium volar plate is an effective treatment method, allowing early movement to accelerate healing and contribute positively to the result.

Key words: Distal, radius, adult, volar, locked plate, osteosynthesis.

### ÖZ

**Amaç:** Erişkin distal radius kırıklarında titanyum volar kilitli plak uygulanan olgularımıza ait fonksiyonel ve radyolojik sonuçların erken ve orta dönem analizinin yapılarak etkinliğinin ortaya konulmasıdır.

**Hastalar ve Yöntemler:** Distal Radius kırığı nedeniyle volar kilitli plak uygulanan 64 hasta (67 kırık ekstremitte) retrospektif olarak incelendi. 36 kadın, 31 erkek, yaş ortalaması 53.31(18-75) idi. Frkyma sınıflamasına göre ve AO sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Modifiye Gartland Werley Skoru, Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) scoru, Modifiye Stewart skorlama sistemine göre değerlendirildi.

**Bulgular:** Modifiye Gartland-Werley Skoruna göre 35(%52.2)'i mükemmel, 27(%39.7)'si iyi, 4(%5.9)'ü orta ve 1'i kötü (%1.5) olarak değerlendirildi. DASH skoru ortalama değeri  $9.5 \pm 8.8$ (0-35). Palmar eğim ameliyat öncesi  $-5.58 \pm 14.9$  [(-50)- (30)], ameliyat sonrası  $3.65 \pm 10.88$  [(-30)-(+45)] olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak radial yükseklik, radial inklinasyon ve palmar eğimin anlamlı düzeyde düzeldiği görüldü( $p=0.001$ ). Stewart radyolojik skoru değerlendirildiğinde 37(%54.4)'si mükemmel, 26(%38.8)'i iyi, 4(%5.9)'ü orta olarak değerlendirildi.

**Sonuç:** Erişkin distal radius kırıklarında iyi sonuçların elde edilebilmesi kırığın iyi değerlendirilmesi, uygun tedavi şeklinin seçilmesi, uygun cerrahi tekniğin kullanılması, Anatominin iyi oluşturulması ve sağlam fiksasyon ile mümkün olabilir. Titanyum volar kilitli plak ile kırık tesbiti etkili bir tedavi yöntemi olup erken harekete izin vererek iyileşmeyi hızlandırdığı ve sonuçta olumlu katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Distal, radius, erişkin, volar, kilitli plak, osteosentez.

Received Date: 06.11.2018 Accepted Date: 26.03.2019 Published Date:23.04.2019

Corresponding Authors: Yavuz Akalın, Sağlık Bilimleri University, Health Application Research Center, Bursa Yüksek İhtisas Education and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Bursa, Turkey. +905057537854, dryakalin@yahoo.com  
ORCID:0000-0001-7967-7054



Distal radius fractures account for approximately 20% of fractures in the emergency department and 75% of all forearm fractures. The majority of these fractures can be successfully treated with closed reduction and plaster treatment. However, fracture fractures related to the joint face, dorsal angulation more than 20 degrees at the time of admission, excessive fragmentation of the dorsal cortex of the radius, accompanying ulna fracture, and patients above 60 years of age are considered unstable according to the criteria of La Fountain. Serious complications are encountered when unstable fractures are treated with conservative methods. Therefore, the majority of these fractures are treated surgically[1]. Although there are many different surgical options, plate-screw fixation is an important part of these methods. Distal radius fractures can be detected by external fixator. Type C fractures according to the AO / ASIF classification reported that the results of the fixed volar plate application were better and the palmar inclination and radial inclination angles were better than the external fixator cases. The disadvantage of the locked volar plate is that 28% of the plaque may need to be removed after the bone union is completed and the cost is slightly higher. Informing patients about this issue is very important.

In external fixator application, negative problems such as pin tract infection and radial nerve neuritis have been reported[2-4]. The use of external fixators may be preferred in fractures where the metaphysis is too fragmented[5]. Plastering after percutaneous fixation with closed reduction kirchner wire is a method used in multi-piece distal radius fractures. However, the combination of kirchner wire and external fixator has been suggested. It is also emphasized that this combination alone has better results than using external fixator[6-7]. The distal radius anatomy can be restored with a locked plate. In addition, the joint movement is superior to the opening of the openness[8]. Distal radius fractures may present with complex fracture types including volar and dorsal disintegration. There may be tendon injuries especially after dorsal plate-screw applications. Volar plaque-screw applications with dorsal fracture fragments are possible and due to the tendon irritation is much less volar plate-screw osteosynthesis is popular[9]. The aim of this study is to retrospectively

examine adult distal radius fractures treated with anatomically locked volar plate-screw osteosynthesis by the same surgical team in our clinic; To share our experiences and opinions with the comparison of functional and radiological results with the literature.

## PATIENTS AND METHODS

After the approval of the local ethics committee, he was admitted to the emergency department of our orthopedics and traumatology clinic and operated for a distal radius fracture. Sixty-eight distal radius fractures of 64 adult patients who underwent open reduction internal fixation with volar plate were retrospectively analyzed. 36 (53.7%) of the cases were female and 31 (46.2%) were male. The mean age was 53.31 (18-75). The demographic characteristics of the cases were given in a table (Table 1). The evaluation of fractures was performed according to Frykman and AO classification (Graph 1, Graph 2.). The fractures were evaluated according to AO classification. AO Type A-16 (23.8%) patients, AO Type B 26 (38.8%) patients and AO Type C were evaluated as 25 (37.3%) patients (Figure 2).



Figure 1. Osteosynthesis of Radius Intracranial Fracture with Volar Plate Application

The patients received anterior-posterior and lateral radiographs of the wrist. Transient plaster splint was applied to the distal radius fractures of all patients. The control radiographs of the pa-

tients were taken. Distal radius inclination angle, palmar inclination angle, radial length, radial slipage were observed in these radiographs. Joint mismatch was evaluated. Unstable fractures were treated surgically using the di La Fountain Scoring System ".After fluoroscopy control, osteosynthesis was achieved in all cases by using the same brand distal radius volar locking plate-screw system. After fixation, transient K-wires were removed after fluoroscopy control. (Figure 1, 1b). Finger movements within the splint were allowed to facilitate rehabilitation after surgery. Plaster-splint was terminated after 3 weeks. After the removal of the splint, the forearm pronation-supination, wrist flexion-extension-abduction-adduction movements were started. The sutures of all patients were taken on the 15th postoperative day. Patients with a mean follow-up period of 20 (6-30) months were evaluated clinically and radiologically in the outpatient clinic follow-up at the 6th month and they were called back for follow-up every 6 months. In the evaluation of clinical results, Modified Gartlant Werley Scoring System and Turkish modification of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire (DASH-T) were used [10,11]. Radiological results were evaluated according to Stewart criteria[12].



Figure 2. Application of temporary kirshner wire and locked volar plate in fluoroscopy control

Table 1. Demographic characteristics of the cases

Gender	36(Women),31(Male)
Age	53(18-75)
Fracture type (Accordind to AO classification)	16 type A (%23,8), 26 type B(%38.8),25 type C(%37.3)
Dominant side	58(Right),9(Left)
Broken side	31(Right),36(Left)
Mechanism of injury	Siple fall 55 (%82.4)
	Occupation
	Additional injury
	Other 2(%2.9)
Occupation	Hause wife 32(%47.7)
	Workers10 (%14.7)
	Tradesment 2 (%2.9)
	Şöför 2(2.9)
	Other21(%31.3)
Additional injury	Clavicle fracture 2
	Distal humeral fractures 1
	Vertebra fracture 2
	Radius fracture (Opposite) 2
	Cot fracture 2
	Pelvic fracture 1
	Metatarsal fracture 1
	Olekranon fracture1
	Nasal bone fracture 1
Bimalleoler fracture 1	

Ethical approval: This study was approved by local Ethics Committee.

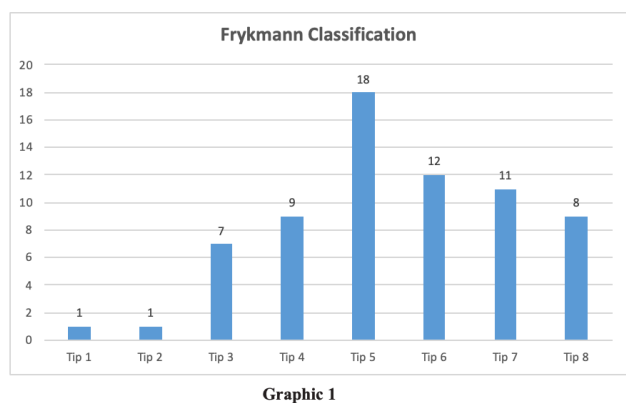
Statistic Analysis: It was used for statistical analysis of data (IBM SPSS Statistic 22 program).

## RESULTS

According to Frkyman classification, 1 case type1 (1.5%), 1 case type 2 (1.5%), 7 cases type3 (10.3%), 9 cases type 4 (13.2%), 18 cases type 5 ( 12 patients were evaluated as type 6 (17,6), 11 patients as type 7 (16,2%), 8 patients as type 8 (13,2). When the cases were classified according to the AO classification, 16 fracture type A (23.8%), 26 fracture type B (38.8%) and 25 fracture type C (37.3%) were found. When the patients were evaluated according to Modified Gartland-Werley Scoring System, 35 (52.2%) of 67 distal radius fractures were excellent; 1.5%) (Graph 3). When the patients were evaluated according to DASH-T questionnaire results, our mean score was  $9.5 \pm 8.8$  (0-35). When the patients were evaluated radiologically, radial height

values were evaluated as mean  $5.62 \pm 5.2$  [(- 10) - (+ 16)] and  $9.53 \pm 3$  [(- 5) - (+ 16)] postoperatively. The distal radial angle of inclination was  $9.06 \pm 8.4$  [(-17)-(+24)] preoperatively and  $20.06 \pm 6.5$  (4-35) postoperatively. The preoperative Radial Palmar slope was  $-5.58 \pm 14.9$  [(-50) - (30)] and postoperatively  $3.65 \pm 10.88$  [(-30)-(+45)]. When the results were compared statistically, radial height, distal radius inclination angle and palmar angle of inclination were found to be significantly improved ( $p=0.001$ ) (Table 2). When the cases were evaluated radiologically according to the Modified Stewart Radiological Scoring System 38, 37 (55.2%) were excellent, 26 (38.8%) were in good and 4 (5.9%) were in the middle (Graph 4). No complications were encountered during the operation. No wound infection was detected in any patient in the early postoperative period. A total of 6 cases (8.8%) with complications were observed. False union-2 cases, nonunion-1 case, 1 year after surgery on the detection of carpal tunnel syndrome implants and transverse carpal ligament relaxation 1 case applied. One case with implant removal at the 1st year upon implant fixation. One case with hypoesthesia was detected in the radial nerve sensory area and the patient had improvement. The follow-up period of the patients was short, but none of the patients had osteoarthritic changes.

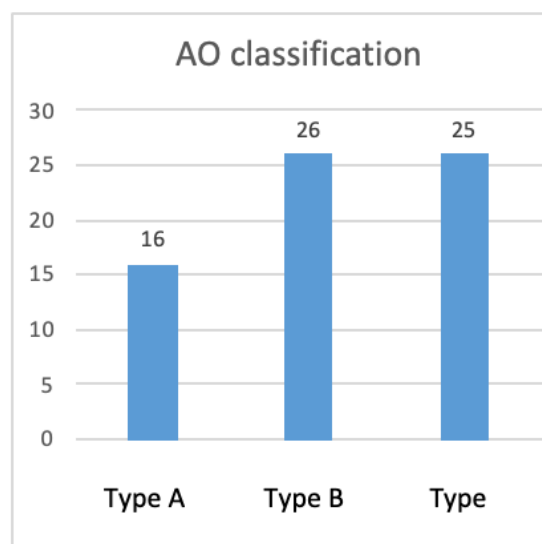
increased the expectation of success in the treatment of distal radius fractures. Intact fracture fixation with new technological implants led to early mobilization, which enabled early return to daily life after treatment. Treatment goals are to achieve full mobility, to limit the development of arthritis after fracture and to prevent complications[11]. In order to achieve these goals, volar plate applications are a suitable treatment method. When the literature is examined, female male ratio for distal radius fractures is found in Tarallo et al.[12] as reported. This situation is attributed to the more frequent occurrence of osteoporosis. Fractures in young men are caused by severe trauma[14].



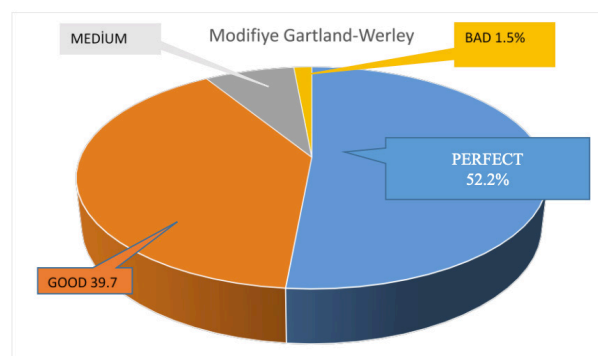
Graphic 1. Distribution of forty types according to Frykman classification

## DISCUSSION

The incidence of distal radius fractures has increased due to the increasing life span, modernized traffic accidents and increase in sports activities. Similarly, modern medical developments have



Graphic 2. Distribution of fracture types according to AO Classification



Graphic 3

Graphic 3. Modified Gartland-Werley Scoring results

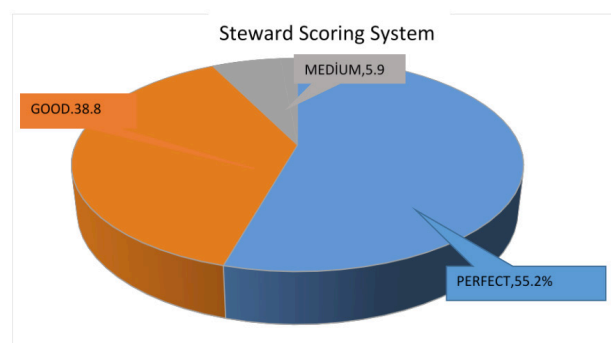
In our study, female male ratio was reported as 36 (F) / 31 (E). Mignemi et al.[15] in his 185 patients in the study of 49 patients and Williksen et al.[16] done in the study of 104 patients with a mean age of 54 was found in our study, the average age was 53.31 (18-75) and is similar. The mean age of our patients is below 65 years. When the literature is examined, there is no consensus that even the patients aged 65 and over are right to be treated conservatively in the distal radius fracture. Although most authors believe that long-term results after surgical treatment are the same as conservative treatment, it has been proven that treatment with volar lock plate accelerates recovery even in elderly patients[17]. Yin SQ et al.[18] reported that palmar slope, radioulnar changes, radial elevation were the radiological parameters that should be evaluated and the most important radial height was emphasized. In our study, these criteria were the most important criteria in volar plate application. Radial length was tried to be provided with intraoperative scopy control closest to the original length. In the study by Knirk et al.[19], Cooney et al.[20](83%) had distal radius fractures in 58% and dominant extremities in 83% of the cases. In our study, 86% of the cases had fractures in the dominant extremity. The reason for the excessive fracture in the dominant extremity may be the use of dominant extremity as a reflex reflex during fall. When the literature is examined, it is reported that the most common radial lower extremity fractures are occurred[21-23]. Sugün et al.[24] Bacorn and Krutzke.[23] In 2047 cases, 91% of the distal radius fracture was seen as a simple fall. In our study, 82.4% simple fall, 10.3% traffic accident, 4.4% was due to work accidents. These data are consistent with the literature.

Table 2. Comparison before and after surgery

	preoperative	Postoperative	P value
Radial height	5.62±5.2	9.53± 3	0.001
Radial Inclination	9.06±8.4	20.06±6.5	0.001
Palmar Inclination	-5.58±14.9	3.65±10.88	0.001

Partial wrist fractures can be seen in patients with multiple trauma. Especially, dislocation of the shoulder, elbow fracture and dislocation, carpal and metacarpal bone fractures may occur in the formation of nerve nerve lesions[25]

Complications are rare in distal radius fractures. Tarallo et al.[12] investigated the complications of treatment in a 315-case study that was treated with volar plate fixation. According to this study, 1.6% extensor tenosynovitis, 1% extensor tendon rupture, 0.7% flexor tendon rupture, 0.7% flexor tendon tenosynovitis, 0.7% loss of screw fixation, 0.3% lunate facet loss loss, 0.3% distal radioulnar joint injury with screws 0.3% median nerve damage, 0.3% infection complications. One study reported that although intramedullary fixation of the distal radius fractures was less invasive, the patient could not avoid common complications such as trigger finger and carpal tunnel syndrome[26]. Similarly, in another study, it was reported that the results of volar locking plate and intramedullary fixation were similar and both techniques did not reduce postoperative complications[27]. In our study, one patient had loss of screw fixation, 1 patient had median nerve damage and 1 patient had loss of sensation in the radial nerve sensation area. Hershman et al.[28] studied the repair and functional effects of pronator quadratus in patients who underwent volar plate in a 606 case study. There was no significant difference between pronation and pronation range of motion between groups with and without pronator quadratus repair. Goorens CK et al.[29] reported that proximal positioning of the volar plating and good Pronator quadratus muscle repair in the distal radius fractures reduced the flexor pollicis longus tendon damage.



Graphic 4

Graphic 4. Evaluation of Modified Stewart Radiological Scoring System

In our study, care was given to the placement position of the volar plate to prevent tendon irritation, and pronator quadratus muscle repair was performed routinely. In addition, plate fixation has been a major contributor to the prevention of flexor pollicis longus tendon rupture and to a bet-



ter understanding of tendon kinematics[30]. In a study by Gyurizca et al.[31] implants due to various complications such as wrist volar region pain, extensor pollicis longus rupture, flexor tenosynovitis, intraarticular screw penetration, radial pain, and volar plate-screw fixation due to distal radius fracture were performed after 63 weeks. In 28 patients, there was a significant improvement in the complaints after surgery. Since our follow-up period was short, only 4 patients were operated because of the implants. One of these patients was operated due to screw fixation loosening and the other 3 was operated because of wrist volar region pain. There was a significant improvement in the complaints of the patients after surgery. A study by Keizer et al.[32] Modified Gartland Werley Score of 26 patients over 50 years old, 14 patients were excellent, 11 patients were good, 1 patient was moderate[10]. Kamano et al.[33] performed 33 patients in a study of the Modified Gartland Werley Score in 12 patients excellent, 20 patients good, 1 patient had a moderate result[10]. In our study, clinical results were evaluated with Modified Gartland Werley Scoring System. Similarly, 35 of the 67 distal radius fractures were excellent (52.2%), 27 were good (40.2%), 4 were moderate (7.4%), and 1 was bad (1.5%). According to a multicentre study by Margaret and Fok.34, DASH-T score after treatment was 8 on average. In a study conducted by Sgn et al.[24], the average value was calculated as 15.9. In our study, the mean of DASH-T score was  $9.5 \pm 8.8$  (0-35). Stewart Radiological Scoring System was used for radiological evaluation[12]. 37 of the cases were excellent (55.2%), 26 were good (38.8%), and 4 were moderate (5.9%). New studies showing that the biomechanics of the distal radio-ulnar joint are affected in distal radius fractures especially in the fracture extending joints and new studies showing that the lower extremity radio-ulnar joint may be affected in the distal radius malunion demonstrates the importance of correct evaluation of surgical fractures and correct evaluation of fractures[35]. In addition to this new information, the anatomical detection of the fracture and the better provision of the radio-ulnar joint relationship increased the value of the locked plate applications. It has been reported that the surgical treatment of distal radius fractures in the finish with volar locking plate almost replaced the external fixator and wire-fixation[36].

There were no serious complications during and after surgery. Due to the careful surgical approach, careful selection of the implant suitable for the fracture type, careful control of the bleeding, and early joint rehabilitation, our complication rates have decreased. We think that internal fixation is important in joint restoration, especially as the fracture type becomes complex. We also think that early recovery and early rehabilitation started to contribute positively.

As a conclusion; We believe that the results of distal radius fractures operated by the same surgical team in our clinic are satisfactory and it is a valuable study with a follow-up period of 20 months. Achieving good results; We think that it is possible to evaluate the fracture, to choose the appropriate treatment method, to use the appropriate surgical technique, to ensure anatomical joint integrity and to fix the fracture. Titanium volar lock plate application is an effective treatment for fracture detection. We believe that by allowing early movement, it accelerates recovery and makes a positive contribution to the outcome.

**Funding sources:** There is no fund source.

**Conflict of interest:** The authors have nothing to disclose and there are no conflicts of interests.

#### REFERENCES

1. La Fontaine M, Hardy D, Delience P.H. Stability assessment of distal radius fractures. *Injury* 1989; 20: 208-21. PMID: 2592094
2. Zhang SL, Ji B, Cheng XY, Zhou Q, Shi JX, Pang JH. [Comparison between external fixator and DVR system for the treatment of AO type C distal radial fractures]. *Zhongguo Gu Shang*. 2016 25;29(11):1005-1010. PMID: 29292636
3. Sha L, Chen Q, Sun L, Dong B, Li L. [Effectiveness comparison of external fixation and volar locking compression plate in treatment of distal Radius fractures of type C]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2015 ;29(6):683-7. PMID: 26466468
4. Galle SE, Harness NG, Hacquebord JH, Burchette RJ, Peterson B. Complications of Radial Column Plating of the Distal Radius. *Hand (N Y)*. 2018 Feb 1. PMID: 29484901
5. Micić I, Mitković M, Mladenović D, Karalejić S, Milenković S, Gajdobranski D. [External fixator by Mitkovic in the treatment of comminuted intraarticular fractures of the distal radius]. *Med Pregl*. 2004 ;57(9-10):473-9. PMID: 15675622
6. Varnas N. [Clinical results after surgeries of intraarticular distal radius fractures]. *Medicina (Kaunas)*. 2004;40(11):1069-73. PMID: 15547307
7. Athar SM, Ashwood N, Aerealis G, Bain GI. Is external fixation a better way than plaster to supplement K-wires in non-comminuted distal radius fractures? *Postgrad Med J*. 2018 ;94(1107):20-24. PMID: 28874502
8. Bialas A, Synder M, Dyhdalewicz A, Walenczak K. Analysis of Upper Limb Movement Range and Global Grip Strength After Surgical Treatment of AO Type C Distal Radius Fractures Using LCP Plates and K-wires. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2016 May 5;18(3):223-229. PMID: 28157078
9. Ikepeze TC, Smith HC, Lee DJ, Elfar JC. Distal Radius Fracture Outcomes and Rehabilitation. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2016;7(4):202-205. PMID: 27847680
10. Gartland JJ Jr, Werley WC. Evaluation of healed Colles' fractures. *J Bone Joint Surg* 1951; 33-A(4): 895-907. PMID: 14880544
11. Hanel DP. Treatment of intraartikler fractures. In Trumble TE (Ed) *Hand Surgery Update. Hand, Elbow and Shoulder* 3rd ed. American Society for Surgery of the Hand,



- Rosemont,2002; pp : 105-121.
12. Tarallo L, Mugnai R, Zambianchi F; Volar Plate Fixation for the treatment of Distal Radius Fractures : Analysis of Adverse Events. J Orthop Trauma,2013;740-745. PMID: 23515129
13. Fowler J, Ilyas A. Prospective Evaluation of Distal Radius Fractures Treated With Variable-Angle Volar Locking Plates. J Hand Surg Am. 2013;38(11):2198-203. PMID: 24206983
14. Unglaub F, Langer MF, Hohendorff B, Müller LP, Unglaub JM, Hahn P, Krimmer H, Spies CK. [Distal radius fracture of the adult : Diagnostics and therapy]. Orthopade. 2016 Nov 4. [Epub ahead of print] German. PMID: 27815606
15. Mignemi ME, Byram IR, Wolfe CC, Fan KH, Koehler EA, Block JJ, Jordanov MI, Watson JT, Weikert DR, Lee DH: Radiographic Outcomes of Volar Plating for Distal Radius Fractures. J Hand Surg Am. 2013;38(1):40-8. PMID: 23218558
16. Williksen JH, Frihagen F, Hellund JC, Kvernmo HD, Husby T. Volar Locking Plates Versus External Fixation and Adjuvant Pin Fixation In Unstable Distal Radius Fractures. A Randomised, Controlled Study. J Hand Surg Am. 2013;38(8):1469-76. PMID: 23890493
17. Bruyere A, Vernet P, Botero SS, Igeta Y, Hidalgo Diaz JJ, Livermeaux P. Conservative treatment of distal fractures after the age of 65: a review of literature. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2018 Feb 8. PMID: 29423866
18. Yin SQ, Huang YP, Li MZ, Pan JD, Ding WQ, Wang X. [Relationship between radiographic parameters and clinical outcomes of elderly patients with distal radius fractures]. Zhongguo Gu Shang. 2018;25;31(2):141-144. PMID: 29536684
19. Knirk JL, Jupiter JB. Intra-articular fractures of the distal end of the radius in young adults. J Bone Joint Surg 1986; 68-A(5): 647-59. PMID: 3722221
20. Cooney WP, Linscheid RL, Dobyns JH: Fractures and dislocation in wrist: Rockwood and Green's Fractures in adults. 3 th ed. Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW (Eds). JB Lippincott co. Newyork. Volume-I, Chapter 8. P:563-638.
21. Eren A, Sabancı Ü, Kayalı C, Mavi E. Distal radius kırıklarında aksiyel dinamik eksternal fiksasyon uygulamalarımız. Ege R (ed.) XV Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi'nde: 1997 Eylül 13-17; İstanbul, Türkiye. Ankara. Türk Hava Kurumu Basımevi. 1997, s.113-6.
22. Adams CR. Outline of Fractures. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1972;158-68.
23. Bacorn RW, Kurtzke JF. Colles' fracture; A study of two thousand cases from the Newyork State Workmen's Compensation Board. J Bone Joint Surg. 1953; 35-A: 643-58. PMID: 13069552
24. Sügün TS, Gürbüz Y, Ozaksar K, Toros T, Kayalar M, Bal E. Results of volar locking plating for unstable distal radius fractures. Acta Orthop Traumatol Turc 2012;46(1);22-25. PMID: 22441447
25. Jones KG. Colles' fracture. J Arkansas Med Soc 1976; 73: 244-247. PMID: 136438
26. Wakasugi T, Shirasaka R, Kawauchi T, Fujita K, Okawa A. Complications of Intramedullary Fixation for Distal Radius Fractures in Elderly Patients: A Retrospective Analysis Using McKay's Complication Checklist. J Hand Surg Asian Pac Vol. 2018;23(1):71-75. PMID: 29409407
27. Niu BB, Zhang Y, Wang D, Gao ZC, Yang WL, Yang PL, He XJ. [Meta analysis of clinical effects between intramedullary nail and volar plate internal fixation for distal radius fractures]. Zhongguo Gu Shang. 2017;25;30(6):525-531. PMID: 29424173
28. Hershman S, Immerman I, Bechtel C, Lekic N. The Effects of Pronator Quadratus Repair on Outcomes After Volar Plating of Distal Radius. J Orthop Trauma. 2013;27(3):130- 133. PMID: 22664580
29. Goorens CK, Van Royen K, Grijseels S, Provyn S, De Mey J, Scheerlinck T, Goubau JF. Ultrasonographic evaluation of the distance between the flexor pollicis longus tendon and volar prominence of the plate as a function of volar plate positioning and pronator quadratus repair - A cadaver study. Hand Surg Rehabil. 2018 Mar 19. PMID: 29567086
30. Nanno M, Koderu N, Tomori Y, Takai S. Ultrasonographic movement of the flexor pollicis longus tendon before and after removal of a volar plate for the distal radius fracture. J Orthop Surg (Hong Kong). 2018 Jan-Apr;26(1). PMID: 29486669
31. Gyuricza C, Carlson MG, Weiland AJ, Wolfe SW, Hotchkiss RN, Daluiski A. Removal of Locked Volar Plates After Distal Radius Fractures. J Hand Surg Am.2011;36(6):982-5. PMID: 21571444
32. Keizer J, Roukema G.R, Rhemrev S.J, Meylaerts S.A. Volar plating for displaced intra-articular fractures of the distal radius in an elderly population. Current Orthopaedic Practice. 2013;24(3):298-303. doi: 10.1097/BCO.0b013e31828df546
33. Kamano M, Honda Y, Kazuki K, Yasuda M. Palmar plating for dorsally displaced fractures of the distal radius. Clin Orthop.2002;397:403-8. PMID: 11953634
34. Fok MW, Klausmeyer MA, Fernandez DL, Orbay JL, Bergada AL. Volar Plate Fixation of Intra-Articular Distal Radius Fractures: A Retrospective Study. J Wrist Surg.2013;2(3):247-54. PMID: 24436824
35. Greybe D, Boland MR, Wu T, Mithraratne K. Examining the influence of distal radius orientation on distal radioulnar joint contact using a finite element model. Int J Numer Method Biomed Eng.2016 Nov;32(11). PMID: 26728190
36. Hevonkorpi TP, Launonen AP, Huttunen TT, Kannu P, Niemi S, Mattila VM. Incidence of distal radius fracture surgery in Finns aged 50 years or more between 1998 and 2016 - too many patients are yet operated on? BMC Musculoskelet Disord. 2018;2;19(1):70. PMID: 29499673

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**  
**Candan BB, Akalin Y, Cevik N, Ozturk A, Ozkan Y. Early and Mid-term efficacy of volar titanium locking plate applications in radial distal intraarticular fractures. Acta Med. Alanya 2019;3(1): 33-39. DOI:10.30565/medalanya.479342**

## Glu 298-Asp And T786-C Polymorphisms Of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene In Coronary Artery Disease Patients

Koroner Arter Hastalığında Endotelial Nitrik Oksit Sentaz Geninin  
Glu 298-Asp Ve T786-C Polimorfizmlerinin Araştırılması

Yucel Kacmaz<sup>1</sup>, Hanefi Yekta Gurlertop<sup>1</sup>, Ozge Turgay Yildirim<sup>2\*</sup>, Ercan Aksit<sup>3</sup>, Fatih Aydin<sup>2</sup>

1.Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Edirne, Turkey.

2.Eskişehir State Hospital, Department of Cardiology, Eskişehir, Turkey.

3.Canakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Çanakkale, Turkey.

### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to investigate the association of eNOS gene with Glu298-Asp and T-786C polymorphisms with Coronary artery disease (CAD) and to contribute to the elucidation of the genetic factors involved in the development of CAD.

**Patients and Methods:** A total of 200 patients were evaluated. Severe CAD was defined as  $\geq 50\%$  stenosis in at least one of major coronary arteries and these patients were taken into the CAD group (n=144). Patients without stenosis were included in the control group (n=66).

**Results:** After the evaluation of T-786C polymorphism, there was no significant difference between TT (p=0,660), TC (p=0,73) and CC (p=0,634) genotypes between CAD and control groups. There was no significant difference between the groups in both dominant (p=0,439) and recessive (p=0,622) model comparisons. When Glu 298-Asp polymorphism was examined, there was no statistically significant difference between GG (p=0,836), GT (p=0,581) and TT (p=0,767) genotypes when the groups were compared according to genotype distributions. The groups were statistically similar according to both dominant (p=0,697) and recessive (p=0,485) model comparisons.

**Conclusion:** There was no statistical correlation between T-786 C and Glu 298-Asp polymorphisms and CAD. Similar studies with larger study populations should be conducted to clarify the role of T-786 C and Glu 298-Asp polymorphisms.

Key words: Endothelial nitric oxide synthase, coronary artery disease, nitric oxide, T-786C polymorphism, Glu298-Asp polymorphism

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma ile eNOS geninin Glu298-Asp ve T-786C polimorfizmleri ile Koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişkisinin araştırılması ve KAH gelişmesinde rol oynayan genetik faktörlerin aydınlatılmasına katkıda bulunulması amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Çalışmada toplam 200 hasta değerlendirildi. Ciddi KAH, majör koroner arterlerin en az birinde  $\geq 50\%$  darlık olması olarak tanımlanmış ve bu hastalar KAH grubuna alındı (n=144). Stenozisi olmayan hastalar kontrol grubuna dahil edildi (n=66).

**Bulgular:** T-786C polimorfizminin değerlendirilmesi sonucunda, KAH ve kontrol grupları karşılaştırıldığında TT (p=0,660), TC (p=0,73) ve CC (p=0,634) genotipleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da dominant (p=0,439) ve resesif (p=0,622) model karşılaştırmasında anlamlı fark yoktur. Glu 298-Asp polimorfizmi incelendiğinde; gruplar genotip dağılımlarına göre karşılaştırıldığında, GG (p=0,836), GT (p=0,581) ve TT (p=0,767) genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar, hem dominant (p=0,697) hem de resesif (p=0,485) model karşılaştırmalarına göre istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur.

**Sonuç:** Çalışma sonucunda, T-786 C ve Glu 298-Asp polimorfizmleri ve KAH arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır. T-786 C ve Glu 298-Asp polimorfizmlerinin rolünü açıklığa kavuşturmak için daha büyük çalışma popülasyonları ile benzer çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endotelial nitrik oksit sentaz, koroner arter hastalığı, nitrik oksit, T-786C polimorfizmi, Glu298-Asp polimorfizmi

Received Date 11.10.2018 Accepted Date: 26.03.2019 Published date:23.04.2019

\*Corresponding Authors: Ozge Turgay Yildirim, Eskişehir State Hospital, Department of Cardiology, Eskişehir, Turkey.  
Phone: +905326876626 mail: ozgeturgay@gmail.com

ORCID:0000-0002-6731-4958

**C**oronary artery disease (CAD) is the leading cause of mortality and morbidity worldwide [1]. Coronary artery disease is caused by atherosclerotic and nonatherosclerotic causes, characterized by myocardial ischemia. Some risk factor of CAD can be modified by life-style changes like smoking, obesity and physical inactivity while lipid disorders, hypertension, diabetes mellitus and insulin resistance can be modified by both lifestyle changes and/or drugs. There are non-modifiable risk factors like age, gender and family history. Also lipoprotein a, homocysteine, c-reactive protein and fibrinogen are considered as new risk factors which plays important roles at beginning and progression of atherosclerosis [2-5]

Three different nitric oxide synthase (NOS) isoforms have been identified in mammalian cells: neuronal nitric oxide synthase (nNOS), inducible nitric oxide synthase (iNOS), and endothelial nitric oxide synthase (eNOS). Nitric oxide (NO) is the common product of NOS isoenzymes [6]. The main source of NO in circulation is the eNOS isoenzyme. The heart sends blood to blood vessels in each systole causing a mechanical effect on the surface of the endothelium of the blood vessels. This shear stress causes the synthesis of NO. As a result, NO is continuously produced from the endothelial cell [7, 8]. Small quantities of NO increases guanylate cyclase activity and physiological effects occur relative to the type of target cell. It is known that there is a continuous NO synthesis in the arterial system which provides a certain vessel tonus. The first event in endothelial dysfunction is the deterioration of endothelium-dependent vasodilatation via NO. Disorder in NO activity or production is suggested to be the main mechanism of endothelial dysfunction which triggers atherosclerosis [5, 9]. All of the factors that causes atherosclerotic plaque such as hypertension, dyslipidemia, smoking and diabetes mellitus are associated with abnormal endothelial functions and decrease in bioactive NO levels [10].

Variations have been identified in the intron, exon and promoter regions of the eNOS gene. T-786 C; is the point mutation caused by the exchange of the thymine (T) base at position 786 with the cytosine (C) base in the promoter region. Exon polymorphism of Glu298-Asp (G894T) occurs in exon 7 of the eNOS gene, resulting in displacement of

the guanine (G) base at position 894 with thymine (T) base. In this situation, instead of the glutamate (Glu) amino acid normally expressed in position 298 of the eNOS gene, the aspartate (Asp) amino acid is replaced. Studies have been carried out suggesting that Glu 298-Asp or T-786 C polymorphisms are associated with atherosclerosis, causing diseases such as cerebrovascular diseases, CAD, myocardial infarction (MI) and many other diseases like Alzheimer's disease, metabolic syndrome, migraine and hypertension [11-16].

In this study, we evaluated patients admitted to coronary angiography with initial diagnosis of CAD. We aimed to investigate the association of eNOS gene with Glu298-Asp (Rs1799983) and T-786C (Rs2070744) polymorphisms with CAD and to contribute to the elucidation of the genetic factors involved in the development of CAD.

## PATIENTS AND METHODS

### Study Population

Patients with initial diagnosis of CAD and acute coronary syndrome (ACS) patients who referred to invasive laboratory were enrolled for this study. A total of 200 volunteers were included and patients with a history of malignancy were excluded from the study.

Demographic parameters and clinical data were obtained from patient interviews and hospital medical records. Blood samples were taken from the peripheral vein after 8-12 hours of fasting period.

Total cholesterol higher than 200 mg/dl, LDL-C higher than 130 mg/dl, triglyceride higher than 150 mg/dL or patients under hyperlipidemia treatment were classified as hyperlipidemic patients. Patients with fasting blood sugar higher than 125 mg/dl or under anti-diabetic treatment are classified as diabetes mellitus patients. Hypertension diagnosis was defined as systolic blood pressures  $\geq 140$  mmHg, diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg in at least two separate measurements or any antihypertensive drug use history. Smoking status was defined as; currently smoking or quitting smoking within a period of less than 1 year. Family story was defined as history of CAD before 55 years of age in first-degree male relatives and <65 years in first-degree female relatives.

Severe CAD was defined as  $\geq 50\%$  stenosis in at least one of major coronary arteries. According to CAD severity, patients were classified; one-vessel disease was  $\geq 50\%$  stenosis in left anterior descending artery (LAD), circumflex artery (Cx) or right coronary artery (RCA); two-vessel disease was  $\geq 50\%$  stenosis in two of LAD, Cx or RCA and three-vessel disease was  $\geq 50\%$  stenosis in LAD, Cx and RCA or isolated  $\geq 50\%$  stenosis in LMCA. Patients with two and three-vessel disease were classified as multivessel disease. Patients with stenosis in at least one of the major coronary arteries were grouped in CAD group. The patients with no stenosis were included in the control group.

#### Genetic Analysis

Blood samples for DNA isolation were obtained from the sheaths placed for coronary angiography and put in sterile tubes containing EDTA. The samples were stored at  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . DNA was isolated from blood samples using DNA purification kit (Invitrogen, Germany).

The polymerase chain reaction (PCR) mixture for Glu298Asp (Rs17999983) was prepared in 200  $\mu\text{l}$  PCR vials using 1.5  $\mu\text{l}$  3 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.5  $\mu\text{l}$  1x PCR buffer, 0.6  $\mu\text{l}$  0.2mM dNTP, 0.3  $\mu\text{l}$  1 nM T174M primer F (5'- AAG GCA GGA GAC AGTGGA TGG A-3'), 0.3  $\mu\text{l}$  1 nM T174M primer R (5'- CCC AGT CAA TCC CTTTGG TGC TCA-3'), 0.15  $\mu\text{l}$  1.25 units of Taq DNA Polymerase 17.65  $\mu\text{l}$  and 3  $\mu\text{l}$  isolated DNA. A total of 35 cycles of PCR program was performed consisting of denaturation at  $94\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 min, annealing at  $58\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 min, and extension at  $72\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 min for a cycle. 1  $\mu\text{l}$  10x Fast Digest GreenBuffer 0.5  $\mu\text{l}$  1x Fast Digest restriction enzyme (MspI for G $\geq$ T (Glu298Asp)) 8  $\mu\text{l}$ , 5  $\mu\text{l}$  ( $\sim 0.2\text{ }\mu\text{g}$ ) PCR reaction product were used for G $\geq$ T (Glu298Asp) Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) (ThermoScientific, Lithuania). The mixture was allowed to incubate at  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 hour. At the end of the incubation period, the products were run on a 2% agarose gel prepared with EtBr and the bands formed under UV light were observed and the genotype was decided.

Allelic polymorphisms can be explained as, Glu/Glu (GG); restriction region not found in both alleles (normal), Asp/Asp (TT); presence of the restriction site in both alleles (mutant) and Glu/Asp (GT); restriction site only in one allele (heterozy-

gote).

The PCR mixture for T-786C (Rs2070744) was prepared in 200  $\mu\text{l}$  PCR vials using 1.5  $\mu\text{l}$  3 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.5  $\mu\text{l}$  1x PCR buffer, 0.6  $\mu\text{l}$  0.2mM dNTP, 0.3  $\mu\text{l}$  1 nM Primer F (5'- CACCTGCATTCTGGGA-ACTGTA 3'), 0.3  $\mu\text{l}$  1 nM Primer R (5'- GCCGCA-GTAGCAGAGAGACAC-3'), 0.15  $\mu\text{l}$  1.25 units of Taq DNA Polymerase 17.65  $\mu\text{l}$  and 3  $\mu\text{l}$  of isolated DNA. A total of 35 cycles of PCR program was performed consisting of full DNA denaturation at  $94\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 min, denaturation at  $94\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 min, annealing at  $56\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 min, and extension at  $72\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 min for a cycle. The products were run on a 2% agarose gel prepared with EtBr and the bands formed under UV light were observed and the genotype was decided. In products with PCR end result; for the homozygous normal CC genotype, a single band of 176 bp; for the homozygous mutant TT genotype, 250 bp of product were generated. Two PCR products of 176 and 250 bp were generated for the TC heterozygote genotype.

Ethical approval: Ethical approval was obtained from the local ethics committee.

Statistic Analysis: Statistical analysis was conducted using the SPSS version 20.0. Continuous variables, were expressed as arithmetic mean  $\pm$  standard deviation and categorical variables were expressed as a percentage. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk test were used as normality test. For binary comparison of continuous variables, Student t-test was used for those with normal distribution; non-parametric values were evaluated by Mann-Whitney U. Chi-square test was used to compare categorical variables. ANOVA model was used for comparisons across more than 2 groups with normal distribution and Kruskal-Wallis test was used for comparison of the groups with no normal distribution. Allele frequencies were calculated and assessed for Hardy-Weinberg equilibrium. The allele genetic model, the dominant model and the recessive model were established by calculating Odds ratio and 95% confidence intervals. Multivariate logistic regression analysis was used to determine independent risk factors for CAD.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 200 cases were included in the study.

For the control group, 39 female and 27 male volunteers were included and 90 male and 44 female volunteers were included in the CAD group. A total of 100 patients had critical vascular disease. 50% (n=50) of these patients had one-vessel disease, 27% (n=27) had two-vessel diseases, and 23% (n=23) had three-vessel diseases.

The mean age of the control group was  $52.9 \pm 9.8$  years and the mean age of the CAD group was  $56.7 \pm 8.2$  years. Demographic and laboratory data of the control and CAD group were shown in Table 1.

According to the Hardy-Weinberg principle, alleles, genotypes and frequencies of generations remain constant in the gene pool of the population if there are no factors affecting the gene frequency. In the Hardy-Weinberg equilibrium analysis for the polymorphisms assessed in our study, the H1 hypothesis (population not balanced) was accepted because p values were lower than 0.05. The distributions of T-786 C and Glu 298-Asp alleles in control and CAD groups were observed to be incompatible with the Hardy-Weinberg equilibrium (Table 2).

#### eNOS gene T-786 C polymorphism

In the control group CC genotype was observed in 30.3% (n = 20) of subjects, TC genotype in 37.9% (p=25) of subjects and TT genotype in 31.8% (n=21) of subjects. In the CAD group, CC genotype was found in 35.8% (p=48) of patients, TC genotype in 32.1% (p=43) of patients and TT genotype 32.1% (p= 43) of patients. When the groups were compared according to genotype distributions, there was no statistically significant difference between TT (p=0.660), TC (p=0.73) and CC (p=0.634) genotypes. There was no significant difference between those with CC+TC genotype and those with TT genotype in dominant model comparison (p=0.439). There was no significant difference between those with TT+TC genotype and those with CC genotype in the recessive model comparison (p=0.622). When examined in terms of allele frequencies, 49.2% (p=65) T allele, 50.8% (p=67) C allele were detected in the control group and 51.9% (p=139) T allele and 48.1% (p=129) C allele were detected in the CAD group. There was no statistical significance between groups in terms of allele frequency (p=0.622). The

relationship analysis between our groups for the T 786-C polymorphism was shown in Table 3.

No statistical correlation was found between T-786 C polymorphism and traditional atherosclerotic risk factors when we examined lipid profiles from demographic data and traditional atherosclerotic risk factors in the T-786 C polymorphism dominant model (Table 4).

Distribution of T-786 C polymorphism genotypes according to critical vessel disease incidences is shown in Table 5. There was no statistical significance in analysis between genotype distributions, dominant model and recessive model and critical vascular involvement (p=0.137, p=0.205, p=0.313, respectively)

#### eNOS gene Glu 298-Asp polymorphism

In the control group, GG genotype was observed in 48.5% (p=32), GT genotype in 15.1% (p=10) and TT genotype in 36.4% (p=24) of the subjects. In CAD group, GG genotype was observed in 53.7% (p=72), GT genotype in 12.7% (p=17) patients and TT genotype in 33.6% (p=45) patients. There was no significant difference between GG (p=0.836), TC (p=0.581) and CC (p=0.767) genotypes when the groups were compared according to genotype distributions. There was no significant difference between those who had GG+GT genotype and those who had TT genotype in comparison of dominant model (p=0.697). In the recessive model comparison, there was no statistically significant difference between those with TT+GT genotype and those with GG genotype (p=0.485). When examined in terms of allele frequencies, 56.1% (p=74) G allele, 43.9% (p=58) T allele were detected in the control group; In the CAD group, 60.1% (p=161) G allele and 39.9% (p=107) T allele were detected. There was no statistically significant difference in allele frequency between the groups (p=0.443) (Table 6).

The evaluation of the demographic data, laboratory data and the Glu 298-Asp polymorphism of the dominant model showed no statistical relationship between Glu 298-Asp polymorphism and traditional atherosclerotic risk factors (Table 7).

There was no statistical significance in analysis between genotype distributions, dominant model



Table 1. Demographic and laboratory data of the control and coronary artery disease group

	Control Group (n=66)	CAD Group (n=134)	p
Age, years	52.9±9.8	56.7±8.2	0.015
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.6±4.5	28.5±4.4	0.186
Waist circumference, cm	97.9±12	100.2±13.7	0.215
Total cholesterol, mg/dl	185.2±37.1	191.2±40.6	0.317
HDL-C, mg/dl	52.8±13.1	42.1±10.9	<0.001
LDL-C, mg/dl	117.5±33.5	124.7±40.6	0.181
Triglyceride, mg/dl	137.3±85.9	181±113.9	<0.001
Male, %	27 (40.9)	90 (67.2)	<0.001
DM, %	15 (22.7)	44 (32.8)	0.187
HT, %	29 (43.9)	70 (52.2)	0.294
Smoking, %	19 (28.8)	57 (42.5)	0.065
Family History of CAD, %	9 (13.6)	37 (37.6)	0.032

Abbreviations: BMI, body-mass index; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HT, hypertension; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

Table 2. Hardy-Weinberg equilibrium in study groups

	Genotypes	Observed value	Expected value	Chi square	p
<b>T-786 C</b>					
Control Group	CC	20	16	3.8	0.049
	TC	25	33		
	TT	21	17		
	CC	48	36		
CAD Group	TC	43	67	17.1	<0.001
	TT	43	31		
<b>Glu 298-Asp</b>					
Control Group	GG	32	20.7	31.6	<0.001
	GT	10	32.5		
	TT	24	12.7		
	GG	72	48.4		
CAD group	GT	17	64.3	72.4	<0.001
	TT	45	21.4		

Abbreviations: CAD, coronary artery disease;

Table 3. T-786 C genotype polymorphism relationship in control and coronary artery disease groups

T-786 C Genotype	Control Group n=66	CAD	Relative Risk (Odd's Ratio)	Confidence Interval (%95)	p
CC	20 (30.3%)	48(35.8%)	0.84	0.41-1.72	0.634
TC	25(37.9%)	43(32.1%)	1.17	0.56-2.4	0.673
TT	21(31.8%)	43(32.1%)	1(refer-ence)		0.660
<b>Dominant Model</b>					
CC+TC	45(68.2%)	91(67.9%)	0.98	0.52-1.85	0.969
TT	21(31.8%)	43(32.1%)	1(refer-ence)		
<b>Recessive Model</b>					
TC+TT	46(69.7%)	86(64.2%)	1.28	0.68-2.41	0.439
CC	20(30.3%)	48(35.8%)	1(refer-ence)		
<b>Allele frequency</b>					
C	65(49.2%)		1.11	0.73-1.68	0.622
T	67(50.8%)		1(refer-ence)		

Abbreviations: CAD, coronary artery disease;

Table 4. Comparison of demographic and laboratory data according to T-786C dominant model

	CC+TC n=136	TT n=64	p
Age, years	55.1 ± 8.3	56.2 ± 10	0.375
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.2 ± 4.3	28.1 ± 4.8	0.804
Waist circumference, cm	99.9 ± 13.7	98.5 ± 12.2	0.496
Total cholesterol, mg/dl	188.5 ± 42.7	190.8 ± 43.5	0.716
HDL-C, mg/dl	45.6 ± 12.8	45.7 ± 12.3	0.536
LDL-C, mg/dl	121 ± 38.4	125.1 ± 38.8	0.481
Triglyceride, mg/dl	169.4 ± 113	160.7 ± 94.5	0.861
Male, %	76 (55.9)	41 (64)	0,273
DM, %	39 (29)	20 (31.3)	0.710
HT, %	34 (32)	35 (55)	0.314
Smoking, %	51 (37.5)	25 (29.1)	0.832
Family History of CAD, %	33 (24.3)	13 (21.4)	0.536

Abbreviations: BMI, body-mass index; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HT, hypertension; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol

Table 5. Distribution of T-786C polymorphism genotypes according to critical vascular involvement

T-786 C	One-vessel disease n=50	Multivessel disease n=50	p
CC	20 (40%)	13 (26%)	0.137
TC	16 (32%)	17 (34%)	
TT	14 (28%)	20 (40%)	
<b>Dominant Model</b>			
CC+TC	36 (36%)	30 (30%)	0.205
TT	14 (14%)	20 (20%)	
<b>Recessive Model</b>			
TT+TC	24 (24%)	19 (19%)	0.313
CC	26 (26%)	31 (31%)	

and recessive model and critical vascular involvement ( $p=0.435$ ,  $p=0.391$ ,  $p=0.313$ , respectively) (Table 8).

We included 59 people with ACS in our study population. The genotype distribution of these persons is given in Table 9.

When we examined the relationship between ACS and polymorphisms, there was no statistically significant relationship between T-786 C polymorphism ( $p=0.620$ ) and Glu 298-Asp polymorphism ( $p=0.120$ ) and ACS (Table 10).

## DISCUSSION

In this study, we investigated the relationship between Glu 298-Asp and T-786 C polymorphisms of the eNOS gene and CAD. We aimed to investigate the disease-genetic relationship. In conclusion, there was no relationship between CAD and both T-786 C and Glu 298-Asp polymorphisms of eNOS gene.

Recently, a number of studies have been conducted to investigate whether the Glu 298-Asp or T-786 C polymorphisms of the eNOS gene are associated with CAD. In some studies, it has been shown that Glu 298-Asp polymorphism is a risk factor for the presence and prevalence of CAD [17, 18]. Also some studies suggest that there was no relationship between Glu 298-Asp polymorphism and CAD [19]. Data on whether eNOS polymorphisms are risk factors for CAD differ in studies conducted in different populations. In studies conducted in France, Ireland, Canada, India and Chile, there was no correlation between Glu 298-Asp polymorphism and CAD [20-23]. Casas et al. [24] conducted a meta-analysis evaluating 26 studies

and found that 298-Asp polymorphism and intron 4a/4b mutations were associated with increased risk for CAD. In our study, there was no relationship between CAD and Glu 298-Asp polymorphisms. Also the incidence of Asp/Asp genotype in the CAD group was found to be 33.6% which is higher than other studies. In the study group, mutant (24% Asp/Asp) and heterozygote (10% Glu/Asp) genotypes were found in a relatively high proportion compared to other populations. Even the frequency of Glu 298-Asp mutant gene and allele was higher, it is not related to CAD. Whether or not there is a defect in NO production in all patients with cardiac symptoms is still a matter of debate.

Tangurek et al.[18] investigated the relationship between T-786 C polymorphisms of eNOS gene and CAD and reported that T-786 C mutation could be evaluated as a risk factor for the presence and prevalence of CAD. Casas et al. [24] reported that there was no relationship between T-786C polymorphism and CAD. In our study, there was no statistical correlation between CAD and eNOS T-786 C polymorphisms. Fatini et al. [25] studied Glu 298-Asp, intron 4a4b and T-786C polymorphisms of the eNOS gene in 477 patients with ACS and a control group of 537 patients and found relationships between 4a4b and T-786C polymorphisms for ACS but Glu 298-Asp polymorphism did not show a significant relationship. In patients with ACS, the incidence of Glu/Glu genotype was 38.8%, the Glu/Asp genotype frequency was 44.6% and the Asp/Asp genotype frequency was 16.5%. In our study, there was no correlation between Glu 298-Asp and T-786 C polymorphism and ACS. These results were partially parallel to the results of Fatini et al. In our study,

Table 6. Glu 298-Asp genotype polymorphism relationship in control and coronary artery disease groups

Glu 298-Asp Genotype	Control Group n=66	CAD Group n=134	Relative Risk (Odd's Ratio)	Confidence Interval (%95)	p
GG	32 (48.5%)	72 (53.7%)	0.90	0.36-2.28	0.836
GT	10 (15.1%)	17 (12.7%)	1.2	0.62-2.29	0.581
TT	24 (36.4%)	45 (33.6%)	1(refer-ence)	-----	0.767
<b>Dominant Model</b>					
GG+GT	42 (63.6%)	89 (66.4%)	0.88	0.47-1.63	0.697
TT	24 (36.4%)	45 (33.6%)	1(refer-ence)		
<b>Recessive Model</b>					
TT+GT	34 (51.5%)	62 (46.3%)	0.81	0.44-1.46	0.485
GG	32(48.5%)	72 (53.7%)	1(refer-ence)		
<b>Allele frequency</b>					
G	74 (56.1%)	161 (60.1%)	1.17	0.77-1.79	0.443
T	58 (43.9%)	107 (39.9%)	1(refer-ence)		

Table 7. Comparison of demographic data according to Glu 298 Asp dominant model

	GG+GT, n=131	TT, n=69	P
Age, years	55.7±8.7	55±9.3	0.852
BMI, kg/m2	28.2±4.6	28.2±4.3	0.999
Waist circumference, cm	99.6±12.9	99.1±13.9	0.813
Total cholesterol, mg/dl	190.7±42.4	186.4±43.8	0.502
HDL-C, mg/dl	46±13.2	45±11.5	0.605
LDL-C, mg/dl	122.3±40.2	122.4±35.2	0.991
Triglyceride, mg/dl	165.9±115.1	167.9±91.5	0.396
Male, %	78(%60)	39(%56.6)	0.680
DM, %	42(%32.1)	17(%24.7)	0.274
HT, %	66(%50.4)	33(%47.9)	0.731
Smoking, %	53(%40.5)	23(%33.4)	0.324
Family History of CAD, %	31(%23.7)	15(%21.8)	0.758

Abbreviations: BMI, body-mass index; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HT, hypertension; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol

Table 8. Distribution of Glu 298-Asp polymorphism genotypes according to critical vascular involvement

Glu 298-Asp	One-vessel disease n=50	Multivessel disease n=50	p
GG	28 (56%)	29 (58%)	0.435
GT	5 (10%)	6 (12%)	
TT	17 (34%)	15 (30%)	
<b>Dominant Model</b>			
GG+GT	32 (32%)	36 (36%)	0.391
TT	18 (18%)	14 (24%)	
<b>Recessive Model</b>			
TT+GT	24 (24%)	19 (19%)	0.313
GG	26 (26%)	31 (31%)	

Abbreviations: CAD, coronary artery disease;

Table 4. Comparison of demographic and laboratory data according to T-786C dominant model

	CC		TC		TT	
	Control Group n=20	CAD Group n=48	Control	CAD Group n=43	Control Group n=21	CAD Group n=43
ACS	1(%1.7)	18(%30.5)	2(%3.4)		1(%1.7)	16(%27.1)
	GG		GT		TT	
<b>Genotype distribution of Glu 298-Asp according to acute coronary syndrome</b>						
	Control Group n=32	CAD Group n=72	Control Group n=10	CAD Group n=17	Control Group n=24	CAD Group n=45
ACS	3(%5.1)	33(%55.9)	0	4(%6.8)	1(%1.7)	18(%30.5)

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; CAD, coronary artery disease.

Table 10. Comparison of genotypes of polymorphism with acute coronary syndrome

T-786 C				
	CC n=68	TC n=68	TT n=64	p=0.620
ACS positive	19	23	17	
Glu 298-Asp				
	GG n=104	GT n=27	TT n=69	p=0.120
ACS positive	36	4	19	

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome

Glu/Glu (GG) genotype frequency was found to be 61%, Glu/Asp (GT) genotype frequency was 6.8% and Asp/Asp (TT) genotype frequency was 32.2% in patients with ACS. We found that the frequencies of GT and TT genotypes at lower percentages than the normal genotype GG so the Glu298-Asp variation was considered to have no relationship with CAD.

According to GENICA study [26], there was a statistically significant relationship with the T-786 C polymorphism and CAD patients with one, two and three-vessel disease. In our study, there were no statistical correlations when patients with critical vascular disease were classified as one and multivessel disease in the CAD group. The same study assessed the C allele with multivariate logistic regression together with other coronary risk factors, and found that patients with C allele had 3.6 times more risk of CAD. In our study, the CC genotype did not make a statistical difference even though allele frequency were high in the CAD group. There was no statistical difference, although there was still a large number of at least one C allele (CC+TC) in the CAD group. We evaluated the patients with epicardial critical vascular lesions in our statistical analysis. Carriers with at least one C allele (CC+TC) were evaluated according to one and multivessel disease and C allele frequency found to be higher in one-vessel patients and no statistically significant correlation was found. The lack of statistical association of vascular involvement with polymorphisms suggests that there is no link between the severity of CAD and these mutations.

According to Hardy-Weinberg analysis, it was assumed that the population was not balanced because the p values were 0.05 smaller. In our groups, it was observed that distributions of T-786 C and Glu 298-Asp alleles did not fit the Hardy-Weinberg distribution. The reason why Hardy-Weinberg analysis showed no statistical difference in our study population may be explained by the random selection of the spouses of the individuals and also migration to the community.

Major limitation of the study was small study population. Also this study is conducted in one health center so this study population only represents one region of the country.

As a conclusion: In this study, we investigated the relationship between Glu 298-Asp and T-786 C polymorphisms of the eNOS gene and CAD. There was no correlation between CAD, number of epicardial artery involvement, acute coronary syndrome and both eNOS T-786 C and eNOS Glu 298-Asp polymorphisms. Similar studies with larger study populations and more diverse ethnic groups should be conducted to clarify the role of T-786 C and Glu 298-Asp polymorphisms.

**Funding sources:** There is no any source of funding or financial interest in this study.

**Conflict of Interest:** The author have no conflicts of interest relevant for this article.

#### REFERENCES

- Dwivedi A, Al'Aref SJ, Lin FY, Min JK. Evaluation of Atherosclerotic Plaque in Non-invasive Coronary Imaging. *Korean Circ J*. 2018;48:124-133. PMID:29441745
- Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:917-38. PMID:19797781
- Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009:535-97.
- Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1985;110:1100-7. PMID:4061265
- Griffin BP. *Kardiyovasküler hastalıklar El Kitabı (Çeviri:Erol Ç). dördüncü basım. Erol Ç, E.Atalar. Ankara: Güneş tıp Kitapevleri; 2014:44-64,713-1039.*
- Mansur T. *Deri Biyolojisinde ve Tedavisinde Nitrik Oksit. T klin Dermatoloji*. 2002;12:143-8.
- Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM, et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993;268:17478-88. PMID:7688726
- Davies PF. Multiple signaling pathways in flow-mediated endothelial mechano transduction: PYK-ing the right location. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1755-7. PMID:12426200
- Marin J, Rodriguez-Martinez MA. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol Ther* 1997;75:111-34. PMID:9428001
- Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet*. 1994;343:1199-206. PMID: 7909873
- Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003;199:8-17. PMID:12474221
- Lembo G, De Luca N, Battagli C, Lovino G, Aretini A, Musicco M et al. A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is an independent risk factor for carotid atherosclerosis. *Stroke* 2001;32:735-40. PMID:11239195
- Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama M et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998;32:3-8. PMID:9674630
- Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, Shimasaki Y, Sumida H, Sugiyama S, et al. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum Genet* 1998;103:65-9. PMID:9737779
- Miranda JA, Belo VA, Souza-Costa DC, Lanna CM, Tanus-Santos JE. eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents. *Mol Cell Biochem*. 2013;372:155-60. PMID:22983816
- Klincheva M, Vilarova EA, Angjusheva T, Milev I, Idoski E, Mitrev Z. Endothelial Nitric Oxide Synthase T-786C Mutation, Prothrombin Gene Mutation (G-20210-A) and Protein S Deficiency Could Lead to Myocardial Infarction in a Very Young Male Adult. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4:142-5. PMID:27275349
- Berdeli A, Sekuri C, Sirri Cam F, Ercan E, Sagcan A, Tengiz I, et al. Association between the eNOS(Glu298Asp) and the RAS genes polymorphisms and premature coronary artery disease in a Turkish population. *Clin Chim Acta* 2005;351:87-94. PMID:15563875
- Tangürek B, Özer N, Sayar N, Terzi S, Yılmaz HY, Asiltürk R, et al. The relationship between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (T-786 C) and coronary artery disease in a Turkish population. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2005;33:467-72. PMID:20098040

19. Afrasyap L, Ozturk G. NO level and endothelial NO synthase gene polymorphism (Glu-298Asp) in the patients with coronary artery disease from the Turkish population. *Acta Biochim Biophys Sin* 2004;36:661-6. PMID:15483745
20. Poirier O, Mao C, Mallet C, Nicaud V, Herrmann SM, Evans A, et al. Polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene-no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study. *Eur J Clin Invest* 1999;29:284-90. PMID:10231340
21. Nassar BA, Bevin LD, Johnstone DE, O'Neil BJ, Bata IR, Kirkland SA, et al. Relationship of the Glu 298 Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase 47 gene and early-onset coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:586-9. PMID:11579346
22. Srivastava K, Biswas UK, Narang R, Varghese JJ, Das N. Prevalence of eNOS Glu 298-Asp polymorphism in healthy volunteers from region or Northern India. *Community Genet* 2005;8:180-3. PMID:16113535
23. Jaramillo PC, Mumoz MA, Lanaz MC, Lanaz ZF, Salazar LA. Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism in Chilean subjects with coronary artery disease and controls. *Clin Chem Acta* 2006;371:102-6. PMID:16616056
24. Casas JP, Bautista LE, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation* 2004;109:1359-65. PMID:15007011
25. Fatini C, Sofi F, Sticchi E, Gensini F, Gori AM, Fedi S, et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:516-21. PMID:14999203
26. Rossi GP, Cesari M, Zanchetta M, Colonna S, Maiolino G, Pedon L, et al. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:930-7. PMID:12651036

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Kacmaz Y, Gurlertop YH, Turgay Yildirim O, Aksit E, Aydin F. Glu 298-Asp and T786-C Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Coronary Artery Disease Patients. *Acta Med. Alanya* 2019;3(1): 40-48. DOI:10.30565/medalanya.469411



## Examining the relation between Concha Bullosa types and Septum Deviation and Maxillary Sinusitis: Analysis of 293 Paranasal Computed Tomography

Konka Büllöza tipleri ile septum deviasyonu ve maksiller sinüzit arasındaki ilişkinin araştırılması: 293 paranasal bilgisayarlı tomografinin analizi

Ceyhun Aksakal<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Tokat Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Polikliniği, Tokat, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** The purpose of the present study is to examine the relation between lamellar, bulbous and extensive-type Concha Bullous (CB) and Maxillary Sinusitis and Septum Deviation (SD), which are the 3 types of the Middle Concha Pneumatization.

**Patients and Method:** The Computed Tomography (CT) images of 293 patients (586 sides), who had paranasal CT examination with the suspicion of sinonasal pathology, and who applied to the Otorhinolaryngology Clinic of Tokat State Hospital between January 1, 2017 and July 1, 2017, were evaluated in this retrospective study. The relation between CB types, Maxillary Sinusitis and SD was examined with statistical methods.

**Results:** At least one CB was determined in a total of 120 paranasal CTs. While bilateral CB was determined in 74 patients (61.66%), unilateral CB was determined in 56 patients (38.33%). No statistically significant differences were detected between the patients who had lamellar type and those who did not have this, between the patients who had bulbous type and those who did not have this, between the patients who had extensive type and those who did not have this in terms of maxillary sinusitis presence ( $p>0,05$ ;  $p>0,05$ ;  $p>0,05$ , respectively). In patients with lamellar type CB, SD was detected less compared to other types at a significant level ( $p<0,05$ ). There were no statistically significant differences between the patients who had bulbous type and extensive-type in terms of SD presence ( $p>0,05$ ;  $p>0,05$ , respectively).

**Conclusion:** While no relations were detected between the frequency of maxillary sinusitis presence according to the CB types; SD was found to be more in the bulbous and extensive types than in lamellar type.

Keywords: Sinusitis; Choncha bullosa; Deviated nasal septum

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı orta konka pnömatizasyonunun 3 tipi olan lamellar, bülböz ve ekspansive tip konka büllöza (KB) ile maksiller sinüzit ve septum deviasyonu (SD) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada Tokat Devlet Hastanesinde 1 ocak 2017 ile 1 temmuz 2017 arasında başvurmuş ve sinonazal patoloji şüphesi ile Paranasal BT tetkiki yapılmış 293 (586 taraf) hastanın Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri değerlendirilmiştir. KB tipleri ile maksiller sinüzit ve SD arasındaki ilişki istatistiksel yöntemlerle araştırılmıştır.

**Bulgular:** Bilateral KB 74 (%61,66) hastada tespit edilirken unilateral KB 56 (%38,33) hastada tespit edilmiştir. Lamellar tipin bulunduğu hastalarla, bulunmadığı hastalar arasında, bülböz tipin bulunduğu hastalarla, bulunmadığı hastalar arasında, ekspansiv tipin bulunduğu hastalarla, bulunmadığı hastalar arasında maksiller sinüzit varlığı açısından istatistiksel fark bulunamamıştır (sırasıyla,  $p>0,05$ ;  $p>0,05$ ;  $p>0,05$ ). Lamellar tip KB'si bulunanlarda SD diğer tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bülböz tipin ve ekspansiv tipin bulunduğu hastalarla bulunmadığı hastalar arasında SD varlığı açısından istatistiksel fark yoktur (sırasıyla,  $p>0,05$ ;  $p>0,05$ ).

**Sonuç:** KB nin tiplerine göre maksiller sinüzit varlığının sıklığı arasında ilişki bulunmazken SD bülböz ve ekspansiv tipte lamellar tipe göre daha fazla bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sinüzit; Konka Büllöza; Nazal septum deviasyonu

Geliş Tarihi: 11.10.2018 Kabul Tarihi: 09.02.2019 Yayınlanma Tarihi:23.04.2019

\* Sorumlu Yazar: Ceyhun Aksakal Uzm. Dr. Tokat Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Polikliniği, Tokat, Türkiye  
Tel: 05415470353 mail:aksakalceyhun@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9770-1513

## Giriş

**K**onka büllöza (KB) orta konkanın (OK) havalanması sonucu ortaya çıkan oldukça sık rastlanan sinonazal bir varyasyondur. OK havalanmasının insidansı %13 ile %56 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [1]. OK koku duyusunda, alınan havanın nemlendirilmesinde ve havayolu regülasyonunda rol almaktadır [2]. KB'nin kronik sinüzitte etyolojik bir faktör olabileceği savunulmaktadır. KB nin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte oluşumu için ortaya en sık atılan hipotezler; travma, intrauterin veya perinatal ve/veya postnazal gelişimsel defektler ve maksiller kemiğin büyüme anormallikleridir [3]. Alt konka ve superior konkanın pnömatizasyonu ise OK pnömatizasyonuna göre oldukça nadir görülmektedir [4].

Pnömatizasyonun derecesine göre OK pnömatizasyonu üçe ayrılmaktadır: lamellar tip, OK nın lamellar kısmının pnömatizasyonu; bülböz tip, OK'nın bülböz kısmının pnömatizasyonu; ekstenziv tip, OK'nın lamellar ve bülböz kısmının her ikisinin pnömatizasyonudur [5]. OK'nın pnömatizasyonunun derecesi ile semptomlar arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir. Lamellar tipte sinüzit semptomlarının az görüldüğü, buna karşın ekstenziv tipte havayolunun daralması ve mukus drenajının bozulmasına bağlı olarak maksiller, frontal ve etmoid sinüzitin lamellar tipe göre daha fazla görüldüğü savunulmuştur [5].

Bu çalışmanın amacı KB'nin farklı tiplerinde bu patolojiye eşlik eden SD ve maksiller sinüzitin sıklığını araştırmaktır.

## Hastalar ve Yöntemler

Tokat Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine 1 ocak 2017 ile 1 temmuz 2017 tarihleri arasında başvuran ve sinonazal patoloji şüphesi ile paranazal BT çekilen 293 adet hastanın paranazal BT görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların BT görüntülerinde en az bir OK'da pnömatizasyon tespit edilen 120 KB li (Erkek:57, Kadın:63) hasta çalışmaya dahil edildi.

BT görüntüleri hasta prone pozisyonda iken alınmıştır ve çekimlerin tümünde Siemens Somatom Balance VA10D (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) cihazı kullanılmıştır. BT görün-

tülerinin analizinde koronal kesitler kullanılmıştır.

KB, tiplerine göre lamellar, bülböz ve ekstenziv olmak üzere üçe ayrılarak değerlendirilmiştir. Buna göre OK nın vertikal lamel kısmında pnömatizasyon varlığında lamellar tip KB, büllöz kısmında pnömatizasyon varlığında bülböz tip KB , lameller ve bülböz kısmında pnömatizasyon varsa ekstenziv tip KB olarak değerlendirilmiştir. KB tiplerine göre maksiller sinüzit varlığı ve SD varlığı oranları istatistiksel olarak incelenmiştir.

Paranasal BT de maksiller sinüste 4 mm veya daha fazla mukozal kalınlaşma maksiller sinüzit lehine değerlendirilmiştir [6]. BT görüntülerinden incelenen KB; lamellar, bülböz ve ekstenziv olmak üzere 3 tipe ayrılmıştır. Her bir KB tipinin sayısı, yüzdesi , KB tipine eşlik eden septum deviasyonu (var, yok) ve maksiller sinüzit varlığı (var, yok) incelenmiştir.

İstatistiksel analiz: KB tiplerinin maksiller sinüzit ve SD prevalansı üzerine etkisinin analizinde ki-kare testi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS software 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmada incelenen 293 paranazal BT den en az bir OK sında pnömatizasyon olan 120 hasta tespit edilmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması 36,20±15,55 (yaş aralığı:16-93) olarak bulunmuştur. KB prevalansı %40,95 olarak bulunmuştur. KB bulunan hastaların 74 (%61,66) ünde bilateral, 46( %38,33) sında unilateral KB tespit edilmiştir. Bilateral lamellar KB 44 (%36,67), bilateral bülböz KB 25 (%20,83), bilateral ekstenziv 4(%3,3) hastada tespit edilmiştir. KB nin üç tipi olan lamellar, bülböz ve ekstenziv tiplerinin örnek BT görüntüleri Resim 1, Resim 2 ve Resim 3 te verilmiştir. KB tiplerinin hastalardaki sayısal dağılımının grafiği Resim 4 de gösterilmiştir.

Bilateral lameller tipte maksiller sinüzit 17 (%38,63) hastada , bilateral bülböz tipte 11(%44) hastada görülürken bilateral ekstenziv tip KB bulunan 4 hastanın hiçbirinde maksiller sinüzit tespit edilmemiştir. Tüm KB tiplerindeki sinüzit görülme oranları Tablo 1 de verilmiştir.

Her bir KB tipinin en az bir kez görüldüğü durum-

lara göre karşılaştırma yapıldığında lamellar tip KB si bulunanlarda maksiller sinüzit varlığı %33,3, bulunmayanlarda %42,59 oranında tespit edilmiştir. Lamellar tipin varlığı ve yokluğu ile maksiller sinüzit varlığı arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bülböz tip bulunanlarda maksiller sinüzit varlığı %38, bulunmayanlarda %35,71 olarak tespit edilmiştir. Bülböz tipin varlığı ve yokluğu ile sinüzit varlığı arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ekstensiv tip bulunanlarda maksiller sinüzit varlığı %30,76, bulunmayanlarda %38,31 olarak tespit edilmiştir. Bülböz tipin varlığı ve yokluğu ile maksiller sinüzit varlığı arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).



Resim 1. Lamellar tip konka büllözünün bir hastadaki paranazal tomografi koronal kesit görüntüsü. (Turuncu yıldız: Lamellar orta konka)



Resim 2. Bülböz tip konka büllözünün bir hastadaki paranazal tomografi koronal kesit görüntüsü. (Kırmızı yıldız: Konka büllöza, Kırmızı oklar: Maksiller sinüs mukozasındaki kalınlaşma, A.K: Alt konka.)

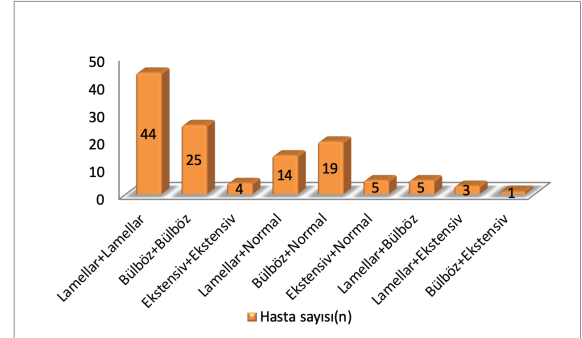
SD bilateral lamellar tip KB de 22 (%50) hastada, bilateral bülböz tipte 13 (%52), bilateral ekstensiv tipte 4 (%100) hastada görülmüştür. SD ikinci sıklıkta tek taraflı bülböz tip KB si olan 19 hastanın 15 (%78,94) inde görülmüştür. SD nin KB tiplerine göre dağılımı Tablo 1 de verilmiştir.

Her bir KB tipinin en az bir kez görüldüğü durum-

lara göre karşılaştırma yapıldığında lamellar tip KB si bulunanlarda SD %50 oranında, bulunmayanlarda %70,37 oranında tespit edilmiştir. Buna göre lamellar tip bulunanlarda SD, bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 3). Septum deviasyonunun diğer KB tiplerinin varlığı veya yokluğuna bağlı dağılımı Tablo 3 de verilmiştir.



Resim 3. Ekstensiv tip konka büllözünün bir hastadaki paranazal tomografi koronal kesit görüntüsü. (Sarı yıldız: Ekstensiv tip konka büllöza)



Resim 4. Konka Büllöza tiplerinin her bir hastadaki bilateral bulunma şeklinin sayısal dağılımı.

## Tartışma

Nazal konkalar gestasyonun sekizinci haftasından itibaren görülmeye başlar. Prekürsörü ise etmotürbinal ve maksillotürbinaldir. Etmotürbinalden unsinat proçes , OK ve üst konka gelişmektedir. OK etmoid kemiğin medial parçasının uzantısı olarak gelişir. OK' nın pnömatizasyonunu ifade eden KB ise sekiz yaşlarından itibaren gelişmeye başlar ve adolesan döneme kadar büyümeye devam eder [1]. KB prevalansı %7,7 ile %80 arasında değişmektedir [5,7,1]. Bu çalışmada KB prevalansı %40,95 olarak bulunmuştur. Çalışmalardaki bu farklılıkların KB tanımlamasındaki farklılıklardan, bölgesel farklılıklardan kaynaklanabileceği bildiril-

miştir [1]. OK'nın pnömatizasyon biçimi Bolger ve ark. tarafından lamellar, bülböz ve ekstensive olmak üzere üçe ayrılmıştır [5]. Lamellar tip OK'nın vertikal lamel kısmının pnömatizasyonunu ifade ederken, bülböz KB bülböz kısmının pnömatizasyonunu ve ekstensiv tip OK'nın bütün kısımlarının pnömatizasyonunu ifade eder [5]. Kalaiarasi ve ark. çalışmasında lamellar, bülböz ve ekstensive tip KB prevalansını sırasıyla %22,2, %28,3, %49,5 oranında bulmuştur. Bolger ve ark. [5] ekstensiv, lamellar ve bülböz tipi sırasıyla %15,7, %46,2, %31,2, Uygur ve ark. [14] %10,8, %55,3, %33,9, Ünlü ve ark. [15] %34,2, %45,23, %20,63 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda KB tiplerinin oranları Tablo 1 de gösterildiği gibi gerçekleşmiştir. Bilateral KB ise çalışmamızda %60,8 oranında bulunmuştur. Hatipoğlu ve ark.larının çalışmasında ise bilateral KB %70, 5 olarak bulunmuştur [16].

Tablo 1. Konka Büllöza tiplerinin her bir hastadaki her iki kavite için sayıları ve maksiller sinüzit ve septum deviasyonu ile ilişkisi.

Hastalar			Maksiller Sinüzit		Septum deviasyonu	
	n	%	n	%	n	%
Lamellar+Lamellar	44	36,67	17	38,63	22	50
Bülböz+Bülböz	25	20,83	11	44	13	52
Ekstensiv+Ekstensiv	4	3,33	0	0	4	100
Lamellar+Normal	14	11,67	5	35,71	7	50
Bülböz+Normal	19	15,83	8	42,10	15	78,94
Ekstensiv+Normal	5	4,17	3	60	3	60
Lamellar+Bülböz	5	4,17	0	0	3	60
Lamellar+Ekstensiv	3	2,50	0	0	1	33,33
Bülböz+Ekstensiv	1	0,83	1	100	1	100
Toplam	120	100	45	37,5	69	57,5

Tablo 2. Konka Büllöza tiplerinin her birinin varlığı ve yokluğuna bağlı maksiller sinüzitin varlığının değişiminin karşılaştırılması

	sayı	maksiller sinüzit	%	p değeri
<b>Lamellar</b>				
Pozitif	66	22	33,33	0,297
Negatif	54	23	42,59	
<b>Bülböz</b>				
Pozitif	50	19	38	0,797
Negatif	70	25	35,71	
<b>Extensive</b>				
Pozitif	13	4	30,76	0,595
Negatif	107	41	38,31	

Tablo 3. Konka Büllöza tiplerinin her birinin varlığı ve yokluğuna bağlı septum deviasyonu varlığının değişiminin karşılaştırılması

	sayı	septum dev	%	p değeri
<b>Lamellar</b>				
Pozitif	66	33	50	0,023
Negatif	54	38	70,37	
<b>Bülböz</b>				
Pozitif	50	34	68	0,096
Negatif	70	37	52,8	
<b>Extensive</b>				
Pozitif	13	9	69,23	0,434
Negatif	107	62	57,94	

KB'nin sinüzite neden olup olmayabileceği konusunda fikir birliği yoktur. Bazı otörler KB'nin unsinat proçese yaptığı baskı sonucu olarak orta meatus ve infundibulumu daralttığını ve bu durumun rekürren sinüzite zemin hazırladığını iddia etmişlerdir [5,8,9,10]. Karki ve ark. KB varlığında sinüzit oranını kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır [11]. Buna karşın Balıkcı ve ark.larının 296 paranazal BT'yi inceledikleri çalışmalarında KB ile sinüzit varlığı arasında ilişki bulmamışlardır [12]. Stallman ve ark.larında KB ile sinüzit arasında ilişki olmadığını savunmuştur [13]. Ünlü ve ark. ekstensiv tipi en fazla tespit edilen tip olarak bulmalarına rağmen sinüzit için bir risk faktörü olan osteomeatal hastalık ile arasında ilişki bulmamıştır [15]. Buna karşın ekstensiv tip ve bülböz tipte osteomeatal hastalığı lamellar tipe göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Maksiller sinüsten mukus drenajının en önemli yolu osteomeatal komplekstir. Unsinat proçes ve dolayısıyla osteomeatal kompleksi etkileyen anatomik varyasyonlar mukus drenajını bozarak maksiller sinüziti başlatan mekanizmalara zemin hazırlayabilir. Bizim çalışmamızın sonuçları KB tipleri ile maksiller sinüzit insidansı arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir. Frosini ve ark osteometal kompleksi özellikle temas yoluyla etkileyen SD, KB gibi durumlarda orta meatus ile maksiller sinüs arasındaki basınç farklılıklarının osteometal komplekste obstrüksiyona yol açtığını ileri sürmüştür(17). Bizim çalışmamızda ise radyolojik görüntüler incelendiğinde KB tiplerinin osteomeatal kompleksle direkt temas halinde olmadığı görülmektedir. Bu durum KB tipleri ile maksiller sinüzit insidansının ilişkisi olmaması durumunu açıklayabilir. .



Stammberger tarafından ortaya atılan 'e vacuo' teorisine göre SD olan nazal kavitenin karşı tarafındaki orta konkada hava türbülansının diğer tarafa göre fazla olmasına ve orta konkanın hava ile dolmasına bağlı olarak yıllar içinde KB ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda [18,19] bulunan KB ile septum deviasyonunun insidental olarak sıklıkla bulunması bu teoriyi destekleyen bir bulgu olmasına rağmen bazı otörler [14,15] septum deviasyonunun KB ye neden olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda dikkat çeken bir özellik olarak bilateral KB tiplerinde septum deviasyonu unilateral KB tiplerine göre daha az görülmüştür. Bilateral lamellar tipte SD %50 oranında görülürken, bilateral bülböz tipte SD %52 oranında görülmüştür. Buna karşın önemli bir özellik olarak unilateral bülböz tip KB de SD %78,2 oranında görülürken, unilateral lamellar tip KB de SD %50, unilateral ekstensiv tipte ise %60 oranında SD görülmüştür. Bu da özellikle tek taraflı bülböz tipte SD nin daha fazla görüldüğünü göstermektedir. Bununla birlikte çalışmamızda lamellar tip KB de SD görülme oranı, bülböz ve ekstensiv tipe göre daha az bulunmuştur. Ekstensiv tip ve bülböz tipin, lamellar tipe göre hacimsel olarak daha fazla yer kaplaması ve lamellar tipte KB' de SD nin daha az görülmesi durumu Stammbergerin e vacuo teorisini destekleyen bir durum olabilir.

## Sonuç

KB sık görülen bir paranazal varyasyondur. KB nin üç tipi olan lamellar, ekstensiv ve bülböz tipin kendi arasında maksiller sinüzit görülme sıklığı açısından fark yoktur. KB nin tiplerinin bilateral görüldüğü hastalar arasında da SD görülme açısından fark yoktur. Buna karşın 293 paranazal BT deki tüm KB tipleri değerlendirildiğinde lamellar tipte SD daha az görülmüştür.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Kalaiarasi R, Ramakrishnan V, Poyyamoli S. Anatomical Variations of the Middle Turbinate Concha Bullosa and its Relationship with Chronic Sinusitis: A Prospective Radiologic Study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018 ;22(3):297-302. PMID: 29983772
2. Lee HY, Kim CH, Kim JY, Kim JK, Song MY, Yang HJ, et al. Surgical anatomy of the middle turbinate. *Clin Anat* 2006;19 (6):493-6. PMID:16258979
3. Aktas D, Kalcioğlu MT, Kutlu R, Özturan O, Oncel S. The relationship between the concha bullosa, nasal septal deviation and sinusitis. *Rhinology* 2003; 41(2): 103-106.
4. Clerico DM. Pneumatized superior turbinate as a cause of referred migraine headache. *Laryngoscope* 1996;106(7):874-9. PMID: 8667986
5. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991;101(1):56-64. PMID: 1984551
6. Rak KM, Newell JD II, Yakes WF, Damiano MA, Luethke JM. Paranasal sinuses on MR images of the brain: significance of mucosal thickening. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156(02):381-4. PMID: 1898819
7. Hekmatnia A, Shirvani F, Mahmoodi F, Hashemi M. Association of anatomic variations with antrochoanal polyps in paranasal sinus computed tomography scan. *J Res Med Sci*. 2017; 27(1):22-3. PMID: 28400825
8. Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 1988;12(5):778-84. PMID: 3170840
9. Lloyd GAS. CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol* 1990; 104(6):477-81. PMID: 2376707
10. Lloyd GAS, Lund VJ, Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and functional endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. *J Laryngol Otol* 1991;105(3):181- 185. PMID: 2019802
11. Karki S , Pokharel M , Suwal S , Poudel R. Prevalence of Anatomical Variations of the Sinonasal Region and their Relationship with Chronic Rhinosinusitis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2016; 14(56):342-6. PMID: 29336423
12. Balıkcı HH, Gurdal MM, Celebi S, Ozbay I, Karakas M. Relationships among concha bullosa, nasal septal deviation, and sinusitis: Retrospective analysis of 296 cases.. *Ear Nose Throat J*. 2016;95(12):487-491. PMID: 27929597
13. Stallman JS, Lobo JN, Som PM. The incidence of concha bullosa and its relationship to nasal septal deviation and paranasal sinus disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(9):1613-1618. PMID: 15502150
14. Uygur K, Tüz M, Doğru H. The correlation between septal deviation and concha bullosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(1):33-36. PMID: 12869913
15. Ünlü HH, Akyar S, Çaylan R, Nalça Y. Concha bullosa. *J Otolaryngol* 1994; 23(1):23-27. PMID: 8170015
16. Hatipoğlu HG, Cetin MA, Yüksel E. Concha bullosa types: their relationship with sinusitis, ostiomeatal and frontal recess disease. *Diagn Interv Radiol*. 2005;11(3):145-9. PMID: 16206055
17. Frosini P, Picarella G, De Campora E. Antrochoanal polyp: analysis of 200 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009 ;29(1):21-6. PMID: 19609378
18. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 1990; 247(2):63-76. PMID: 2180446
19. Bhandary SK, Kamath P SD. Study of relationship of concha bullosa to nasal septal deviation and sinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;61(3):227-9. PMID: 23120641

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**  
Aksakal C. [Examining the relation between Concha Bullosa types and Septum Deviation and Maxillary Sinusitis: Analysis of 293 Paranasal Computed Tomography] *Acta Med. Alanya* 2019;3(1): 49-53. Turkish  
DOI:10.30565/medalanya.469534



## Prevalence of Chronic Kidney Disease and Hyperuricemia In Gout Arthritis Patients

### Gut Artritli Hastalarda Hiperürisemi ve Kronik Böbrek Hastalığının Prevalansı

Can Hüzmeli<sup>1\*</sup>, Meryem Timucin<sup>2</sup>, Murat Güllü<sup>3</sup>, Kazım Öztürk<sup>3</sup>, Eylem Yetimoğlu<sup>4</sup>, Ferhan Candan<sup>2</sup>

1.Kabramanmaraş Necip Fazıl City Hospital, Department of Nefrology, Kabramanmaraş, Turkey

2.Cumhuriyet University, faculty of Medicine, Department of Nefrology, Sivas, Turkey

3.Hatay State Hospital, Department of Internal Medicine, Hatay, Turkey

4.Kabramanmaraş Necip Fazıl City Hospital, Department of Romatology, Kabramanmaraş, Turkey

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to determine the prevalence of Chronic renal disease (CKD) in the patients known with gout arthritis.

**Method:** A total of 162 patients with gout arthritis diagnosed between 2014 and 2017 were included in the study. Our work is a retrospective study. Glomerular filtration rate was calculated by Modification of Renal Disease (MDRD) method.

**Results:** The mean age of the patients was found as 59,64 ± 14,54 (18-93). The majority of patients are male. Mean uric acid levels of the patients were found to be 9.07 mg / dL ± 1.75 (4-14.7). Among these individuals with gout arthritis, % 39,5 (64) had CKD stage 3-5, %46,9 (76) had hypertension, %18,5 (30) had diabetes mellitus, %14,2 (23) had coronary artery disease. 33.3% of the patients had CKD stage 2. Nephrolithiasis was detected in 22 of 85 ultrasound patients. The use of diuretics was detected in 36 of the patients. The consultation rate requested by the dietician was 41,4%.

**Conclusions:** Hyperuricemia and hypertension are high in CKD. Diuretics used in the treatment of hypertension and edema may trigger gout arthritis. Similar to other studies in our study, the prevalence of CKD in gout arthritis was found high.

Key word;Gout arthritis, uric acid, chronic kidney disease

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, gut artriti tanısı konan hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansını saptamaktır.

**Yöntem:** Bu çalışmaya 2014 ile 2017 tarihleri arasında gut artriti tanısı konan toplam 162 hasta alındı. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Glomeruler filtrasyon hızı Modification of Renal Disease (MDRD) yöntemiyle hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 59,64±14,54 (18-93) olarak bulundu. Hastaların çoğunluğu erkekti. Hastaların ortalama ürik asit seviyeleri 9,07mg/dl±1,75(4-14,7) olarak bulundu. Gut artritli bireylerin % 39,5'i (64) KBH evre 3-5, % 46,9'u (46) hipertansiyon, % 18,5 (30) diabetes mellitus, % 14,2'sinde (23) koroner arter hastalığı mevcuttu. Hastaların %33,3'ü CKD evre 2 olarak saptandı. Ultrasonu yapılmış 85 hastanın 22'sinde nefrolitiazis vardı. Hastaların 36'sında diüretik kullanımı tespit edildi. Diyetisyenden istenilen konsültasyon oranı %41,4 idi.

**Sonuçlar:** KBH'de hiperürisemi ve hipertansiyon sıklığı yüksektir. Hipertansiyon ve ödem tedavisinde kullanılan diüretikler gut hastalığını tetikleyebilir. Yaptığımız çalışmada diğer çalışmalara benzer şekilde, gut artritli hastalarda CKD prevalansı yüksek oranda saptandı.

Anahtar kelimeler; Gut artriti, ürik asit, kronik böbrek hastalığı

Received Date: 28.12.2018 Accepted Date: 26.03.2019 Published Date:24.04.2019

\* Corresponding Authors: Can huzmeli. Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital, Department of Nephrology, Kahramanmaraş, Turkey.Phone:+905067159443, mail: chuzmeli@hotmail.com

ORCID:0000-0002-5455-4886



## Introduction

**G**out arthritis is common in the population. The prevalence of gout arthritis varies according to the geographical region. In studies conducted, the prevalence of gout arthritis was 3.9% in United States, 2.4% in England, 6.8% in Australian and 0.51% in Japan [1-4]. Gout arthritis is the most common form of inflammatory arthropathy. Gout is a disease characterized by arthritis, hyperuricemia, recurrent attacks of arthritis, and accumulation of monosodium urate crystals (MSU) in the joint and soft tissues. Attacks of gout arthritis are usually present in the form of lower extremities mono and oligoarthritis, which rarely develops on the upper extremity and polyarticular. Gout arthritis is a chronic disorder of crystal accumulation. MSU can cause chronic arthritis, tophus, urolithiasis and renal disease, as well as recurrent acute arthritis and bursitis. Gout arthritis and tophus cause chronic disability and deterioration of health-related quality of life [5-7].

Chronic kidney disease (CKD) is common. The prevalence of CKD in the world is found as 8-13%. In our country, the prevalence of CKD was found to be 15.7% in Chronic Renal Disease In Turkey study. CKD was defined based on the presence of kidney damage (structural abnormalities or functional abnormalities other than decreased glomerular filtration rate) or glomerular filtration rate <60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> for ≥3 months [6-7]. Two-thirds of human uric acid excretion occurs through the kidneys, and the remaining one-third occurs through the gastrointestinal tract. It is associated with impaired kidney function and hyperuricemia. In addition, hyperuricemia has been associated with progression and development of CKD and hypertension in studies conducted [8].

## Methods

A total of 162 patients diagnosed with Gout arthritis were included in the study. The study was retrospectively conducted between April 2014 and July 2017. The study was conducted in Kahramanmaraş and Sivas. Patients were included for gout disease by scanning from the International Classification of Diseases code. Patients' ages, sex, glucose, serum creatinine, serum uric acid level, and additional diagnoses were recorded. Patients with asymptomatic hyperuricemia and

patients under the age of 18 were not included in the study. Biochemical values of the patients (blood urea nitrogen, creatinine, and uric acid), C-reactive protein, sedimentation and hemogram were studied. The additional diagnoses of the patients and the treatments they received were noted. Glomerular filtration rate was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Renal Disease (MDRD). Glomerular filtration rate is known as ≥90 ml / min is known as stage 1, stage 2 at 60-89 ml / min, stage 3 at 30-59 ml / min, stage 4 at 15-29 ml / min and stage 5 at <15 ml / min. Compliance with Ethical Standards Ethical approval: The Ethics Committee of Cumhuriyet University, Faculty of Medicine approved the present study.

Statistics: For statistical analysis, Windows 20.0 Statistical Package for Social Sciences (SPSS) will be used. Student t test (mean ± standard deviation) for normal distribution data, Mann Whitney U test (median (minimum-maximum) for non-normal distribution groups, square analysis for nominal data were used. Nonparametric correlation test was used for correlation between uric acid and other parameters. ≤0.05 p was considered statistically significant.

## Results

A total of 162 patients diagnosed with gout arthritis were included in the study. 135 of these patients were male and 27 were female. The average uric acid levels of the patients were found to be 9.07 ± 1.75 mg / dL (4-14.7). The demographic and laboratory findings of the patients were presented in table 1. There was a statistically significant relationship between uric acid level and age, creatinine, blood urea nitrogen and leucocyte counts (p <0,05).

Glomerular filtration rate was 69.15 ± 26.12 ml / min (11-130) with MDRD and 68.93 ± 26.50 ml / min (11-130) with CKD EPI. There was no significant difference between the two. When glomerular filtration rate was calculated by both CKD EPI and MDRD, CKD stage 3-5 was detected in 39.5% of the patients. When glomerular filtration rate was calculated by MDRD, 33,3% of patients were stage 2 CKD, 34% were stage 3 CKD, 4,9 % were stage 4 CKD, 0,6 % were stage 5 CKD. When glomerular filtration rate was calculated by CKD EPI,

34.6% of patients were stage 2 CKD, 35.8% were stage 3 CKD, 2.5% were stage 4 CKD, 1.2% were stage 5 CKD. There was a statistically significant correlation between uric acid increase and glomerular filtration rate ( $p < 0.05$ ). Uric acid level was 8.63 mg/dL in CKD stage 2 and 9.76 mg / dL in stage 3 patients. CKD stage 3 uric acid were statistically significantly higher.

Table 1 Demographic and laboratory values

		Average $\pm$ standard deviation
Age		59,64 $\pm$ 14,54 (18-93)
Gender	Male	135
	Female	27
glucose (mg/dl)		108,32 $\pm$ 30,11(62-275)
creatinine (mg/dl)		1,25 $\pm$ 0,55(0,5-5,2)
BUN (mg/dl)		21,78 $\pm$ 14,07(6-92)
Uric acid (mg/dl)		9,07 $\pm$ 1,75(4-14,7)
CRP (mg/L)		18,47 $\pm$ 24,66(3-143)
Sedimentation rate (min/hr)		21,96 $\pm$ 16,61(2-87)
Leukocyte		8,77 $\pm$ 2,34(4,5-16)
Haemoglobin		14,41 $\pm$ 1,54(10-20)

When the additional diseases of the patients were evaluated, there were cases of 26.5% isolated hypertension, 4,9% isolated diabetes mellitus (DM), 1,9% coronary artery disease (CAD), 9,3% hypertension and DM, 1% hypertension, DM, CAD, 1.2% DM and CAD. In our study, heart failure was not detected in patients with gout arthritis. Twenty-two of the 85 ultrasound patients had nephrolithiasis. Atrophy in a kidney was detected in 5.5% of these patients. 119 patients with complete urine analysis had proteinuria of 8.8% and hematuria of 6.0%. For the treatment of hypertension or CAD, the use of diuretics (8% furosemide and 15.4% thiazide use) was found in 22.2% of the patients. For gout arthritis treatment, 41.4% of dietician consultations were requested for gout arthritis diet, the use of colchicine was found as 92%, nonsteroidal anti-inflammatory drugs was found as 37.7%, and corticosteroids was found as 19.8%.

## Discussion

Normal serum uric acid level is known as 3-7mg / dl. Hyperuricemia serum uric acid level is defined as  $> 7$ mg / dl in males and  $> 6$ mg / dl in females. Continuous hyperuricemia increases the risk of gout arthritis. In a study conducted in Taiwan, a total of 223 individuals with hyperuricemia

were followed for 5 years. During this period, a new gout was found in 18.83% [11]. In a study conducted in France, uric acid level  $< 6$  mg/dl gout frequency was found to be 1.3%, while in the case of 6-7,9 mg / dl it was 3.2% and  $> 8$  mg / dl was 17.6% [12].

As renal function decreases, uric acid excretion decreases and as a result hyperuricemia develops. In the study conducted, the prevalence of gout arthritis was 2.9% in patients with normal renal function, while 24% was found in patients with glomerular filtration rate  $< 60$ ml /min. As a result, it was emphasized that the prevalence of hyperuricemia and gout arthritis increased as the renal impairment increased in this study. In addition, in the presence of severe renal impairment, the prevalence of gout arthritis was found to be 6 fold and the prevalence of hyperuricemia 20 fold [13]. In another study, the incidence of gout was detected 2-3% in non-CKD, 4% in CKD stage 1, 6-10% in CKD stage 2, 11-13% in CKD stage 3, approximately 30 % in CKD stage 4 [14]. A total of 493 (169 female, 324 male) dialysis patients were enrolled in the study, the incidence of gout arthritis more than 2 years before dialysis was 4.1% in women and 15.4% in men. The incidence of gout arthritis less than 2 years before dialysis was 0.6% in women and 7.7% in men. No cases were found in women with gout arthritis after dialysis for males, 3.4% for the first two years and 1.2% for the first two years [15].

In a study conducted, 20% of individuals with gout arthritis had CKD stage 3-5, 5% of non-gout subjects had CKD stage 3-5. It was found that 15% of patients with hyperuricemia had CKD stage 3-5 and 3% of patients with non-hyperuricemia had CKD stage 3-5 [16]. In another study, 39% CKD (eGRF  $< 90$  ml / min) was detected in patients with gout arthritis [17]. A recent study found that the risk of CKD in gout arthritis patients was associated with a 3-fold increase [18]. In our study, CKD stage 3-5 was found to be 39.5%. In addition, when glomerular filtration rate was assessed with CKD EPI, CKD stage 2 was found to be 34.6%, CKD stage 3 35.8%, CKD stage 4 2.5% and CKD stage 5 1.2%.

Co-morbidities are an important condition in patients with gout arthritis. Cardiovascular disease,

DM, hypertension, obesity and CKD are common in patients with gout arthritis. In the study conducted, hypertension frequency was found to be 67.9% in women with gout arthritis and 11.9% in women without gout arthritis, was found to be 54.4% in man with gout arthritis and 10.5% in man without gout arthritis, DM and insulin resistance frequency was found to be 28,1% in women with gout arthritis and 3.3% in women without gouty arthritis, was found to be 19.9% in man with gout arthritis and 4.61% in man without gout arthritis, the frequency of chronic heart failure was found to be 25,4% in women with gout arthritis and 1.21% in women without gouty arthritis, was found to be 14.9% in man with gout arthritis and 1.28% in man without gout arthritis. In another study, hypertension frequency was found to be 58.4% in individuals with gout arthritis and 33% in individuals without gout arthritis, DM frequency was found to be 18.6% in individuals with gout arthritis and 9,2% in individuals without gout arthritis, ischemic heart disease frequency was found to be 26.6% in individuals with gout arthritis and 13,5% in individuals without gout arthritis [19-21]. In our study, hypertension was frequently found in individuals with gouty arthritis.

Kidney stones in cases of gout arthritis is correlated with hyperuricemia, hyperuricosuria and low urinary pH. Lower urinary pH in gout arthritis can increase the frequency of both uric acid and other type stones. In studies conducted, the prevalence of nephrolithiasis in patients with gout arthritis ranged from 8.8% to 14% [22-23].

Gout arthritis treatment consists of lifestyle modification, diet and pharmacological treatment. Suggestions should be made about the lifestyle of everyone who gets caught in gout disease. Weight loss should be avoided in excess of meat and seafood, heavy meals, sugary drinks, alcohol (especially beer and alcoholic beverages). Regular exercise should be recommended. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), colchicine, prednisone, and interleukin-1 antagonist are recommended in gout treatment. Colchicine and steroid therapy may be used as an alternative because NSAID use in CKD is objectionable. Urate lowering therapy should be started, after the benefit of the treatment and the damage should be assessed with the patient if 2 or more attacks

per year, gout-associated tophus, CKD (CKD stage  $\geq 2$  for American College of Rheumatology and stage  $\geq 3$  for European League Against Rheumatism) and urolithiasis are present. Besides, in cases European League Against Rheumatism young patient (under 40 years), high serum uric acid levels ( $> 8\text{ mg / dl}$ , cardiovascular comorbidities (Hypertension, ischemic heart disease, heart failure) urate lowering therapy should be considered. Both American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism target uric acid levels are recommended to be  $<6\text{ mg / dl}$ ,  $<5\text{ mg / dl}$  in the presence of tophus [24-27]. The first recommended drug in urate lowering therapy is allopurinol. In patients contraindicated to allopurinol, febuxostat is recommended [28].

As a result, individuals with gout arthritis were found to have a high prevalence of CKD. There was a significant relationship between uric acid highness and CKD stage 3. It was found that the rate of glomerular filtration rate decreased significantly with increasing uric acid level. This suggests that the highness of uric acid may increase the CKD progression. It also causes progression of CKD in comorbidities associated with gout arthritis.

**Conflict of interests:** The authors declare that there is no conflict of interests

**Funding sources:** There is no source of funding or financial interest in this study.

#### REFERENCES

1. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Eligibility for and prescription of urate lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA*. 2014; 312: 2684-6. PMID: 25536262
2. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3136-41. PMID: 21800283
3. Kawasaki T, Shichikawa K. Epidemiology survey of gout using residents' health checks. *Gout Nucleic Acid Metabo*, 2006;30:66.
4. Pisaniello HL, Lester S, Gonzalez-Chia D et al. Gout prevalence and predictors of urate-lowering therapy use: results from a population-based study. *Research & Therapy* 2018;20:143. PMID: 29996922
5. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, Wu CC, Pan WH. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):316-21. PMID: 21862159
6. Chandratne P, Roddy E, Claron L et al. Health related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(11):2031-40. PMID: 23934311
7. Punzi L, Scanu A, Spinella P, Galozzi P, Oliviero F. One year in review 2018: gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):1-11. PMID: 30620275
8. Delanaye T, Glassock RJ, De Broe ME. Epidemiology of chronic kidney disease: think (at least) twice *Clinical Kidney Journal*. 2017;10(3): 370-4. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw154>
9. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease *Kidney International Supplements*. 2013;3: 91-111. doi:10.1038/kisup.2012.67

10. Johnson RJ. Why focus on uric acid? *Curr Med Res Opin.*2015;31(suppl 2):3-7. PMID: 26414730
11. Lin KC, Lin H Y & Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J. Rheumatol.* 2000;27:1501–5. PMID: 10852278
12. Zalokar J, Lellouch J, Claude JR. & Kuntz D. Serum uric acid in 23,923 men and gout in a subsample of 4,257 men in France. *J Chronic Dis.* 1972;25:305–12. PMID: 4639928
13. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10. *PLoS One.* 2012;7:e50046. PMID: 23209642
14. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber AC. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(6):551-61. PMID: 23312548
15. Ohno I, Ichida K, Okabe H, Hikita M, Uetake D, Kimura H, Saikawa H, Hosoya T. Frequency of gouty arthritis in patients with endstage renal disease in Japan. *Intern Med.* 2005;44(7):706-9. PMID: 16093591
16. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012;125:679-687e1. PMID: 22626509
17. Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsky V, Pandya BJ, Dabbous O, Krishnan E Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. *BMC Nephrol.* 2011;12:36. PMID: 21812963
18. Singh JA, Cleveland JD. Gout is associated with a higher risk of chronic renal disease in older adults: a retrospective cohort study of U. S. Medicare population. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):93. PMID: 30876398
19. Wändell P, Carlsson AC, Ljunggren G. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm. *Prev Med.* 2015;81:387-91. PMID: 26500085
20. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, & Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:90. PMID: 25889144
21. Robinson PC. Gout- An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas.* 2018;118:67-73. PMID: 30415758
22. Scales C, Smith A, Hanley J, Saigal C. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62:160–5.
23. Pascart T, Richette P. Current and future therapies for gout. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(12):1201-11. PMID: 28689430
24. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. PMID: 27457514
25. Nuki G, Doherty M, Richette P. Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(4):267-77. PMID: 28430170
26. Slot O. Gout in a rheumatology clinic: results of EULAR/ACR guidelines-compliant treatment. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(3): 194-7. PMID: 28891365
27. Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(2): 152-8. PMID: 30601228

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**  
Hüzmeli C, Timucin M, Güllü M, Öztürk K, Yetimoğlu E, Candan F. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Hyperuricemia In Gout Arthritis Patients. *Acta Medica Alanya* 2019;3(1):54-58. DOI:10.30565/medalanya.505058



## Clinical presentation and metabolic features of urinary stones in children: Single center experience

Çocuklarda üriner sistem taşı klinik görünümü ve metabolik özellikleri: Tek merkez deneyimi

Atilla Gemici<sup>1\*</sup>, Bahriye Atmış<sup>1</sup>, Raziye Ergün<sup>2</sup>

1.S.B. Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

2.S.B. Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Ürolojisi Kliniği, Erzurum, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to evaluate the demographic characteristics, metabolic etiology, and response to treatment of children who admitted to our hospital with an urinary stone disease (USD) in our study.

**Patients and Method:** The medical records of 259 patients who had been diagnosed with USD, between 01/04/2017-31/03/2018 were reviewed retrospectively.

**Results:** The most common presenting symptoms of the patients were USD detected by ultrasonography performed for other reasons (n: 100, 38.6%). 52 of the patients (20.1%) had pyuria and urine culture positivity. Hematuria was detected in 31 (11.2%) patients. Hypocitraturia (38/82) 46.3%, hypomagnesuria (22/116) 13.2%, hypercalciuria (28/225) 12.4%, hyperuricosuria (17/219) 7.7%, hyperoxaluria (4/76) 5.2% was found in cases. Serum vitamin D levels were high in 5.8% of cases (15/259). The most common localization of stone was lower kidney pole (38.2%). Medical treatment was given to 92 (35.5%) patients while extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) was performed in 34 (13.12%) patients and other surgical procedures were performed in 9 (3.74%) cases. Concurrent medical and surgical treatment was performed in 17 patients. The median follow-up period of 199 cases under followed-up was 3 months (1-12 months). In the last follow-up, 142 (71.35%) of the patients showed improvement, while 36 (18.05%) had no change in stone size, and 21 (10.6%) had an increase in stone size.

**Conclusion:** Currently, USD is not rare in children with increasing in diagnostic methods. We believe that the detection and treatment of metabolic causes, reduce the stone recurrence, the requirement for surgical procedures, and ESRD in affected children.

**Keywords:** Urinary stone disease, Urine analysis, Childhood, Clinical characteristics.

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda hastanemize üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) saptanarak başvuran çocukların demografik özellikleri, metabolik etyolojileri ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** 01/04/2017-31/03/2018 arası Çocuk Nefroloji-Üroloji kliniklerine başvuran ÜSTH tanısı konulmuş 259 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Olguların en fazla başvuru şikayeti, başka nedenlerle yapılan ultrasonografide saptanan ÜSTH (n:100, %38.6) idi. Olguların 52'sinde (%20.1) piyüri ve idrar kültüründe üreme vardı. Hematüri 31 (%11.2) olguda saptandı. Hipositratüri (38/82) %46.3, hipomagnezüri (22/116) %13.2, hiperkalsiüri (28/225) %12.4, hiperürükozüri (17/219) %7.7, hiperokzalüri (4/76) %5.2 olguda tespit edildi. Serum vitamin D düzeyi olguların (15/259) %5.8'inde yüksekti. Taş yerleşimi en sık böbrek alt polünde (%38.2) saptandı. Medikal tedavi verilen olgu 92 (%35.5), vücut dışı şok dalga litotripsi (ESWL) yapılan 34 olgu (%13.12), diğer cerrahi girişimlerin yapıldığı olgular ise 9 (%3.74) idi. 17 olguya eş zamanlı medikal ve cerrahi tedavi uygulandı. Takibe devam eden 199 olgunun ortanca takip süresi 3 ay (en kısa 1 ay en uzun 12 ay) idi. Son takiplerinde hastaların 142'sinde (%71.35) iyileşme görülürken, 36'sında (%18.05) taş boyutunda değişiklik saptanmadı, 21'inde (%10.6) ise taş boyutunda artış mevcuttu.

**Sonuç:** Günümüzde tanılacak yöntemlerin artması ile çocuklarda ÜSTH'nin nadir olmadığı görülmektedir. Metabolik nedenin saptanması ve tedavisi; taş tekrarı, cerrahi işlem gereksinimini ve etkilenmiş çocuklarda SDBY azalttığı kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Üriner sistem taşı, İdrar analizi, Çocukluk çağı, Klinik özellikler.

Geliş Tarihi: 02.01.2019 Kabul Tarihi: 31.03.2019 Yayınlanma Tarihi:23.04.2019

\*Sorumlu Yazar: Atilla Gemici, Uz. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, Erzurum, Türkiye Tel: 05305101123 mail: dratillagemici@hotmail.com  
ORCID:0000-0002-9563-6647

## GİRİŞ

Ülkemiz içinde bulunduğumuz Ortadoğu ile birlikte üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) için endemik kuşakta yer almaktadır. ÜSTH daha çok erişkin hastalığı olarak algılanır, son zamanlarda radyolojik görüntülemenin daha sık kullanılmasıyla asemptomatik çocuklarda bile giderek artan oranlarda tanı konulmaya başlanmıştır [1]. Ürolitiazis (UL) metabolik, anatomik ve endokrinolojik nedenlere bağlı olarak, üriner sistem içerisinde kristalize anormal birikimlerdir [2]. Yapılan çalışmalarda beslenme, genetik, sosyoekonomik, coğrafi koşullar, iklim değişikliğine bağlı olarak prevalansının gelişmiş ülkelerde %1-5, gelişmekte olan ülkelerde ise %5-15 arasında olduğu bildirilmektedir [3,4]. ÜSTH'nda rol oynayan etyolojik faktörlerin belirlenmesi, medikal tedavi ile taş boyutunu küçültmek, kendiliğinden düşmesini sağlamak, tekrarını önlemek ve gelişebilecek morbiditeyi azaltmak açısından önemlidir [5]. Türkiye'de çocuklarda kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) %4-8'inin nedeninin ÜSTH olduğu bildirilmiştir [6].

Bizim çalışmamızda amaç, kliniğimize başvuran olguların, takip edildikleri periyod içinde, taş oluşumuna eğilimi artıran faktörleri belirlemek, yaş gruplarına göre demografik özelliklerini, başvuru şikayetlerini, klinik, radyolojik bulgularını, almış oldukları tedaviye yanıtlarının karşılaştırılarak değerlendirilmesidir. Aynı zamanda olgularımız neredeyse tamamının gelmiş olduğu Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nde bu konuda kısıtlı çalışma bulunması nedeni ile elde etmiş olduğumuz verileri sunmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

01/04/2017-31/03/2018 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji ve Çocuk Üroloji kliniklerimize başvuran ÜSTH tanısı konulmuş 259 çocuk olgunun kayıtları retrospektif incelendi. Çalışma öncesi hastane etik kurulundan onay alındı. (Tarih ve sayı:16.04.2018-52) Olguların tanı anındaki yaşı ve cinsiyeti kaydedildi, ≤12 ay, 13-60 ay, 61-120 ay, >120 ay olarak gruplandı. Taş tespiti için ultrasonografi (US), radyopak taş açısından direkt üriner sistem grafisi, şüpheli taşlar için çekilen tomografisi varsa kayıt altına alındı. Taş ≤3 mm ise mikrolitiazis kabul edildi [7-8] ve taş boyutları >3-5 mm, >5-10mm, >10 mm olarak gruplandırıldı. Görüntülemeye taşı olan olgulardan gönderilen spot

idrар ve/veya 24 saatlik idrar örnekleri toplanarak ürik asit, kalsiyum, sitrat, oksalat, magnezyum, sistin, kreatinin değerleri metabolik tarama için gönderildi. Özellikle üriner enfeksiyonu olan hastaların tedavi edildikten sonra tekrar alınan idrar metabolik incelemeleri değerlendirmeye alındı. Her bir olgu için spot idrarında analiz edilen ürik asit, kalsiyum, sitrat, oksalat, magnezyum, sistin değerleri, yine eş zamanlı elde edilen kreatinin değerine orantılanarak (mg/mg) metabolik sonuçları saptandı. Yine 24 saatlik idrarda kalsiyum bakılan olguların sonucu kilosuna bölünerek (mg/kg/gün), 24 saatlik ürik asit, oksalat, sitrat, magnezyum, sistin değerleri ise 1.73 m<sup>2</sup>/gün'e orantılanarak metabolik sonuçları saptandı. Sonuçları Tablo 2'ye göre değerlendirildi [9]. Taşı elde edilmiş hastalara FTIR (Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy) yöntemi ile taş analizi yapılmıştır. Tüm hastalara sıvı alımının artırılması ve tuz kısıtlaması önerildi. Olgulara taş boyutuna ve alta yatan metabolik bozukluğa göre tedavi verilmişti. Olgular 1-3 ay ara ile yapılan ultrasonografi (US) ile takip edildi. Medikal tedavi için potasyum sitrat, sodyum sitrat-potasyum sitrat karışımı önerildi. Tedaviye rağmen taş boyutu artan veya üriner sistemde tıkanmaya yol açmış taşlar için hastalar cerrahiye yönlendirildi. Tekrarlayan US'lerde taş görünümünün kaybolması iyileşme olarak değerlendirildi. İstatistik için SSPS 20 programı kullanıldı, p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 259 olgunun tanı esnasındaki ortanca yaşları 9 ay (en küçük: 1 ay ve en büyük yaş: 210 ay-17 yaş 6 ay) idi. Erkek olgu 150(%57.9), kız 109(%42.1) Erkek/Kız oranı=1.37 idi (Tablo 1). Olguların en fazla başvuru şikayeti (100 olgu ile) aslında başka nedenlerle yapılan US'ler-de UL saptanması, toplama göre %38.6, ikinci en sık başvuru nedeni karın ağrısı/yan ağrısıydı ve 44 (%17) olguda vardı. Olgulardan ≤12 ay olan 160 olguda en çok başvuru şikayeti 76'sında (%47.5) başka hastalıklar veya rutin istenen batin US'lerinde tespit edilen UL iken, 2. başvuru şikayeti 23 (%14.4) olguda huzursuzluk idi. Olgulardan 13-60 ay arası 56 olguda 15'inde (%26.8) yan/karın ağrısı varken, yine 15'inde (%26.8) taş başka nedenle yapılan US'de tespit edilmişti. Olgulardan 61-120 ay arası 22 olgudan 8'inde (%36.4) başka nedenlerle çekilen US'de tespit edilmiş taş,

7'sinde (%31.8) karın/yan ağrısı mevcuttu. Olguların 21'i >120 ay üzerinde idi. Bu olguların 12'sinde (%57.1) karın/yan ağrısı başvuru şikayeti idi.

Tablo 1: Üriner Sistem Taş Hastalığı olan olguların demografik özellikleri

Olguların özellikleri	Sayı(n)	Oran(%)
Erkek/Kız	150/109	57.9/42.1
Ortanca tanı yaşı(ay)	9 ay	
Başvuru esnasında yaş dağılımları:		
≤12 ay	160	61.7
13-60 ay	56	21.8
61-120 ay	22	8.4
≥121 ay	21	8.1
Ailede taş öykü	79	30.5
İlk Başvuru sırasındaki şikayetleri:		
Tanı/tarama amaçlı USG (Ü.S.* Dışı Hastalıklarda)	100	38.6
Karın /Yan ağrısı/kusma vb GİS† semptomları	44	17
Taş ile takipli	33	12.7
Huzursuzluk	27	10.4
İdrar yolu enfeksiyonu ile takipli	20	7.7
Antenatal hidronefroz ile takipli	16	6.2
İdrarda ve bebek bezinde renk değişikliği	12	4.7
Makroskopik hematüri	7	2.7
Taş Boyutu		
3 mm	103	39.7
≥ 3-5 mm	83	32.1
≥ 5-10 mm	54	20.9
≥ 10 mm üstü	19	7.3
İdrar yolu enfeksiyonu		
≤ 60 ay (216 olguda)	44	17
>60 ay (43 olguda)	8	3
Taş lokalizasyonu		
Böbrek Alt pol	99	38.2
Orta pol	87	33.6
Çoklu yerleşim	39	15
Üst pol	16	6.1
Parenkim içi	5	2
Üreter Alt uç	7	2.7
Üst uç	2	0.8
Mesane	2	0.8
Üretra ağzı	2	0.8

Olguların 52'sinde (%20.1) idrarda piyüri ve kültüründe üreme vardı. Özellikle 60 ay altı tüm olguların 44'ünde (%20.37) idrar yolu enfeksiyonu (İYE) varken, 60 ay üstü tüm olguların 8'inde (%18.6) İYE vardı. Hematüri olguların 31'inde (%12) mev-

cutken, makroskopik hematüri 7'sinde (%2.7) mevcuttu. Hipositatüri (38/82) %46.3, hipomagnezüri (22/116) %13.2, hiperkalsiüri (28/225) %12.4, hiperürükozüri (17/219) %7.7, hiperokzalüri (4/76) %5.2 tespit edildi. Sistinüri tespit edilmedi, sistin taşı olduğu bilinen 2 olgu vardı. Ksantin taşı olan olgu ise taş düşürme neticesinde yapılan analizde tespit edilmiştir. 11 olguda birden fazla metabolik anomali mevcuttu.

Serum vitamin D düzeyi olguların (15/259) %5.8'inde normal sınırın üzerinde idi. Olgulardan <12 ay olan 160 olgunun 67'sinde (%41.87), 13-60 ay arası 56 olgunun 19'unda (%33.92), 61-120 ay arası 22 olgunun 9'unda (%40) ve >120 ay 21 olgunun 14'ünde (%66.6) metabolik neden saptandı. Tüm olguların 103'ünde (%39.7) mikrolitiazis mevcuttu. Taş yerleşimine bakıldığında olguların 87'sinde (%33.6) renal pelvis orta polde, 99'unda (%38.2) alt polde, üst polde 16'sında (%6.1), parenkim içinde 5'inde (%2), mesane içinde 2 (%0.8), üreter üst uç ve üreteropelvik bileşkede 2'sinde (%0.8), 7'sinde (2.7) üreter alt uç, 2'sinde (%0.8) üretra ağzında idi ve 39 olguda (%15) böbrek içi çoklu yerleşim vardı. Olguların 20'sinde (%7.7) radyopak taş mevcutken, 10'unda (%3.9) DMSA'da skar, 6'sında (%2.3) veziko-üreteral reflü (VUR) mevcuttu. Çocuklarda İdrarda Solüt Atılımlarının Normal Değerleri Tablo 2' de verilmiştir.

Olguların 79'unda (%30.5) ailede 1 ve 2. derece akrabalarda taş öyküsü mevcuttu. Özgeçmişlerinde 55 (%21.2) olguda en sık tekrarlayan İYE bulgusu vardı. Medikal tedavi verilen 92 olgu (%35.5) iken, vücut dışı şok dalga litotripsi (extracorporeal shock wave therapy-ESWL) ise 34 (%13.12) olguya verildi. Diğer cerrahi girişimleri gerektiren olgu sayısı ise 9 (%3.74) idi. Takibe gelen 199 olgudan en son takiplerinde 142'sinde (%71.4) iyileşme görülürken, 36'sında (%18) değişiklik saptanmadı, olguların ise 21'inde (%10.6) de taş boyutunda artış mevcuttu (Tablo 3). Takipli 199 olguda taş analizi yapılan 19 (%9.54) olgu vardı. Taş analizi yapılanların 6'sında (%31.59) whewel-lite, 1'inde (%5.26) weddelite, 1'inde (%5.26) karbonat apatit, 1'inde (%5.26) amonyum ürat/whewellite karışımı, 1'inde (%5.26) strüvit, 1'inde (%5.26) ksantin, 1'inde (%5.26) ürik asit, 6'sında (%31.59) karbonat apatit/whewellite karışımı, 1'inde (%5.26) amonyum ürat/strüvit karışımıydı. Takipli 199 olguda ayrıca 3 olgunun (%1,5) radyo-

lojik görünümü staghorn taşı tipiydi.

Tablo 2: Çocuklarda İdrarda Solüt Atılımlarının Normal Değerleri

Solut	Yaş	24 saatlik idrar	Spot idrar solut/kreatinin oranı	
			mol/mol	mg/mg
Kalsiyum				
	0-6 ay		<2	<0.8
	7-12 ay		<1.5	<0.6
	1-3 yaş		<1.5	<0.53
	3-5 yaş		<1.1	<0.39
	5-7 yaş		<0.8	<0.28
	>7 yaş		<0.6	<0.21
Okzalat	Tüm yaşlar	<0.5 mmol (45 mg) /1.73 m <sup>2</sup> /gün <26 mg/m <sup>2</sup> /gün <0.57 mg/kg/gün		
	0-6 ay		<0.32 - 0.36	<0.28 - 0.26
	7-24 ay		<0.13 - 0.17	<0.11 - 0.14
	2-5 yaş		<0.09 - 0.1	<0.08
	5-14 yaş		<0.07 - 0.08	<0.06 - 0.065
	>16 yaş		<0.04	<0.03
Sitrat	Tüm yaşlar	>2 mg/kg/gün		
	Kız	>1.6 mmol (310 mg)/1.73 m <sup>2</sup> /gün		
	Erkek	>1.9 mmol (365 mg)/1.73 m <sup>2</sup> /gün		
	0-5 yaş		>0.25	>0.42
	>5 yaş		>0.15	>0.25
Ürik asit	Tüm yaşlar	<486 mmol (815 mg)/1.73 m <sup>2</sup> /gün <10.57 mg/kg/gün		
	<1 yaş		<1.5	<2.2
	1-3 yaş		<1.3	<1.9
	3-5 yaş		<1	<1.5
	5-10 yaş		<0.6	<0.9
	>10 yaş		<0.4	<0.6
Mg	>2 yaş	>0.04 mmol (0.8 mg)/kg/gün	>0.63	>0.13
Sistin	<10 yaş	<55µmol (13 mg)/1.73 m <sup>2</sup> /gün		
	>10 yaş	<200 µmol (48 mg)/1.73 m <sup>2</sup> /gün		
	Erişkin	<250 µmol (60 mg)/1.73 m <sup>2</sup> /gün		
	<1 ay		<0.085	<0.18
	1-6 ay		<0.053	<0.11
	>6 ay		<0.018	<0.038
Ksantin	30-90 µg (20-60 µmol)/gün			
Na/K	Spot idrarda <2.5			

Tablo 3: Üriner sistem taş hastalığı olan ve takibe gelen 199 hastanın tedavi ve izlem sonuçları.

Tedavi sonuçları	Sayı(n)	Oran (%)
İyileşme	142	71.4
Mevcut bulguların devamı	36	18
Taş boyutunda artış	21	10.6
Taş boyutuna göre iyileşen olgular		
<3 mm	60	42.3
≥3-5 mm	42	29.5
≥5-10 mm	31	21.8
>10 mm	9	6.4
Spontan iyileşme	81 olgu	
3mm	44	43,5(toplam 101 mikrolitiazisli hasta takibe geldi)
≥ 3 mm üstü	37	37.7( bu grupta 98 olgu takipli)

## TARTIŞMA

Çocuklarda ÜSTH nonspesifik yakınmalarla belirti verir, tanı için şüphelenmek gereklidir. Erken tanı morbiditeyi azaltmada yardımcıdır. Retrospektif olarak yapmış olduğumuz bu çalışmamızda, başvuran 259 olgunun %38.6'sı (üriner sistem hastalığı düşünülmeden, diğer sistem hastalıkları ve rutin tarama için) ÜSTH düşünülmeden yapılan batin US'de tespit edilen UL'den dolayı tedavi ve takip için gelmiş hastalar olması en dikkat çekici bulgularında biriydi. Literatürde ÜSTH saptanan hastaların %15-40'ının başka nedenlerle tetkik edilirken rastlantısal tanı aldığını bildiren çalışmalar mevcuttur [10-12]. Melek ve ark.'da 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında 5 yaş altı olgularında %35,5'inde rastlantısal başka nedenlerle yapılan US'ler ile UL saptandığını bildirmişlerdir [12]. Özellikle küçük çocuklarda ÜSTH asemptomatik seyretmektedir [13]. Bizim çalışmamızda başvuru şikayetlerinde %17 ile karın/yan ağrısı 2. sırada, huzursuzluk ise %10.4 ile 3. sırada yer almaktaydı ve bu bulgular Melek ve ark.'nın çalışması ile uyumluydu [12]. Bu sonuçlar çocuklarda ÜSTH'nın sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğinin artması ile hastalık bulguları çıkmadan tanılandırılabilirdiğini göstermektedir.

Çalışmalarda ise literatürde ÜSTH'nın daha çok erkeklerde görüldüğü, fakat son zamanlarda kız ve erkek olgular arasındaki farkın azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur [1,9,14,15]. Melek ve

ark.'nın yaptıkları çalışmada erkek/kız oranının neredeyse eşit olduğunu göstermişlerdir [12]. Bizim çalışmamızda ise 2017 yılında Kara ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmadaki gibi literatüre uygun olarak erkek/kız:1.37 oranı ile erkek olgularda daha fazla olduğunu saptadık [16]. Olgularımızın tanı anındaki ortalama yaşı 9 aydı, literatüre ve ülkemizde son yıllarda yayınlanan çalışmalara bakıldığında tanı koyma yaşı oldukça erkendi. Kara ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ortalama yaş 46 ay iken, Melek ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ortalama 49.2 ay olarak bulmuşlardır [12,16]. Antalya'da yapılan Baysal ve ark. 2004 'te yayınladıkları 10 yıllık deneyimlerini aktardıkları çalışmalarındaki, son 5 yıllık dönemi için 2 yaş altındaki olgularda artan oranda ÜSTH tespit edildiğini bildirmişlerdi. Bu durumu kalsiyum ve D vitamini katkılı formül mamaların daha çok kullanılmasını, sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin artmasına bağlanmışlardı. Bu çalışmadan çıkan sonuç, bizim olgularımızın tanı yaşının düşük olmasını açıklamaktadır. Olgularımızın da rutin tarama, üriner sistem dışı hastalıklar ve yakın akrabalarda taş olması nedeni ile yapılan US'lerde taş tespit edilerek çocuk nefroloji kliniğimize yönlendirildiğini görmekteyiz. Bir nedende hekimlerin malpraktis endişesi ile giderek daha fazla tetkik istemeleri olabilir.

Bazı bildirilerde ÜSTH'nın adölesan grupta fazla görüldüğü bildirilmektedir. Kara ve ark.'nın çalışmasında olgularının %70.4'ünün beş yaş altı olduğunu, Demir ve ark.'nın infantil UL ile ilgili tek merkez deneyimini gösterdikleri çalışmaları ile Issler ve ark.'nın çalışması erken çocukluk çağında ÜSTH geliştiğini göstermektedir [8,16,17]. Bizim çalışmamızda  $\leq 12$  ay olan 160 (%61,77) olgu vardı, ülkemizdeki diğer çalışmalar ile uyumlu idi. Çalışmamızda ÜSTH'nın adölesan hastalığı olmadığını desteklemektedir. Olgularımızın 79'unda (%30.5) 1. ve 2. Derece akrabalarında taş öyküsü vardı, literatürde ailede taş öyküsü %11.8-55.4 arası değişen oranda olduğu bilgisi mevcut olup, çalışmamız literatür ile uyumlu idi. Çalışmamızda 2 olguda mesane taşı vardı, ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalar taşların üst üriner sistemde yerleştiğini bildirmektedir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak %95 oranında UL üst üriner sistemde bulunmakta idi [1,3,18-21]. Çetin ve ark.'nın Eskişehir'de yaptıkları 2006-2010 yılları arasını kapsayan retrospektif çalışmada mesane

taşı olan 4 vakayı bildirmişlerdi, 2015 yılında yayınlanan Melek ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada mesane taşı saptamadıklarını, bununda beslenmede aşırı tahıl tüketiminin azalarak, karbonhidrat, protein ve yağlardan daha dengeli, bilinçli tüketilmesine bağlamışlardır [12,20]. Fakat çalışmamızda mesane taşı olan 2 olgu olması ülkemizin özellikle kuzeydoğusunda beslenme konusunda halen bilincin, batı bölgelerine göre daha geride olduğu söylenebilir.

Literatürde çocuklarda ÜSTH'da metabolik nedenlerin saptanma oranının (%6.5-54) farklı olduğu bildirilmektedir [5]. Bizim çalışmamızda ise %43.3 oranında üriner metabolik anomali mevcuttu ve literatürle uyumluydu (Tablo 3). Olguların 38/82'inde kendi grubu içinde ise %46.3 ile hipositratri en sık görülen metabolik anomali idi, 2. sırada 28/225 olguda kendi grubu içinde %12.4 oran ile hiperkalsüriydi, 22/166 olguda ise kendi grubu içinde %13.2 ile hipomagnezüri 3. sırada gelmekteydi. Bazı yayınlarda üriner metabolik anomali %92.8 oranında olduğu sunulmuştur [22,23]. Kara ve ark. yaptıkları son çalışmada tüm hastalardan metabolik tarama testleri yapıldığını ve oranının %92.3 olduğunu, ayrıca en sık üriner metabolik anomalinin ise hiperürükozüri olduğunu sunmuşlardır [16]. Fakat literatür tarandığında üriner metabolik anomali taraması yapılan olgularında Spiwacow ve ark.'nın çalışmasında %87, Alpay ve ark. çalışmasında %87 metabolik anormallik tespit etmişlerdir [1,5,24]. Bizim çalışmamızda da her olguda metabolik testlerin tümü yapılamamıştı. Olgularımızda hipositratri sayısal ve orantısal olarak en fazla tespit edilen üriner metabolik anomali idi. Melek ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (ve ülkemizde daha önce yapılmış olan çalışmalarda ki gibi) hipositratri kendi grubu içinde %50 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir, çalışmamızdaki hipositratri oranı bu sonuca yakındır [12]. Kara ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da hipositratri 2. sırada en fazla görülen metabolik anomali idi [16]. Tüm hastalarda metabolik tarama testi yapılsaydı, daha fazla sayıda metabolik anomali tespit edeceğimiz kanaatindeyiz. Bu bulgu ÜSTH ile gelen çocuk olguların mutlaka metabolik değerlendirmeye tabi tutulması gerektiğini göstermektedir. Olgulardan  $\leq 12$  ay olanlarda üriner metabolik anomaliler arası ilişki bakıldığında, yaş küçüldükçe hiperkalsüri sıklığı artışının anlamlı olduğu çalışmamızda görülmektedir p:0.011 (<0.05). Bu bulgumuz



Demir ve ark.'nın infantil UL üzerine yapmış oldukları çalışmada en sık üriner metabolik nedenin hiperkalsiüri olduğunu bildirdikleri çalışma ile benzer görünmektedir [8]. Hiperokzalüri ise üriner oksalat bakılan olgularda %5.2 oranında görüldü. Ülkemizde daha önce Baysal ve ark. tarafından yapılan ve Melek ve ark.'nın yaptığı çalışmada hiperokzalüri görülme oranının % 50 gibi düzeylerde görülebildiği bildirilmişti, Fakat bizim çalışmamıza Demir ve ark.'nın infantil UL üzerine yapmış oldukları çalışmadaki %5,3 oranına oldukça yakındır [8,12,25]. Bunu olgularımızın %61.77 gibi büyük bir oranının 12 ay ve altında olması neden olabilir kanaatindeyiz. Hiperürükozüri ise üriner ürik asit atılımı bakılan olgularda % 7,7 oranında görüldü. Bu bulgumuzda Demir ve arkadaşlarının infantil UL çalışmasında ki %6.7 oranına yakın olduğunu, yine 12 ay olgumuzun daha fazla olmasına neden olabileceği düşüncesindeyiz [8]. Çalışmamızda ≤12 ay ve altı grubumuzda metabolik anomalinin (n:67/160, %41.87) diğer yaş gruplarına göre en fazla görüldüğü gruptu. Ailede taş öyküsü olanlarda metabolik neden 33/79 (%41.77) mevcut iken, ailede taş öyküsü olmayanlarda 81/180 (%45) olguda metabolik neden saptandı. Anlamlı farklılık olmadığı gibi her iki grupta birbirine yakın oranlarda saptandı. Bizim çalışmamızda Melek ve ark.'nın çalışmasındaki ailede taş öyküsü olan olgularda metabolik nedenin anlamlı olarak yüksek saptamış oldukları bulgular ile uyushmaktadır [12]. Fakat olgularımızın geldiği bölgede aşırı tuzlu gıda alımı, sıvı tüketiminin bölgesel iklimin soğuk olması nedeni ile az olması, daha fazla hayvansal ürün ve daha az sebze tüketimi gibi çevresel faktörlerin olduğunu unutmamak gerektiği gibi, bizde ailede taş öyküsü olan olgularda metabolik nedenlerin mutlaka taranması gerektiğini düşünüyoruz.

ÜSTH ile takip edilen olgularda ilaç öyküsünün sorgulanması gereklidir, kalsiyum ve D vitamini aşırı alımının metabolik nedenli taşların çekirdek yapısının oluşmasında ve büyümesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir [26]. D vitamini düzeyi bakılan olguların 15/259'unda (%5.8) normalin üzerinde tespit edildi ve 3'ünde hipervitaminozu vardı. Hipervitaminozu olan olguların 2'sinde hiperkalsiüri tespit edildi. Diğer olgularda hiperkalsiüri tespit edilmedi. Bu durum Demir ve ark.'nın infantil UL çalışmasındaki D vitamini yüksek hastalarında tamamına yakınında hiperkalsiüri tespit

ettikleri bulgularla uyumsuzdu [8]. Aslında hiperkalsiüri olmayışının, D vitamini alımı sonrası hiperkalsiürik dönemi geçirip taş oluştuktan sonra başvurmalarına bağlanabilir. Olgularımızın alınan anamnezlerinde ise 12 olgunun son 6-12 ay içinde 3 olgunun ise son 6 ay içinde D vitamini ampül oral yolla bir ya da daha fazla aldıkları öğrenildi.

Böbreklerdeki yapısal bozuklukların taş oluşumuna katkısı kristal oluşumunu artırarak etkili olduğu bilinmektedir. Olgularımızın (16/259) %6.2'sinde hidronefroz ve (6/259) %2.3'ünde veziko-üretal reflü vardı. Toplam olguların %8.5 gibi küçük bir kısmında idi. ÜSTH olan çocukların %10-19'unda altta yatan anatomik neden bildirilmiştir [27]. Ülkemizde eski tarihli çalışmalarda bu oran %30 olarak verilmişti. Bizim çalışmamız Alpay ve ark.'nın çalışmasındaki %8.9 oranına yakındır [1]. Bu durum artık antenatal ve postnatal dönemde yapılan incelemeler sayesinde yapısal bozuklukların daha erken tanılanması ve tedavi edilmesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde çocukların ve erişkinlerin en sık tespit edilen üriner sistem taşlarının kalsiyum taşları olduğu bildirilmektedir [5,28-30]. Olgularımızdan taş analizi çalışılan 14/19 (%73.7) olguda kalsiyum oksalat ve/veya diğer taşlar ile karışım halinde idi ve literatürle uyumluydu [1]. Üriner metabolik sonuçların, taş analizi sonuçları ile ilişki saptamadık, metabolik bozuklukların oluşacak taş türünü belirlemediğini ve daha öncede vurguladığımız gibi bölgemizdeki beslenme alışkanlıklarının dikkate alınması gerektiğinden düşünmekteyiz.

Üriner enfeksiyon etkenlerinin ve hücre artıklarından oluşan organik matriksin oluşturduğu zeminde enfeksiyon taşları oluşmaktadır [2]. Strüvit taşlarında mikroorganizmalar birincil nedenken, diğer taşlarda da üriner enfeksiyon altta yatan üriner metabolik bozukluğu tetikleyebilir [31]. Proteus en sık saptanan etken olup, bakteriler salgıladıkları üreaz , üreyi parçalayarak amonyum oluşumuna, strüvit ve kalsiyum fosfat taşlarına neden olur [2]. Çalışmamızda 3 olguda staghorn taşı vardı, fakat ESWL sonrası olgular takibe gelmedi, taş analizi yapılamadı. Bu olguların 3'ünde de geldiklerinde aktif İYE vardı. Taşı olan olgulardan sadece strüvit taşı olan bir olgu tekrarlayan İYE öyküsü veriyordu. Literatürdeki bazı çalışmalar ÜSTH ile İYE arasında güçlü ilişki olduğunu vurgulamakta-

dır. Tüm olgularımızın 52'sinde (%20.1) İYE vardı, 44 olgu 5 yaş altı başvuran gruptaydı, etkenlerin tamamına yakını üreaz salgılayan bakteri olmayan *Esherichia coli* olması da strüvit ve kalsiyum fosfat taşı olan olgumuzun az olabileceğini düşündürülebilir kanaatindeyiz. Özkutan ve ark.'nın Türk çocuklarında İYE'nunun ÜSTH da taş oluşumuna katkısının az olduğunu bildirmişlerdir, aynı şekilde Alpay ve ark.'nın çalışmasında İYE sıklığının %46 gibi yüksek oranda saptamalarına rağmen 18 taş analizi yapılan olgunun 2'sinde strüvit taşı saptamışlardır [1,21]. Tüm olgularımızda taş analizi yapılamadığı için enfeksiyon kaynaklı taş yorumunu yapmak doğru olmayacağı kanaatindeyiz.

Mikrolitiazis taş oluşumu için başlangıç olarak kabul edilir. Mikrolitiazisli olguların 1/3'ünde taşların büyüdüğü bildirilmiştir [32]. Çalışmamızda (60/101 takipli) %59,4 mikrolitiazisli olguda iyileşme görüldürken, (41/101) %40.6 olgu ise ilerleme yada tedaviye rağmen aynı boyutta sebat etme görüldü ve literatüre göre oranımız daha fazla idi. Spontan iyileşme 199 olgunun 81inde (%40.7) mevcut iken,  $\leq 3$  mm taş olan takipli 101 olgunun 44'ünde (%43.5) iken,  $>3$  mm üstü 98 olgunun 37'sinde (%37.7) saptandı. Bu iki grup takip süresi ile karşılaştırıldığında spontan düzelleme için anlamlı fark saptanmadı (p değeri:0.34). Demir ve ark.'nın infantil UL ( $\leq 1$ yaş 150 infantlık en fazla olgu grubu-bizim çalışmamızda da 160 infant vardı) üzerine yaptıkları çok sayıda olguyu içeren çalışmalarında infantlarda  $\leq 3$  mm altı taşlarda rezolüsyonun  $>3$  mm olanlara göre daha anlamlı olduğunu bulmuşlardı [8]. Çalışmalarında rezolüsyonun spontan remisyonu ifade etmediği görülmektedir.

Çalışmamızda tüm olguların üriner metabolik analizinin yapılmayışı, ailelerin sosyoekonomik ve diyet bilgileri ile ayrıntılı olarak değerlendirilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak, çocuklarda ÜSTH'lığına birçok faktör etki etmektedir. Altta yatan metabolik, enfektif, ilaç alımı gibi nedenler araştırılmalıdır. Yapılacak bu araştırma taşın böbrek parenkimindeki yapacağı hasarı engellemek ve uygun tedavi için gereklidir. Böylece taşa bağlı böbrek yetmezliği gelişmesi önlenir. Mikrolitiazisli olguların 1/3'ünün makrolitiazise dönüşerek böbrek parenkim hasarına yol açacağından takip edilmelidir. Bu çalışmamızda çocuklarda ÜSTH için ülkemizdeki

diğer bölgelerde yapılan çalışmalardan farklı bulgular tespit ettik. Ulusal düzeyde ÜSTH için çok merkezli çalışma yapılmasının, çocukluk çağı taş hastalığının yönetimi ve tedavisinde yol gösterici olacaktır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### KAYNAKLAR

- Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(11):2203-9. PMID: 1960319
- Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harman WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology* (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2004. p1091-1112.
- Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Hussain M, Zafar MN, et al. Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. *J Urol*. 2002;168:1522-5. PMID: 12352448
- Elder JS. Urinary lithiasis. In: Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed. Philadelphia: Saunders, 2000. p1655-8.
- Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1129-33. PMID: 18324422
- Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:549-52. PMID: 8580006
- Polito C, Ciocce F, La Manna A, Maiello R, Di Toro R. Renal calyceal microlithiasis: clinical presentation may precede sonographic evidence. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999;38(9):521-4. PMID: 10500884
- Demir F, Yavuz S, Kiyak A, Aydoğan G, Korkmaz O, Sarı F. Infantil Urolithiasis: A Single Center Experience. *İKSST Dergisi* 2014;6(3):137-41. DOI: 10.5222/iksst.2014.137
- Düşünsel R, Baştuğ F. *Çocuk Nefroloji El Kitabı, Klinik Pratik Yaklaşımlar* Editör: Düşünsel R. 2018. p.186
- Hoppe B, Leumann E, Milliner DS. Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In: DF Geary, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, 2008. p499-525.
- Sarıca K. Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment. *Urol Res*. 2006;34:96-101. PMID: 16432692
- Melek E, Gülleroğlu KŞ, Bayrakçı US. Clinical and Metabolic features of Kidney Stones in Children. *Türkiye Çocuk HastDerg/Turkish J Pediatr Dis/* 2016;1:40-5. DOI: 10.12956/tjpd.2015.168
- Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:403-13. PMID: 19104842
- Bak M, Ural R, Agin H, Serdaroglu E, Calkavur S. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009;41:453-60. PMID: 19184515
- Gürgöze MK, Sarı MY. Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:933-7. PMID: 21340610
- Kara A, Gurgoze MK, Gozutok AU. Metabolic evaluation of children with urolithiasis. *Firat Med J* 2018;23(3):142-5.
- Issler N, Dufek S, Kleita R, Bockenbauer D, Smeulders N, Hoff W. Epidemiology of paediatric renal Stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. *BMC Nephrol* 2017;18:136. PMID: 28420322
- Van Dervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol* 2007;177: 2300-5. PMID: 17509344
- Öner A, Demircin G, Ipekcioglu H, Bulbul M, Ecin N. Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. *EurUrol* 1997;31:453-8. PMID: 9187907
- Çetin N, Yıldız B, Kural N, Durmuş Aydoğdu S. Çocuklarda böbrek taşları: Eskişehir'den bir merkezden bulguları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013;56:8-11.
- Ozokutan BH, Küçükaydın M, Gündüz Z, Kabaklıoğlu M, Okur H, Turan C. Urolithiasis in childhood. *Pediatr SurgInt* 2000;16:60-3. PMID: 10663838
- Sepahi MA, Heidari A, Shajari A. Clinical manifestations and etiology of renal stones in children less than 14 years age. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:181-4. PMID: 20061721

23. Naseri M, Varasteh AR, Alamdaran SA. Metabolic factors associated with urinary calculi in children. *Iran J KidneyDis* 2010;4:32-38. PMID: 20081302
24. Schaeffer AJ, Feng Z, Trock BJ, Mathews RI, Neu AM, Gearhart JP, et al. Medical comorbidities associated with pediatric kidney Stone disease. *Urology* 2011;77:195-9. PMID: 20970831
25. Baysal YE, Koyun M, Akman S, Güven AG, Güntekin E. Çocuklarda ürolitiazis: Antalya yöresinde 10 yıllık deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:254-9.
26. Daudon M, Jungers P. Drug induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004;64:245-75. PMID: 14871169
27. Sternberg K, Greenfield SP, Williot P, Wan J. Pediatric Stone disease: an evolving experience. *J Urol* 2005;174:1711-4. PMID: 16148688
28. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, et al. Epidemiology of paediatric renal Stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003;88(11):962-5. PMID: 14612355
29. Elmacı AM, Ece A, Akin F. Pediatric urolithiasis: Metabolic risk factors and follow-up results in a Turkish region with endemic Stone disease. *Urolithiasis* 2014;42(5):421-6. PMID: 25022263
30. Stableton FB. Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:1001-15. PMID: 12474642
31. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D, et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *IntUrolNephrol* 2008;40:3-9. PMID: 17611811
32. La Manna A, Polito C, Cioce F, Maria G, Capacchione A, Rocco CE, et al. Calyceal microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:214-7. PMID: 9630040

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Gemici A, Atmış B, Ergün R. [Clinical presentation and metabolic features of urinary stones in children: Single center experience] *Acta Med. Alanya* 2019;3(1): 59-66. Turkish  
DOI:10.30565/medalanya.506673

## Loose Seton Technique as a Conventional Procedure for the Treatment of Anal Fistula and Long-Term Results

### Anal Fistülün Tedavisinde Konvansiyonel Bir Prosedür Olarak Gevşek Seton Tekniği ve Uzun Dönem Sonuçları

Hasan Calis<sup>1\*</sup>

1.Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Alanya, Turkey.

#### ABSTRACT

**Aim:** The seton technique has long been used with success for the treatment of anal fistulas. This technique is recommended in the literature as a method which decreases anal incontinence in fistula surgery. This study aims to retrospectively analyze the long-term outcomes of anal patients on whom we performed loose seton technique for fistula surgery.

**Patients and Methods:** The information of 50 patients with the diagnosis of anorectal fistula on whom loose seton technique was performed at our clinic between November 2014 and June 2016 were retrospectively reviewed by using the individual follow-up forms of each patient.

**Results:** Fifty patients were included in the study. The mean follow-up time was 21 months. The etiology was crypto glandular abscess in 20 patients, Crohn's disease in 2 patients and idiopathic in 28 patients. In 23 patients without spontaneous resolution of fistula and incomplete division of internal sphincter muscle fibers underwent controlled fistulotomy. Spontaneous resolution of fistula tract had occurred in the remaining 27 patients. In all patients included in the study, complete healing was achieved and no recurrence, no total incontinence occurred during the 21-month mean follow-up period.

**Conclusion:** New treatment modalities have emerged for anal fistulas in recent years. Many studies were performed comparing these modalities to the conventional methods and none of these studies showed superiority over the conventional methods. The loose seton procedure is a well-tolerated modality for the treatment of anal fistula with low recurrence and incontinence rates during a long follow-up period of 21 months.

Key Words: Anal fistula, loose seton, incontinence, surgery technique

#### ÖZ

**Amaç:** Seton tekniği anal fistüllerin tedavisinde uzun süredir başarı ile kullanılmaktadır. Bu teknik literatürde fistül cerrahisinde anal inkontinansı azaltan bir yöntem olarak önerilmektedir. Bu çalışma, fistül cerrahisi için gevşek seton tekniği uygulanan hastaların uzun dönem sonuçlarını retrospektif olarak analiz etmeyi amaçlamaktadır.

**Yöntemler:** Kasım 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında gevşek seton tekniği uygulanan anorektal fistül tanılı 50 hastanın bilgileri bireysel takip formları kullanılarak retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 50 hasta dahil edildi. Ortalama takip süresi 21 aydı. Etiyolojide 20 hastada kriptoglandüler apse, 2 hastada Crohn hastalığı bulunurken 28 hastada da idiyopatiktir. Fistül traktının spontan kaybolmadığı ve internal sfinkter kas liflerinin tamamen kesilmediği 23 hastada kontrollü fistülotomi yapıldı. Diğer 27 hastada fistül traktının spontan rezolüsyonu gerçekleşmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tam iyileşme sağlanırken ortalama 21 aylık takip süresinde rekürrens gelişmedi.

**Sonuç:** Son yıllarda anal fistül için yeni tedavi yöntemleri ortaya çıkmıştır. Bu modaliteleri geleneksel yöntemlerle karşılaştıran birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmaların hiçbirini konvansiyonel yöntemlere üstünlük gösterememiştir. Gevşek seton prosedürü 21 aylık uzun bir takip süresince düşük nüks ve inkontinans oranları ile anal fistül tedavisi için iyi tolere edilebilen bir tedavi modalitesidir.

Anahtar Kelimeler: Anal fistül, gevşek seton, inkontinans, cerrahi teknik

Received Date: 24.11.2018 Accepted Date: 20.03.2019 Published Date:23.04.2019

\* Corresponding Authors: Hasan Calis, Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Alanya, Turkey. Phone:+905055361380 mail: drhasancalis@hotmail.com

ORCID:0000-0003-4182-798X



**A**norectal fistulas have been one of the common surgical problems since the ancient times. The aim of fistula surgery is to close the fistula tract without impairing anal continence. Various treatment modalities were developed to maintain anal continence following fistula surgery. The seton technique is one of them and it has long been used with success for the treatment of anal fistulas. The seton technique involves placement of a foreign body into the fistula tract. While it has been used since ancient Egypt, its first detailed application was described by Hippocrates as the placement of horse hair into the tract[1,2].

Theoretically, the seton technique is an alternative to one-stage fistulotomy and it provides a slower division of the anal sphincter with better preservation of the sphincter functions. Therefore, this technique is recommended in the literature as a method which decreases anal incontinence in fistula surgery[3].

This study aims to retrospectively analyze the outcomes of anal fistula patients on whom one surgeon performed loose seton technique for fistula surgery.

## PATIENTS AND METHOD

The age, gender, the nature and type of fistula, the treatment method and St Mark's incontinence score values for the assessment of incontinence of 50 patients with the diagnosis of anorectal fistula on whom loose seton technique was performed by one surgeon at Ahi Evran University Training and Research Hospital General Surgery Clinic, between November 2014 and June 2016 were retrospectively reviewed by using the individual follow-up forms of each patient.

Preoperative Pelvic Magnetic Resonance Imaging (MRI) and rectosigmoidoscopy were performed in all patients. All surgical procedures were performed in lithotomy or supine position under regional anesthesia.

During the procedure, fistula tracts were identified with probes in all patients following anorectal examination. In patients in whom the internal opening could not be identified, the fistula tract was identified by injecting diluted hydrogen peroxide into the external opening. Then, the loose seton tech-

nique was performed by using 0-heavy silk.

The St. Mark's incontinence scores were used to assess fecal incontinence and these results were retrospectively reviewed by using the individual follow-up forms of each patient. This scoring system has 7 questions assessing continence impairment from 0 to 24. Zero means full continence while 24 points show full incontinence. This evaluation was done at postoperative Month 3 in an outpatient clinic setting by a general surgery resident who had no knowledge of the treatment modalities performed in each patient.

**Ethical approval:** This study was approved by Ahi Evran University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee.

**Statistic Analysis:** Data including demographics, medical history, diagnosis and treatment method as well as the type, localization and recurrence of fistula of the patients were recorded and IBM SPSS Statics 20 was used to analyze the descriptive statistics.

## RESULTS

Fifty patients (31 males, 19 females) were included in the study and the mean age was  $38.6 \pm 14$  years. The mean follow-up time was 21 months (range:12-26 months). The etiology was cryptoglandular abscess in 20 patients, Crohn's disease in 2 patients and idiopathic in 28 patients. Two patients had a history of fistula surgery, 3 had a history of hemorrhoidectomy and 1 patient had a history of lateral internal sphincterotomy. The demographic datas of the patients are presented in Table 1.

Preoperative Pelvic Magnetic Resonance Imaging (MRI) was performed in all patients and transsphincteric fistula detected in 2 patients whom internal opening side of fistula could not be identified with MRI. This fistula tracts could be identified by injecting diluted hydrogen peroxide from the external opening side of fistula tract .

The length of hospital stay was 1 day in all patients. A period of 8 weeks was allowed for the resolution of the fistula tracts. In 23 patients without spontaneous resolution of fistula and incomplete division of internal sphincter muscle fibers underwent controlled fistulotomy. Spontane-



ous resolution of fistula tract had occurred in the remaining 27 patients. In all patients included in the study, complete healing was achieved and no recurrence occurred during the 21-month mean follow-up period.

Table 1: Demographic Datas of Patients

Participants (n)	50 (19 Female, 31 Male)
Age	38,6±12
Duration Of Disease (Years)	0.5-17
Smoker (n)	22
Diabetes Mellitus (n)	16
Etiology (n / %)	Idiopathic: 28 / 56%
	Cryptoglandular Abscess: 20 / 40%
	Crohn's Disease: 2 / 4%
Previous Anal Surgery (n)	Fistul Surgery: 2
	Hemorroidectomy: 3
	Lateral Internal sphincterotomy:1
Type Of Fistula (n / %)	Intersphincteric: 19 / 38%
	Transsphincteric: 26 / 52%
	Horseshoe fistula: 5 / 10%

Ninety-six percent of the patients (n=48) had no complications and the treatment was well tolerated by these patients. Only 2 patients (4%) had increased granulation tissue and pain associated with heavy silk used for the treatment. The complaints of these patients were relieved with analgesics. Two patients (4%) developed gas and watery stool incontinence. These patients had histories of lateral internal sphincterotomy and fistula surgery. The St. Mark's incontinence scores of these patients were 0 and 2 in the preoperative and 3-month postoperative assessments, respectively. No patients developed total incontinence during the follow-up period of 21 months.

## DISCUSSION

Many different techniques are used for the treatment of anal fistulas depending on the personal surgical experience and preference. The aim of the treatment is to close the fistula tract without disturbing continence. The aim of fistulotomy and fistulectomy is to divide the sphincters through which the fistula tract runs by also including the anal skin to minimize fistula recurrence and incontinence risk. Fistulotomy may be performed in low-level fistulas involving less than one-third of the sphincter[4]. The treatment of fistulas involving middle or high level sphincters is more challenging and

incontinence risk is high if the sphincter muscles are divided[5]. Many different techniques were described to decrease incontinence. The seton technique is one of them. This technique is an alternative to one-stage fistulotomy and it provides a slow division of the sphincter muscles with better preservation of the muscles forming the sphincters[3]. The local inflammation and the resultant fibrosis cause the sphincter muscle neighboring the trace to adhere to the surrounding tissues. As a result of these pathological anatomical changes, the edges of the cut muscle do not separate from each other during the late sphincter cut, the tissue defect is allowed to fill with secondary healing and the loss of sphincter function remains minimal during this process. The seton procedure was initially used for the drainage of the associated abscess[4]. The seton technique is divided into two categories as cutting or loose seton. Cutting seton involves slow cutting of sphincter muscles by a progressive tightening of seton, producing a gradual fistulotomy[6]. Incontinence rates up to 67% and a high level of postoperative patient dissatisfaction were reported following cutting seton procedures[7]. Currently, cutting setons are not highly preferred due to pain, uncontrolled cutting of sphincter muscles and high incontinence rates[4]. Nevertheless, some surgeons continue to use this method. The other method, namely the loose seton technique is performed by passing seton through the fistula tract and leaving it loose without tightening in patients with a high risk of incontinence, perianal Crohn's disease patients and in patients with severe perianal sepsis[8]. Since the primary function of loose seton is drainage and not cutting the anal sphincter, anal incontinence is less common with this technique[4]. Incontinence rates are considerably lower when compared to cutting setons (5-17%) [9]. In our study, two patients (4%) with a previous history of lateral internal sphincterotomy and fistula surgery developed gas and watery stool incontinence. The St. Mark's incontinence scores of these patients were 0 and 2 in the preoperative and 3-month postoperative assessments, respectively. No patients developed total incontinence during the follow-up period of 21 months.

In our patients, heavy silk was used as the seton material since it produces an intense inflammation. This material provided a complete resolution

or shortening of the fistula tract at the 8-week follow-up. This showed that seton does not only provide drainage but also provides a slow and controlled fistulotomy. Complete resolution of fistula tract was achieved in 54% of the patients (n=27) in 8 weeks, while in 46% of the patients (n = 23) complete resolution of the fistula tract was not achieved and a controlled fistulotomy was performed.

There are many proponents of loose seton procedure stating that this technique should be the gold standard in patients with a history of pelvic radiotherapy, recurrent fistulas, Crohn's disease, fistulas involving more than 50% of the external sphincter, multiple fistula tracts and complicated fistulas such as horseshoe fistula[10]. However, there is inadequate data on the effectiveness, patient tolerance and follow-up period of this treatment[11]. In our study, there were patients with horseshoe fistula, Crohn's disease and transsphincteric and multiple fistula tracts (Figure 1: Multiple Fistula Tracts, Figure 2: Opening Of Multiple Fistula Tracts). Only 2 patients (4%) developed gas and watery stool incontinence during the mean follow-up period of 21 months. These patients had previous histories of lateral internal sphincterotomy and fistula surgery. Only 2 patients (4%) developed intolerance. These patients had increased granulation tissue associated with heavy silk used for the treatment and pain secondary to inflammation; these complaints were relieved with analgesics. All of our patients had complete healing and no recurrences were observed.



Figure 1 Multiple Fistula Tracts



Figure 2 Opening Of Multiple Fistula Tracts

Despite a long follow-up period of 21 months, our study had some limitations. The main limitation was that our study was retrospective. Moreover, the presence of a randomized control group would have provided a more adequate evaluation and statistical analysis of the loose seton procedure.

As a conclusion; new treatment modalities have emerged for anal fistulas in recent years. Many studies were performed comparing these modalities to the conventional methods and none of these studies showed superiority over the conventional methods[12]. Despite the limitations of this study, we may say that the loose seton procedure is a well-tolerated modality for the treatment of anal fistula with low recurrence and incontinence rates during a long follow-up period of 21 months.

**Funding sources:** There is no any source of funding or financial interest in this study.

**Conflict of Interest:** The author have no conflicts of interest relevant for this article.

#### KAYNAKLAR

1. Mi chalopoulos A. Perianal fistulas. *Tech Coloproctol* 2010;14:15–17. PMID: 20676718
2. Culp CE. Use of Penrose drains to treat certain anal fistulas: a primary operative seton. *Mayo Clin Proc* 1984;59:613–17. PMID: 6381914
3. Galis-Rozen E, Tulchinsky H, Rosen A, Eldar S, Rabau M, Stepanski A, et al. LongTerm Outcome of Loose-Seton for Complex Anal Fistula: A Two-Centre Study of Patients with and without Crohn's Disease. *Colorectal Disease* 2010;12: 358-62. PMID: 19220385
4. G Subhas, JS Bhullar, A Al-Omari, A Unawane, K Vijay. MR Pearlman. Setons in the Treatment of Anal Fistula: Review of Variations in Materials and Techniques. *Dig Surg* 2012;29:292-300. PMID: 22948115

5. Garcia Aguillar J, Belmonte C, Wong WD, Goldberg SM, Madof RD. Anal fistula surgery: factors associated with recurrence and incontinence. *Dis Colon Rectum* 1996;39:723-29. PMID: 8674361
6. Dudukjian H, Abcarian H. Why do we have so much trouble treating anal fistula. *World J Gastroenterol* 2011;17:3292-96. PMID: 21876616
7. Ritchie RD, Sackier JM, Hodde JP. Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. *Colorectal Dis* 2009;11:564-71. PMID: 19175623
8. Person B, Wexner S. Management of perianal Crohn's disease. Current treatment options. *Gastroenterology* 2005;8:197-209. PMID: 15913509
9. Lim CH, Shin HKS, Kang WH, Park CH, Hong SM, Jeong SK, et al. The use of a staged drainage seton for the treatment of anal fistulae or fistulous abscesses. *J Korean Soc Coloproctol* 2012;28:309-14. PMID: 23346510
10. Rizzo JA, Naig AL, Johnson EK. Anorectal Abscess and Fistula-in-Ano: Evidence-Based Management. *Surg Clin North Am* 2010;90:45-69. PMID: 20109632
11. Mitalas LE, Van Wijk JJ, Gosselink MP, Doornebosch P, Zimmerman DE, Schouten WR. Seton drainage prior to transanal advancement flap repair: useful or not? *Int J Colorectal Dis* 2010;25:1499-1502. PMID: 20645104
12. Cirocchi R, Trastulli S, Morelli U, Desiderio J, Boselli C, Parisi A, et al. The treatment of anal fistulas with biologically derived products: is innovation better than conventional surgical treatment? An update. *Tech Coloproctol* 2012;17:259-73. *Epub* 2012 Dec 4. PMID: 23207714

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Çalış H. Loose Seton Technique as a Conventional Procedure for the Treatment of Anal Fistula and Long-Term Results. *Acta Med. Alanya* 2019;3(1):67-71. DOI:10.30565/medalanya.487261

# The investigation of risk factors in patients with hospitalized candidiuria

## Hospitalize kandidürilli hastalarda risk faktörlerinin araştırılması

Derya Korkmaz<sup>1</sup>, Neşe Demirtürk<sup>2</sup>, Recep Keşli<sup>3</sup>, Petek Konya<sup>2\*</sup>

1.Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

2.Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Afyonkarahisar, Türkiye

3.Konya Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Urinary tract infections (UTI) are the most common infections in hospitalized patients. Although the bacteria are the most common agents of UTI, fungal agents are isolated from %10 of all cases and Candida species are most common in these cases. This study is aimed to determine the risk factors of candidiuria in hospitalized patients.

**Patients and Method:** This study included the patients above 18 years old people who had positive urine cultures for Candida spp. between August 2012- August 2013. We recorded the general risk factors, physical examination findings, biochemical and microbiological laboratory results for each patient. Candida species which are isolated from the patient identified with Phoenix yeast ID automatize system and antifungal sensitivity tested with integral system yeast plus kit.

**Results:** The study included 90 patients; the study group 45 patients who had candidiuria, and control group 45 patient who had bacteriuria. Among investigated risk factors, DM (p=0.057), urinary catheter usage (p=0.015), invasive procedure performed in last 30 days (p=0.024), long term hospitalization (p=0.017), antibiotic usage (p=0.001), history of intensive care unite (ICU) admition (p=0.058) were found more frequent in study group then the control group. The most frequent isolated Candida species was C.albicans.

**Conclusion:** Controlled use of antibiotics, performing urinary catheterization with appropriate indications, regulation of blood sugar in diabetic patients and the shortest appropriate period of hospitalization are thought to be effective in reducing frequency of candidiuria.

Key words: Candida, urinary system disorders, risk factor

### ÖZ

**Amaç:** Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ), hastanede yatan hastalarda en sık görülen enfeksiyonlardır. ÜSİ'lerinden sorumlu etkenler genellikle bakteriler olmakla birlikte, %10'unda fungal etkenler saptanmakta, bunlar arasında da Candida türleri ilk sırada yer almaktadır. Bu çalışmada hastanede yatan hastalarda kandidüri için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya Ağustos 2012 – Ağustos 2013 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan ve idrar kültürlerinde kandida türleri üreyen 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Her hasta için genel risk faktörleri, üriner sisteme yönelik risk faktörleri, kateter kullanım bilgileri, fizik muayene bulguları, biyokimyasal ve mikrobiyolojik laboratuvar bulguları izlem formumuza kaydedildi. İzole edilen candida türleri Phoenix yeast ID otomatize sistem ile tiplendirildi. Integral system yeast plus kiti ile antifungal duyarlılık testleri gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 45'i kandidüri saptanan çalışma grubu, 45'i bakteriüri saptanan kontrol grubu olmak üzere 90 hasta alındı. Araştırılan risk faktörlerinden DM (p=0.057), üriner kateter kullanımı (p=0.015), son 30 gün içerisinde invaziv girişim öyküsü (p=0.024), hastanede yatış süresi (p=0.017), antibiyotik kullanımı (p=0.001), yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü (p=0.058) çalışma grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede sık tespit edildi. En sık izole edilen Candida türü C.albicans'tır.

**Sonuç:** Antibiyotiklerin kontrollü kullanımının, üriner kateter girişiminin uygun endikasyonlarda yapılmasının, diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonun sağlanmasının ve gerek hastane gerekse yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin kısıtlanmasının kandidüri sıklığının azaltılmasında etkili olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kandida, İdrar yolu İnfeksiyonu, risk faktör

Geliş Tarihi: 30.01.2019 Kabul Tarihi: 02.04.2019 Yayınlanma Tarihi:23.04.2019

\* Sorumlu Yazar: Petek Konya, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Afyonkarahisar, Türkiye Tel: 05303646795 mail: petekkonya@hotmail.com

ORCID:0000-0001-5055-1220

## GİRİŞ

Son yıllarda mantar enfeksiyonlarında, geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve immünoşüpresif ilaçların yaygın kullanımı, artan invaziv girişimler ve majör cerrahi girişimlerin yaygınlaşması ile doğru orantılı olarak dikkat çekici artış görülmektedir [1].

İmmün sistemi baskılanan hastalarda, konak savunmasında oluşan önemli değişiklikler enfeksiyonlara duyarlılığı arttırırken, hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik invaziv tıbbi girişimler, hastane enfeksiyonlarının (HE) gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Fırsatçı mantar enfeksiyonu yönünden risk grubuna giren hasta sayısı ise giderek artmaktadır. Bu artışa paralel olarak enfeksiyon etkeni olan fırsatçı patojen mantar türü ve sayısı da giderek artmaktadır. Bu enfeksiyonların neredeyse tamamı HE şeklinde görülmektedir [2].

Hastanede yatan hastalar içerisinde fungal enfeksiyonlar yönünden en fazla risk oluşturanlar yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalardır. Bunun en önemli sebebi, fırsatçı mantar enfeksiyonları için risk grubunu oluşturan kronik metabolik ya da onkolojik hastalığı olup terminal dönemde izlenen hastaların çoğunun bu ünitelerde yatırılması, uzun süreli geniş spektrumlu ve birden fazla antibiyotik kullanmaları, kortikosteroid ve sitotoksik ajanlarla tedavi edilmeleridir [3],[4].

Mantar enfeksiyonunun sıklığının ve buna bağlı mortalite ve morbilite oranlarının artması, ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşması, tedaviye dirençli mantar suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır[5].

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ) genellikle bakteriler tarafından oluşturulmakla birlikte, enfeksiyonların %10'unda fungal etyoloji saptanmakta, bunlar arasında da Candida türleri ilk sırayı almaktadır. Kandidüriler içinde ise C.albicans halen en sık görülen patojendir [6]. Kandidüri idrarda Candida bulunması olarak tanımlanır. İdrarda Candida görülmesi birçok klinik durumu gösterebilir. Asemptomatik kandidüri, üretra ve mesanede sınırlı alt ÜSİ, böbrekler veya böbreklerle beraber sistemik Candida enfeksiyonlarının işareti olabilir [7].

Asemptomatik kandidüri alt üriner sistemin doku

invazyonu olmayan kolonizasyonu sonucu görülür. Genellikle predispozan faktörler vardır. Bunların arasında diabetes mellitus (DM), antibiyotikler ve üriner kataterler sayılabilir. Kolon cerrahisi sonrasında intestinal segmentte bolca bulunan mantarlara bağlı olarak kandidüri oluşabilir [8].

Bu çalışmada, hastanemizde yatan hastalardan kandidüri gelişenlerin tespit edilmesi, kandidüri için risk faktörlerinin araştırılması; kandidüri saptanan hastalarda izole edilen Candida türlerinin belirlenmesi ve hangi antifungallara dirençli ya da duyarlı olduklarının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif olarak planlandı. Çalışmaya Ağustos 2012 – Ağustos 2013 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (AKÜTFH)'nde yatan ve idrar kültürlerinde kandidüri tespit edilen 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Kandidüri gelişen hastalar, hastane mikrobiyoloji laboratuvarına gelen idrar kültürlerin izlenmesi ile belirlendi.

Hastaların ilk kandidüri atakları değerlendirilmeye alındı. Candidaya bağlı gelişen ÜSİ'nde, enfeksiyon kriteri olarak kabul edilebilecek bir eşik değer mevcut olmadığından herhangi bir konsantrasyonda Candida üremesi anlamlı kabul edildi. Çalışma periyodu içinde idrar kültürlerinde bakteri üremesi  $\geq 10^5$  cfu/ml olan hastalar arasından rastgele örnekleme ile seçilen hastalar kontrol grubu olarak alındı. Hastalar prospektif olarak hastaya ve laboratuara dayalı, hedefe yönelik aktif surveyans yöntemi ile izlendi.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26.04.2012 tarih ve 2012/12-97 sayılı kararıyla çalışma onayı alındı. Hastalara rutin uygulamalar dışında bir uygulama yapılmadığından gönüllü bilgilendirme metni kullanılmadı.

Çalışmaya başlanmadan önce ÜSİ tanısı konulan hastaların takibinde kullanılacak bir izlem formu hazırlandı. Hastaların takibi ve tespiti için AKÜTFH enfeksiyon kontrol komitesi (EKK)'nden yardım alınarak, çalışmaya alınacak hastaların seçiminde EKK'nin izlem kayıtları ve mikrobiyoloji laboratuvarı sonuçları kullanıldı.

Çalışmaya alınan hastaları için takipte kullanılan izlem formu oluşturuldu. Bu form her hasta için



ayrı ayrı doldurularak, hastalarda; genel risk faktörleri, üriner sisteme yönelik risk faktörleri, kateter kullanım bilgileri, semptomlar, fizik muayene bulguları, biyokimyasal laboratuvar bulguları, mikrobiyolojik laboratuvar bulguları, tedavi ve tedavi sonucu izlenmiştir. Kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçları takip edilerek gerektiğinde tedavi değişikliği yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan alınan idrar örnekleri SDA, eosin methilen blue agar ve kanlı agar plaklarına çizgi ekim metodu ile 0,01 ml ekildi. 18-24 saatlik inkübasyon sonrasında plaklar koloni morfolojisi açısından değerlendirildi. Lam lamel metodu ve Gram boyama ile incelendi. Maya üremesi saptanan koloniler germ tüp testi ile değerlendirilerek *Candida albicans* ayrımı açısından değerlendirildi. Tüm örnekler Phoenix yeast ID otomatize sistem ile tiplendirildi. Integral system yeast plus kiti ile antifungal duyarlılık testleri gerçekleştirildi.

İstatiksel değerlendirilmede, çalışmada elde edilen verilen SPSS 19.0 (Statistical for the Social Science, version 19.0) kullanılarak değerlendirildi. Grupların karşılaştırılması ki-kare ( $\chi^2$ ) ve Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güvenlik aralığında, anlamlılık ise  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 90 hasta alındı. Hastaların 45'ini kandidüri saptanan çalışma grubu, 45'ini ise bakteriüri saptanan kontrol grubu oluşturdu. Çalışma grubunda 25 kadın (% 55.6), 20 erkek (% 44.4) bulunurken, kontrol grubunda 26 kadın (% 57.8), 19 erkek (% 42.2) bulundu. Olgu grubunda yaş ortalaması  $69.8 \pm 16.07$ , kontrol grubunda  $66.04 \pm 16.74$  olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmadı ( $p=0.167$ ).

Araştırılan risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında çalışma ve kontrol grubu arasında DM ( $p=0.057$ ), üriner kateter kullanımı ( $p=0.015$ ), son 30 gün içerisinde invaziv girişim öyküsü ( $p=0.024$ ), YBÜ'nde yatış öyküsü ( $p=0.058$ ) açısından fark saptanırken; malnütrisyon ( $p=0.694$ ), steroid kullanımı ( $p=0.098$ ), total parenteral nutrisyon (TPN) ( $p=0.092$ ), hemodiyaliz ( $p=0.107$ ), santral kateter kullanımı ( $p=0.140$ ), endotrakeal

entübasyon uygulanması ( $p=0.057$ ) ve renal yetmezlik ( $p=0.130$ ) açısından anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda araştırılan risk faktörleri açısından çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırma sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışma grubunda ortalama hastanede yatış süresi  $34 \pm 23.98$  gün, kontrol grubunda  $29 \pm 45.01$  gün olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.017$ ).

Beyaz küre sayısı, serum kreatinin ve C reaktif protein (CRP) değerleri açısından olgu ve kontrol grubu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışma grubunda 43 (% 95.6) hastada kandidüri öncesi antibiyotik kullanımı varken kontrol grubunda 30 (%66.7) hastada antibiyotik kullanımı vardı. Çalışma grubu kandidüri öncesinde antibiyotik kullanımı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha fazla antibiyotik kullanımı olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.001$ ). En sık kullanılan antibiyotik her iki grupta da betalaktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonları olarak belirlenmiştir. Kullanılan antibiyotikler açısından her iki grubun karşılaştırılması tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Olgu ve kontrol gruplarında risk faktörlerinin dağılımı

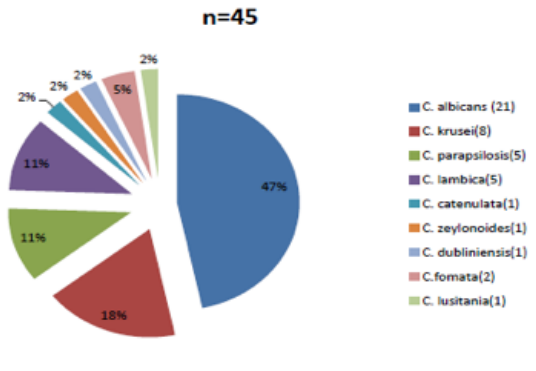
Risk faktörleri	Olgu grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	İstatiksel analiz	
			P	$\chi^2$
Diabetes Mellitus	16(35.6)	8(17.8)	0.057	3.636
Malnütrisyon	4(8.9)	3(6.7)	0.694	0.155
Üriner kateter kullanımı	41(91.1)	3(6.7)	0.015	5.874
İmmünespresif kullanımı	2(4.4)	9(20)	0.024	5,075
Son 30 günde invaziv girişim öyküsü	13(28.9)	2(4.4)	0.024	5.075
Steroid kullanımı	5(11.1)	11(24.4)	0.098	2.736
TPN kullanımı	27(60)	19(42.2)	0.092	2.846
Renal yetmezlik	21(46.7)	14(31.1)	0.130	2.291
Hemodiyaliz	17(37.8)	10(22.2)	0.107	2.593
Santral kateter kullanımı	25(55.6)	16(35.6)	0,140	3.629
Entübasyon	25(55.6)	16(35.6)	0.057	3.629
Eksitus	22(48,9)	15(33.3)	0,134	2.249
Yoğun bakımda yatış	28(62.2)	19(42.2)	0.058	3.607
Anemi	29(64.4)	24(53.3)	0.284	1.147

Tablo 2 . Olgu ve kontrol gruplarında kandidüri/ bakteriyüri öncesi kullanılan antibiyotikler

Antibiyotikler	Çalışma grubu(n=45) n (%)	Kontrol grubu (n=45) n (%)
Antibiyotik kullananların sayısı	43(95.6)	30(66.7)
Kinolonlar	4(8.9)	4(8.9)
Sefalosporinler	4(8.9)	4(8.9)
Karbapenemler	7(15.6)	7(15.6)
Betalaktam/betalaktamaz inhibitörü	26(57.8)	15(33.3)
Glikopeptidler	2(4.4)	0
Antibiyotik kullmayanlar	2(4.4)	15(33.3)

Çalışma grubundaki hastaların idrar kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin dağılımı şekil 1'de verilmiştir.

Otuz sekiz (% 63.3) hastada idrarda saptanan kandidüri kolonizasyon lehine yorumlandı. Bu hastalarda üriner kateter değişimi yapıldı. Kandidüri saptanan hastalardan 7 (%15.5) tanesine ÜSİ tanısı konuldu. Bu hastalara flukonazol 6mg/kg/gün dozunda 2 hafta süreyle verildi. Bu hastaların hepsinde de etken *C.albicans* idi ve flukonazole duyarlı saptandı.

Şekil 1: Çalışma grubundaki hastaların idrar kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin dağılımı

Kandidürili hastaların 21'inde *C. albicans*, 8'inde *C.krusei*, 5 hastada *C. parapsilosis*, 5 hastada *C. lambica* üremesi saptandı. *C. albicans*ta amfoterisin B'ye %4.8, flukonazole %4.5, varikanozele %9.5 direnç saptanırken flusitazine direnç saptanmadı.

## TARTIŞMA

Hospitalize hastalarda, özellikle YBÜ'de takip edilen hastalarda *Candida* enfeksiyonu varlığı mor-

talite ve morbidite ile yakın ilişkili olduğundan, risk faktörlerinin belirlenmesi buna göre gereken önlemlerin alınması, uygun ve erken tedavi önem taşımaktadır [9].

Yapılan çalışmalarda; yaş, cinsiyet, DM, üriner sistem patolojileri, genitoüriner tüberküloz, malignite, kronik böbrek yetmezliği, nötropeni, immünespresif tedavi, antimikrobiyal kullanımı, üriner sistemde yabancı cisim varlığı, hemodiyaliz, cerrahi girişim ve böbrek transplantasyonu kandidüriler için risk faktörleri olarak bildirilmektedir [10].

Bizim çalışmamızda DM, üriner kateter kullanımı, immünespresif ilaç kullanımı, son 30 gün içerisinde invaziv girişim uygulanması, YBÜ'de yatış öyküsü, hastanede ve YBÜ'de uzun yatış süreleri, antibiyotik kullanımı kandidüri ile ilişkili saptanmıştır.

Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının (NÜSE) gelişiminde önemli bir risk oluşturan üriner kateteri olan hastalarda etkenler genellikle dışkı florısından kaynaklanan Gram negatif basil ve enterokoklardır. Bu endojen bakterilerin yanı sıra uzun süreli hastanede yatan hastalarda hastane florısından kaynaklanan etkenler dışkı florasının yerini alarak NÜSE'ye neden olabilir [11]. Hastaneye yatan hastaların yaklaşık %15 - 25 'ine üriner kateter uygulandığı; bu oranın YBÜ'de belirgin olarak yüksek olduğu bilinmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada YBÜ'nde 48 saatten daha fazla yatırılan hastaların % 96.3'ünde üriner kateter takıldığı gözlenmiştir [12].

İdrar kateterleri iç yüzey boyunca veya kateter dış yüzeylerinden üropatojenlerin üriner sisteme rahat geçişine imkân verirler. Üriner kateter üzerindeki biyofilmler ve diğer yabancı cisimler antimikrobikler ile eradike edilmesi imkânsız bir odak teşkil ederler [13]. Uzun süre kateterizasyon uygulanan hastalarda *Candida* spp. ÜSİ etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Üriner kateterli hastalarda en sık *C. Albicans* izole edilmiştir[14].

*Candida* türleri medikal cihaz yüzeylerine (cam, plastik) kolaylıkla yapışabilir ve biyofilm oluşturabilir. Bu da kateter ilişkili kandidüri patogenezinde önemli bir etmendir. Slime faktörünün özellikle non-albicans türler ile oluşan enfeksiyonlarda daha önemli olduğu saptanmıştır. Patojen türler arasında en güçlü yapışma yeteneği olanlar *C.albicans*-

ve *C.tropicalis*'tir [13].

Üriner kateterlerin uygulanma süresi ile etkenlerin sıklığı arasında ilişki bulunmaktadır. Kısa süreli kateterizasyonda etkenler sıklıkla *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Enterococcus spp*, uzun süreli kateterizasyonda ise *E. coli*, *P. mirabilis*, *Providencia stuartii* ve *Morganella morganii* gibi mikroorganizmalardır [13]. Jain ve ark. çalışmasında hastalarda uzun süre üriner kateterizasyon sonrası kolonizasyon olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ortalama kateterizasyon süresi  $11.6 \pm 6$  gün saptanmış olup kateterizasyon süresi ile *Candida* kolonizasyon ve nozokomiyal kandidüri arasında direkt ilişki bulunmuştur. Kateterizasyon süresi uzadıkça kandidüri süresi artmıştır. Bu da yoğun bakım hastalarında üretral kateterlerin mümkün olduğunca kısa süreli kullanılması gerektiğini göstermiştir [15].

Bizim çalışmamızda üriner kateteri olan hasta sayısı olgu grubunda 41 (%91.1) , kontrol grubunda 32 (%71.1) olup üriner kateter kullanımı olgu grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Sonuç olarak üriner kateter varlığı, tüm NÜSE 'de olduğu gibi kandidürilerde de en önemli risk faktörlerindedir. ÜSİ gelişim sıklığını ve kandidüri gelişimini azaltmak için endikasyon olmadan üriner kateter kullanılmaması, sadece idrar çıkışı takibi için üriner kateter kullanılmaması ve kateter bakımına özen gösterilmesi önerilmektedir [16].

ÜSİ gelişim sıklığını ve kandidüri gelişimini azaltmak için endikasyon olmadan üriner kateter kullanılmaması, sadece idrar çıkışı takibi için üriner kateter kullanılmaması ve kateter bakımına özen gösterilmesi önerilmektedir.

YBÜ' inde genel durumu bozuk hastaların daha fazla izlenmesi, geniş spektrumlu ve çoklu antibiyotik kullanımının artması, büyük cerrahi girişimlerin ve yapay protez kullanımının yaygınlaşması sonucu fungal enfeksiyonlarda artış görülmüş ve fırsatçı patojenler arasında en önemli yeri mantarlar almıştır. YBÜ' de uzun süreli kateterizasyon ve ikiden fazla antibiyotiğin kullanımı başta olmak üzere, mevcut konak ve çevre şartları *Candida* enfeksiyonlarına eğilimi artıran başlıca faktörlerdir [17]. Fransa'da yapılan bir çalışmada 1000 YBÜ hastasından 27.4'ünde kandidüri gelişmiş kandidüri görülme süresi  $17.2 \pm 1.1$  gün olarak

saptanmıştır [18]. Bizim çalışmamızda kandidürili hastalarda 28 (%62.2), kontrol grubunda 19 (%42.2) hastada YBÜ'de yatış öyküsü saptanmış olup, çalışma grubunda anlamlı olarak yüksektir. Bulgumuz literatürü destekler niteliktedir. Diğer fırsatçı enfeksiyonlar gibi kandidürileri önlemenin yollarından birisi de, hastaları olabildiğince YBÜ' de kısa süre tutmak olmalıdır. Mutlak gereklilik olmadıkça, hastaları YBÜ'de izlememek, genel durumu düzelen hastaları olabildiğince hızlı şekilde YBÜ'den çıkararak gerekirse servislerde daha sık takiplerle izlemek fırsatçı enfeksiyonlardan korumanın bir yolu olabilir.

Antibiyotik kullanımı üriner sistemde *Candida* kolonizasyonuna yatkınlığı artırmaktadır. Antibiyotikler, bakteriyel florayı baskılayarak glukoz üzerindeki rekabeti kaldırmakta ve *Candidalar*ın daha rahat gelişmesine yol açmaktadır. Kolonizasyon sonrası translokasyon enfeksiyon ile sonuçlanmaktadır [19]. Normal endojen barsak florasının patojen mikroorganizmalarla kolonizasyonu engellediği bilinmektedir. Kolondaki anaerobik bakteriler en önemli savunma mekanizmasını oluşturur. Ancak antibiyotik tedavisiyle patojen suşların çoğalması, direnç gelişimi veya dirençli suşların seçilmesi, sonuçta kolonizasyon direncinin kırılmasına neden olur. İnsanlarda mayalar dahil birçok mikroorganizmanın kan dolaşımına geçmesinde en önemli giriş kapısı GİS'dir. Paul ve ark. çalışmasında 80 hastadan oluşan çalışma grubunda son 30 gün içinde antibiyotik tedavisi olan hastaların sayısı 73 (%91.2) saptanmıştır [20]. Weinberger ve ark. yaptığı çalışmada kandidüri ile en güçlü korelasyon meropenem ve seftazidim kullanımında gösterilmiştir [21]. Bizim çalışmamızda da antibiyotik kullanımı çalışma grubunda 43 (%95.6), kontrol grubunda 30 (%66.7) hastada saptanmış olup çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu da bize kandidüri gelişimini önlemek için antibiyotiklerin uygun doz ve sürelerde kullanılması ve gereksiz yere geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınılması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak; DM, üriner kateter varlığı, YBÜ'de yatıyor olmak ve on 30 gün içinde herhangi bir invaziv girişime maruz kalmış olmak hospitalize hastalarda kandidüri gelişimi açısından risk faktörüdür. Bu grup hastalarda, kandida etkenli nozokomiyal üriner enfeksiyon gelişimi açısından dik-

katli bir takip ve bu enfeksiyonların önlenmesi için gerekli önlemlerin alınması gereklidir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### KAYNAKLAR

- Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive Fungal Infections in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 ;31(3):475-487. PMID: 28687215.
- Zarei-Mahmoudabadi A, Zarrin M, Ghanatir F, Vazirianzadeh B. Candiduria in hospitalized patients in teaching hospitals of Ahvaz. *Iran J Microbiol.* 2012;4(4):198-203. PMID: 23205252
- Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infection: pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(6):437-51. PMID: 21498837
- Colodner R, Nuri Y, Chazan B, Raz R. Community-acquired and hospital-acquired candiduria: comparison of prevalence and clinical characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(4):301-5. PMID: 18097694
- Liao X1, Qiu H2, Li R3, Guo F2, Liu W3, Kang M4, Kang Y5; China-SCAN Team. Risk factors for fluconazole-resistant invasive candidiasis in intensive care unit patients: An analysis from the China Survey of Candidiasis study. *Crit Care J.* 2015;30(4):862.e1-5. PMID: 26002430
- García-Agudo L, Rodríguez-Iglesias M, Carranza-González R. Nosocomial Candiduria in the Elderly Microbiological Diagnosis. *Mycopathologia* 2018;183(3):591-596. PMID: 29196922
- Bukhary ZA. Candiduria: a review of clinical significance and management. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008 May;19(3):350-60. PMID:18445893
- García-Agudo L, Rodríguez-Iglesias M, Carranza-González R. Nosocomial Candiduria in the Elderly: Microbiological Diagnosis. *Mycopathologia.* 2018 ;183(3):591-596. PMID: 29196922
- Nayman Alpat S, Özgüneş I, Ertem OT, Erben N, Doyuk Kartal E, Tözün M, Usluer G. Evaluation of risk factors in patients with candiduria. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(2):318-24. PMID: 21644075
- Singla N, Gulati N, Kaistha N, Chander J. Candida colonization in urine samples of ICU patients: determination of etiology, antifungal susceptibility testing and evaluation of associated risk factors. *Mycopathologia.* 2012;174(2):149-55. PMID: 22723047
- Piechota H. Recurrent and catheter-associated urinary tract infections : Prophylaxis and prevention. *Urologe A.* 2017;56(6):734-745. PMID: 28424831.
- Aygun P, "Kateter İlişkili Üriner Enfeksiyonların Önlenmesi," İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2008. 60: 131–136.
- Sabir N, Ikram A, Zaman G, Satti L, Gardezi A, Ahmed A, Ahmed P. Bacterial bio-film-based catheter-associated urinary tract infections: Causative pathogens and antibiotic resistance. *Am.J Infect Control.* 2017: 1;45(10):1101-1105. PMID: 28629757
- Lima GME, Nunes MO, Chang MR, Tsujisaki RAS, Nunes JO, Taira CL, Thomaz DY, Negro GMBD, Mendes RP, Paniago AMM. Identification and antifungal susceptibility of Candida species isolated from the urine of patients in a university hospital in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017 ;21;59:e75. PMID: 29267583.
- Jain M, Dogra V, Mishra B, Thakur A, Loomba PS, Bhargava A. Candiduria in catheterized intensive care unit patients: emerging microbiological trends. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(3):552-5. PMID: 21934219
- Umscheid CA, Agarwal RK, Brennan PJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Updating the guideline development methodology of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control.* 2010;38(4):264-73. PMID: 20116133
- Yüksek A, Turan BC, Güneş H, Turan F, Sarıkaya HG, Doğan M, Arar MC. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan İzole edilen Etkenler ve Antibiyotik Direnç Paternleri , *Int J Basic Clin Med.*2013;1(1):1–6.
- Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infections--epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2011;52(6):433-6. PMID: 21498836
- Padawer D, Pastukh N, Nitzan O, Labay K, Aharon I, Brodsky D, Glyatman T, Peretz A. Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility. *Am J Infect Control.* 2015;1;43(7):e19-22. PMID: 25920705
- Paul N, Mathai E, Abraham OC, Michael JS, Mathai D. Factors associated with can-

diduria and related mortality. *J Infect.* 2007 Nov;55(5):450-5. PMID: 17706785

- Weinberger M, Sweet S, Leibovici L, Pitlik SD, Samra Z. Correlation between candiduria and departmental antibiotic use. *J Hosp Infect.* 2003;53(3):183-6. PMID:12623318.

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**  
Korkmaz D, Demirtürk N, Keşli R, Konya P.  
[The investigation of risk factors in patients with hospitalized candidiuria] *Acta Med.*  
Alan-ya 2019;3(1):72-77. Turkish  
DOI:10.30565/medalanya.519111

## Non-cirrhotic Hyperammonemia causing altered sensorium in a patient who underwent Urinary diversion 43 years ago.

Sirotik olmayan hiperamoniemi, 43 yıl önce üriner derivasyon yapılan bir hastada, değişmiş duyarlılığa neden oldu.

Niyaz Channanath Ashraf<sup>1</sup>, P. Shihabudheen<sup>2</sup>, N.A.Uvais<sup>3\*</sup>, T.P.Mohammed<sup>4</sup>

1.Iqraa International Hospital and Research Centre, Department of Critical Care, Calicut, India

2.Iqraa International Hospital and Research Centre, Department of Medicine, Calicut, Kerala, India

3.Iqraa International Hospital and Research Centre, Department of Psychiatry, Calicut, India

4.Iqraa International Hospital and Research Centre, Department of Internal medicine, Calicut, Kerala, India

### ABSTRACT

Ureterosigmoidostomy, a urinary diversion procedure performed for treatment of congenital urologic defects or bladder cancer, can rarely presents with hyperammonemia even in the absence of coexistent liver disease. Here, we report the case of a 47-year-old man who developed hyperammonemic encephalopathy 43 years after ureterosigmoidostomy. Therefore, hyperammonemic encephalopathy after ureterosigmoidostomy is an iatrogenic, but treatable problem which must be considered in the differential diagnosis of altered consciousness in the critical care settings.

Key words: Hyperammonemia, non-cirrhotic, urinary diversion

### ÖZ

Doğuştan ürolojik defektlerin veya mesane kanserinin tedavisi için yapılan bir üriner diversiyon prosedürü olan Ureterosigmoidostomi, eşlik eden karaciğer hastalığının yokluğunda bile nadiren hiperammonemi ile seyredebilir. Burada, üreterosigmoidostomi sonrası 43 yıl hiperammonik ensefalopati gelişen 47 yaşında bir erkek hastayı sunuyoruz. Bu nedenle, üreterooidostomi sonrası hiperammonemik ensefalopati, kritik bakım ortamlarında değişmiş bilinçliliğin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken iyatrojenik, ancak tedavi edilebilir bir problemdir.

Anahtar kelimeler: Hiperamonyemi, sirotik olmayan, idrar yolu sapması

Received Date: 09.10.2018 Accepted Date: 22.03.2019 Published Date:23.04.2019

\* Corresponding Authors: N.A.Uvais, Iqraa International Hospital and Research Centre, Department of Psychiatry, Calicut, India.  
Phone: +919562685573 mail: druvaisna@gmail.com

ORCID:0000-0003-1433-168X



## INTRODUCTION

**H**yperammonemic encephalopathy without coexistent liver disease has been rarely reported in patients with urinary stasis secondary to ureterosigmoidostomy, thought to be resulting from the diffusion of ammonia into the systemic circulation by the exposure of the colon to urine [1]. After passage of the blood brain barrier, ammonia accumulates in the astrocytes where it disturbs neuronal function, clinically presents as somnolence, seizures and behavioural alterations [2]. Here, we report the case of a 47-year-old man who developed hyperammonemic encephalopathy 43 years after ureterosigmoidostomy. To the best of our knowledge, this is the third case of hyperammonemic encephalopathy after ureterosigmoidostomy in the absence of additional pre-existing metabolic pre-disposition in the literature [3,4].

## CASE REPORT

A 47 year old manual labourer was brought to our hospital with complaints of blurred vision for 3 days and disoriented behavior for the past 1 day. He also gave a history of fever and cough 1 week ago, that subsided with self-medication. He had no known co-morbidities and his medical history was unremarkable, except for a urological procedure performed in childhood. There were no reported addictions.

On examination, he was conscious, responding to call, but agitated and disoriented to time, place and person. Asterixis was present. There were no obvious signs of meningismus. He exhibited no focal neurologic deficits and his pupillary reflexes were normal. Deep tendon reflexes were normal too. He was afebrile, with normal breathing and hemodynamics. His abdomen was soft, non-tender and showed a transverse scar over the hypogastrium. His penis also showed evidence of corrective surgery in the past

In view of a recent (1 week) history of a fall from height, a CT Scan of the brain was performed which revealed no significant abnormalities. An MRI of the brain showed bilateral hyperintense areas in the Centrum semiovale, posterior limbs of internal capsule on the FLAIR and Diffusion weighted sequences. Though a meningo-encephalitis seemed clinically discordant, we started him on Cef-

triaxone and Acyclovir.

The blood workup revealed no dyselectrolytemias, however his Serum Ammonia level was 364, and his arterial blood gas analysis showed a Normal Anion Gap Metabolic acidosis. There were no clinical, radiologic or biochemical evidence in favour of liver cirrhosis. A detailed enquiry into the surgery performed in childhood revealed that the patient had a Bladder exstrophy and Epispadiasis, for which he had multiple corrective surgeries, including bladder excision and bilateral ureterosigmoidostomy at the age of 4 years. He was started on Lactulose syrup, Rifaximin and L-Ornithine L-Aspartate and subsequently the Ammonia levels decreased to 138 and sensorium improved. He was transferred to the ward after 2 days and thereafter discharged from the hospital in a week's time.

## DISCUSSION

Ammonia is a highly potent neurotoxin well known for its implication in encephalopathy in severe, often cirrhotic liver disease. However, increased ammonia production or decreased ammonia elimination is one of the alternative etiologies of hyperammonemia. Ureterosigmoidostomy can lead to hyperammonemia, due to increased ammonia formation by bacterial degradation of the urine excreted directly into the sigmoid colon [1].

Ammonia directly affects neuronal electric activity by inhibiting the generation of both excitatory and inhibitory postsynaptic potentials. Furthermore, increased ammonia metabolism in astrocytes and elevated extracellular glutamate levels leads to an increase in the production of reactive nitrogen or oxygen species, resulting in increased intracellular osmolarity and vasodilatation, leading to increase in intracranial pressure and brain edema [5].

The exact reason for the 43 year lag after urinary diversion until presentation of hyperammonemia remains unclear. Our case is unusual in comparison with previous case reports of hyperammonemia associated with a ureterosigmoidostomy because of the 43 year long delay in the onset and the presence of normal renal and hepatic function. In conclusion, hyperammonemic encephalopathy after ureterosigmoidostomy is an iatrogenic, but treatable problem which must be considered in

the differential diagnosis of altered consciousness in the critical care settings.

**Funding sources:** There is no any source of funding or financial interest in this study.

**Conflict of Interest:** The author have no conflicts of interest relevant for this article.

#### REFERENCES

1. Van der Aa F, Joniau S, Branden MVD, Poppel HV. Metabolic Changes after Urinary Diversion. *Adv Urol*. 2011;2011:764325. PMID: 21687576
2. Upadhyay R, Bleck TP, Busl KM. Hyperammonemia: What Urea-lyly Need to Know: Case Report of Severe Noncirrhotic Hyperammonemic Encephalopathy and Review of the Literature. *Case Rep Med*. 2016;2016:8512721. PMID: 27738433
3. Cascino GD, Jensen JM, Nelson LA, Schu a HS. Periodic hyperammonemic encephalopathy associated with a ureterosigmoidostomy. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 653-6. PMID: 2747294
4. Jäger W, Viertmann A-O, Janßen C, Birklein F, Thüro J, Raimund R. Intermittent hyperammonemic encephalopathy after ureterosigmoidostomy: spontaneous onset in the absence of hepatic failure. *Cent European J Urol* 2015; 68: 121-124. PMID: 25914851
5. Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Wa PW. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Prog Neurobiol* 2010; 91: 200-19. PMID: 20138956

#### How to cite this article/Bu makaleye atıf için:

Ashraf NC, Shihabudheen P, Uvais NA, Mohammed TP. Non-cirrhotic Hyperammonemia causing altered sensorium in a patient who underwent Urinary diversion 43 years ago. *Acta Med. Alanya* 2019;3(1):78-80. DOI:10.30565/medalanya.468721

## Lumbar plexus block in fond elderly patient with hip surgery: Case Report

### Kalça Cerrahisi Yapılan Düşkün Yaşlı Hastada Lomber Pleksus Bloğu: Olgusu Sunumu

Mehtap Arda Balcı<sup>1</sup>, Çiğdem Şimşek<sup>1</sup>, Emre Atay<sup>2\*</sup>, Ayşe Ertekin<sup>3</sup>, Yahya Tahta<sup>4</sup>

1.Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi EA Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ünitesi, Niğde, Türkiye

2.Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi ABD, Afyonkarahisar, Türkiye

3.Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Acil Servis, Afyonkarahisar, Türkiye.

4.Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi EA Hastanesi, 3. Basamak Yoğun Bakım Ünitesi, Niğde, Türkiye

#### ABSTRACT

Lower extremity peripheral nerve blocks are applications that can significantly reduce mortality and morbidity, especially orthopedic surgical procedures. These applications have less complication than neuroaxial block and general anesthesia. They are frequently used because of the need to provide effective post-operative analgesia and to accelerate patient mobilizations. In this case report, the patient's surgery was completed using the lumbar plexus block safely. A 78-year-old male patient was admitted to the department of orthopedics due to the left femur fracture. Preoperative evaluation of the patient revealed that he had Alzheimer's Disease, acute bronchitis diagnosed by chest diseases, hypertension, cardiac arrhythmia, Diabetes Mellitus diagnosis and treatment. In this case report, a lumbar plexus block was applied as anesthesia to the patient to be treated by geriatric hip surgery according to American Society of Anesthesiologists ASA 4 classification. The lumbar plexus block provided effective analgesia for patient during operation. During the operation, the hemodynamics remained stable and safe anesthesia was achieved. The high ASA of the patient was found to be risky for both general and spinal anesthesia. Therefore, we think that peripheral blocks are safer than other anesthesia methods in geriatric patients and orthopedic surgeries.

Keywords: Lumbar plexus block, geriatric hip surgery, orthopedic surgery

#### ÖZ

Alt ekstremitte periferik sinir blokları, ortopedik cerrahi işlemler başta olmak üzere mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda azaltabilen uygulamalardır. Bu uygulamalar, nöroaksiyal bloklar ve genel anesteziye göre daha az komplikasyona sahip olmaları, hastalara etkin postoperatif analjezi temin etmeleri ve hastaların mobilizasyonlarını hızlandırmaları nedeniyle sıklıkla kullanılan üstün anestezi ve analjezi uygulamalarıdır. Bu olgu sunumundaki geriyatrik hastada lomber pleksus bloğu güvenle kullanılarak hastanın cerrahisi tamamlanmıştır. 78 yaşında 75 kg olan erkek hasta düşme sonucu sol femur fraktürü gelişmesi nedeniyle ortopedi servisine yatırılmıştır. Hastanın yapılan preoperatif değerlendirilmesinde alzheimer hastası olduğu, akut bronşit tanısıyla göğüs hastalıkları tarafından tedavi başlandığı, hipertansiyon, kardiyak aritmi, diabetes mellitus tanılarının olduğu ve tedavi aldığı öğrenildi. Bu olgu sunumunda, American Society of Anesthesiologists'e göre ASA 4 sınıflandırmasında yer alan geriyatrik kalça cerrahisi yapılacak hastaya anestezi yöntemi olarak lomber pleksus bloğu uygulandı. Lomber pleksus bloğu ile hastada operasyon için etkin analjezi sağlandı. Hastanın operasyon süresince hemodinamisi stabil olarak seyretti ve güvenli bir anestezi sağlandı. Hastanın yüksek ASA'ya sahip olması genel anestezi ve spinal anestezi için riskli bulunmuştur. Bundan dolayı, geriyatrik hastalarda ve ortopedik cerrahilerde periferik blokların diğer anestezi yöntemlerine göre güvenli bir alternatif olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Lomber pleksus bloğu, Geriyatrik kalça cerrahisi, Ortopedik cerrahi

Geliş Tarihi: 17.01.2019 Kabul Tarihi: 09.02.2019 Yayınlanma Tarihi: 23.04.2019

\* Sorumlu Yazar: Emre Atay Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi ABD, Afyonkarahisar, Türkiye. Tel:02722463301 mail: eemreatay@gmail.com

ORCID:0000-0002-2378-1183

## GİRİŞ

Geriatric dönemde görülen kalça kırıkları, bu yaş popülasyonundaki osteoporozla bağlı kırıkların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır [1]. Günümüzde görülen geriatric kalça kırığı insidans oranının sabit kalması durumunda bile 2050 yılında dünya genelinde osteoporozla bağlı kırıkların iki katına çıkacağı, bu vakalara bağlı harcamaların 6 kat artacağı ve kalça kırığı vakalarının 6.26 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [2,3]. Ülkemizde de kalça kırığı insidans oranının 20 yıl içinde belirgin derecede arttığı, 2035 yılında ise yılda 60.000 yeni vakanın görüleceği belirtilmektedir [4]. Bununla birlikte geriatric popülasyondaki bireylerde basit düşme sonrası meydana gelen kalça kırıklarında mortalite oranı son derece yüksektir. Yapılan farklı çalışmalarda kalça kırıklarının bir yıllık mortalite oranları %14 ile %36 arasında değişmekte, hastaların %23.8'i birinci yılda kaybedilmekte ve her üç hastadan biri bakıma muhtaç hale gelmektedir [5,6]. Geriatric hastalarda kalça kırıklarında ve cerrahisinde mortalite oranının bu denli yüksek olmasının nedenleri arasında hastaların kısıtlı fizyolojik adaptasyon kapasitelerinin ve emboli riskinin bulunması düşünülmektedir. Bundan dolayı, kardiyak ve respiratuvar açıdan yüksek riskli hastalarda özellikle ortopedik cerrahi operasyonlarında genel anesteziye iyi bir alternatif olarak periferik sinir blokları ve rejyonel anestezi teknikleri kullanılmaktadır. Böylelikle pre ve postoperatif dönemde gelişebilecek morbidite ve mortalite oranı ciddi şekilde azalmaktadır [7,8].

Üst ve alt ekstremitte cerrahilerinde kolaylıkla uygulanabilen periferik sinir blokları genel anestezi ve santral blok uygulamalarına göre daha avantajlıdır. Bu avantajları arasında solunuma ve hemodinamiye etkisi, anesteziyle ilgili komplikasyon gelişme riskinin az olması ve derlenme süresinin daha kısa olması sayılabilir [9,10]. Periferik sinir bloklarından lomber pleksus bloğu (LPB) ileri bir sinir bloğu tekniğidir. Anterolateral ve medial uyluk bölgesi ile diz ve dizin altında kalan safen siniri de içeren lomber pleksusun tüm yayılım alanında anestezi ve analjezi sağlamaktadır. Bununla birlikte daha yüzeysel tekniklere göre iğnenin derin kas grupları içerisine yerleştirilmesi sebebiyle çok dikkatli uygulanması gereken bir tekniktir [11].

Bu çalışmada sol femur fraktürü nedeniyle stimp-

leks eşliğinde prilokain-bupivakain kullanılarak LPB uygulanan hastaya ait olgu sunumu gerçekleştirilmiştir.

## OLGU SUNUMU

78 yaşındaki erkek hasta düşme ve sol uyluk bölgesinde ağrı şikayetiyle Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuştur. Hastaya yapılan klinik ve radyografik değerlendirmeye (Resim 1) göre sol femur fraktürüne bağlı ortopedi servisine yatırıldı. Hastanın preoperatif değerlendirilmesine ve anamnez öyküsüne göre alzheimer hastası olduğu, akut bronşit tanısıyla göğüs hastalıkları tarafından tedavi başlandığı, hipertansiyon, kardiyak aritmi ve diabetes mellitus ile ilgili tedavi aldığı öğrenildi. Yapılan ekokardiyografi (EKO)'de ejeksiyon fraksiyonu (EF)'nin %40 ve sol ventrikülde hipertrofi olduğu belirlendi. Hastanın elektrokardiyografi (EKG)'sinde supraventriküler taşikardi saptandı. Laboratuvar değerlerine de bakıldıktan sonra (Hemoglobin (hb): 11.9 g/dl, Lökosit (WBC): 10.8, Glukoz: 199mg/dl, Kan Üre Azotu (BUN): 61 mg/dl, Kreatinin: 1.46 mg/dl, Potasyum (K): 5.51 mEq) American Society of Anesthesiologists sınıflandırmasına göre ASA 4 olarak değerlendirilen hastaya LPB yapılmasına karar verildi. Onam alınan hastaya, operasyon odasına alımını takiben 18 gauge (G) intraket ile periferik venöz damar yolu açıldı. %0.9 sodyum klorür (NaCl) infüzyonu 1-3ml/kg/saat olacak şekilde başlandı. EKG, periferik oksijen saturasyonu ve noninvaziv kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Başlangıç değerleri kayıt altına alınan (tansiyon arteriyel (TA): 150/80mmHg, kalp atım hızı (KAH): 85/dk, periferik oksijen saturasyonu (SpO2): %88) hastaya premedikasyon yapılmadan önce 4 lt/dk gidecek şekilde nazal oksijen verildi.

Hasta LPB yapılacak bölge yukarıya gelecek şekilde lateral dekübit pozisyonunda masaya yatırıldı. Üstteki ekstremitte, kalça ekleminde 40° fleksiyon ve 20°-30° abduksiyona getirilerek serbest bırakıldı. Diz ise bloke edilecek olan ekstremitede (üstteki ekstremitte) 90°lik bir açıyla fleksiyona getirildi. İliak krestler arasında düz bir hat (Bu hat, dördüncü lomber vertebranın (L4) spinöz çıkıntısından veya dördüncü ve beşinci lomber vertebra-lar (L4-L5) arasındaki aralıktan geçer) çizildi. Orta hatta lomber vertebraların spinöz çıkıntılarında

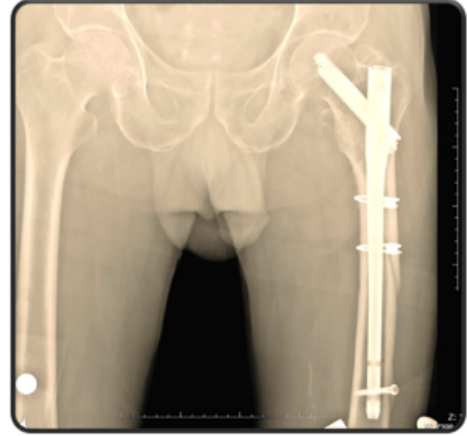
geçen vertikal bir hat çizildi. Enjeksiyon noktası iki hattın kesiştiği noktadan horizontal hat üzerinde 4 cm uzaktaki nokta olarak belirlendi. Bölge aseptik olarak temizlendi ve örtüldü. %1 lidokainle (2 ml) intradermal lokal anestezi sağlandı. Sinir stimülatörüne (Stimuplex Pajunk, Germany) bağlı 100 mm uzunluğundaki blok iğnesi cilde dik, zemine paralel olarak girildi. Lomber vertebranın transvers çıkıntısı veya lomber pleksus stimülasyonu (Kuadriseps kası seğirmesi) hissedilene kadar blok iğne ilerletildi. 4-5 cm derinlikte transvers çıkıntıya temas edildiğinde, iğne cilde kadar geri çekildi ve bu kez transvers çıkıntıyı geçmek için kaudale doğru yeniden yönlendirilerek ilerletildi. Lomber pleksusun bu seviyedeki stimülasyonu, yine kuadriseps femoris kası seğirmesi ve patella-daki ritmik seğirme ile karakterize olduğu için iğne, kuadriseps kası seğirmesi 0.5 mA veya daha düşük akımda ortaya çıkana kadar ilerletildi. Bu düzeyde stimülasyon tespit edildiğinde, her 5 ml de bir aspirasyon testi uygulanarak, toplam 35 ml lokal anestetik solüsyonu (%0.5'lik hiperbarik bupivakainden 16 ml, %2'lik citanestten (prilokain) 10 ml, 9 ml %0.9 NaCl) verildi. İşlemin ardından hasta supin pozisyona getirildi.



Resim 1. Hastanın sol femur fraktürüne ait preoperatif röntgen görüntüsü

Çalışmamızda duysal blok değerlendirmesi için pinpirik ve dokunma (sıcak-soğuk) testi (Duyu kaybı yoksa: 0 puan, pinpirik testi kaybında: 1 puan, dokunma testi kaybında: 2 puan) kullanıldı. LPB'nun duysal muayenesi hastanın blok yapılan ekstremité tarafında, meme başı hizasından başlanarak ön aksiler hat boyunca sefalden kaudale doğru 22G iğne ve alkol ile ıslatılmış pamuk

kullanılarak yapıldı. Kalça, diz ve ayak hareketleri ile motor bloğun değerlendirilmesi için modifiye edilmiş Bromage Skalası [Motor blok yok (Bromage: 0)= 0 puan, Parsiyel blok (Parezi: Bromage 1, 2)= 1 puan, Tam blok (Paralizi: Bromage: 3)= 2 puan] kullanıldı. Hasta başlangıçta ve 5, 10, 15, 20, 30 ve 45. dakikalarda değerlendirildikten sonra torakal 12 dermatom seviyesinde duysal blok oluştuğunda, 1 mg intravenöz dormicum ile sedasyon sağlanarak cerrahiye teslim edildi. Hastaya ortopedi uzmanı tarafından büyük kemik kırıkları cerrahisi ve çivileme uygulandı (Resim 2). Hemodinamisi stabil olan hastanın operasyonu boyunca ağrısı olmadığı gözlemlendi. Toplam bir saat süren operasyon sonunda hasta uyanma odasına alındı ve takiplerinde sorun olmayan hasta servisine transfer edildi.



Resim 2. Hastanın çivileme cerrahi sonrası röntgen görüntüsü

## TARTIŞMA

Alt ekstremitéde cerrahi girişimler için gerekli anesteziyi oluşturabilmek amacıyla birçok sinirin bloke edilmesi gereklidir. Bu sinirlerin hepsinin birden bloke edilebilmesi LPB ile mümkün olmakta ve bu rejyonel anestezi tekniği ortopedik cerrahi operasyonlarında genel anesteziye alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır [12-16]. Periferik sinir bloklarında hastaların uyanık olması anestezi düzeyi ile ilgili daha yakın takip imkânı sağlamakta, aynı zamanda hastalarda hemodinamik değişiklikler daha az görülmektedir. Bununla birlikte bu uygulamalar özellikle ortopedik cerrahi operasyonlarında mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda azaltabilen uygulamalardır. Aynı zamanda bu uygulamalar, genel anesteziye nazaran daha az komplikasyon gelişmesi, periferik sinir bloklarının hastaların iyileşme sürecinde daha erken



mobilizasyon sağlanmasına yardımcı olması ve postoperatif dönemde etkin anestezi ve analjezi sağlanması nedenleriyle sıklıkla tercih edilmektedir [17,18]. Periferik sinir bloklarının önemli yanlarından birisi de uygulama yapılan hastaların tedavi süreçlerinde yoğun bakıma daha az oranda ihtiyaç duymalarıdır. Bu bağlamda düşük ve geriatrik hastalara periferik sinir bloğu uygulanarak yapılan cerrahi müdahalelerde tedavi süresi boyunca hastaların yoğun bakım takiplerinin sorunsuz seyrettiği bildirilmiştir [16,19].

Çalışmadaki düşük ve geriatrik olguya ortopedi uzmanı tarafından yapılan tetkikler sonucunda sol femur fraktürü sebebiyle kırık cerrahisi yapılmasına karar verildi. Hastanın anestezi uzmanları tarafından değerlendirilmesi neticesinde genel ve spinal anestezi için uygun şartları taşımaması, riskli bulunması ve yüksek ASA'ya sahip olması üzerine rejyonel anestezi tekniklerinden LPB uygulanmasına karar verildi. LPB ile hastada operasyon için etkin analjezi sağlanmış olup hastanın operasyon süresince hemodinamisi stabil olarak seyretmiş ve güvenli bir anestezi sağlanmıştır. Sonuç olarak, geriatrik hastalarda ortopedik cerrahi operasyonlarında periferik sinir bloklarının diğer anestezi yöntemlerine güvenli bir alternatif olabileceği kanaatindeyiz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### KAYNAKLAR

1. Ghafoori S, Keshtkar A, Khashayar P, Ebrahimi M, Ramezani M, Mohammadi Z, et al. The risk of osteoporotic fractures and its associating risk factors according to the FRAX model in the Iranian patients: a follow-up cohort. *J Diabetes Metab Disord*. 2014 Oct 22;13(1):93. PMID: 25349839
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992 Nov;2(6):285-9. PMID: 1421796
3. Bleibler F, Konnopka A, Benzinger P, Rapp K, König HH. The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany-a demographic simulation model. *Osteoporos Int*. 2013 Mar;24(3):835-47. PMID: 22797490
4. Tuzun S, Eskiurt N, Akarimak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012 Mar;23(3):949-55. PMID: 21594756
5. Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res*. 1996 Dec;11(12):1935-42. PMID: 8970896
6. Levine BR, Meere PA, DiCesare PE, Zuckerman JD. Hip fractures treated by arthroplasty. In: Callahan JJ, Rosenberg AA, Rubash HE, editors. *The adult hip*. Vol. 2, 3rd ed. Philadelphia: LWW; 2007. p.187-211.
7. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000 Dec 16;321(7275):1493. PMID: 11118174

8. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2000 Apr;84(4):450-5. PMID: 10823094
9. Fanelli G, Casati A, Aldegheri G, Beccaria P, Berti M, Leoni A, et al. Cardiovascular effects of two different regional anaesthetic techniques for unilateral leg surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Jan;42(1):80-4. PMID: 9527749
10. Chia N, Low TC, Poon KH. Peripheral nerve blocks for lower limb surgery-a choice anaesthetic technique for patients with a recent myocardial infarction?. *Singapore Med J*. 2002 Nov;43(11):583-6. PMID: 12680529
11. Hadzic A, Carrera A, Clark T, Gadsden J, Karmakar M, Sala-Blanch X, Vandepitte C, Xu D, editors. *Hadzic's peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound-guided regional anesthesia*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 144.
12. Kaygusuz K, Gürsoy S, Kol Özdemir İ, Öztürk H, Mimaroglu C. Yüksek riskli hastada kombine siyatik-femoral sinir bloğu (olgusu). *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;28(1):37-40.
13. Cousins MJ, Carr DB, Horlocker TT, Bridenbaugh PO, editors. *Cousins and Bridenbaugh's neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine*. 4th ed. Philadelphia: LWW; 2007. p. 373-94.
14. Ütebey G, Akkaya T, Alptekin A, Sayın M, Gümüş H, Ateş Y. Total kalça protez operasyonlarında lomber pleksus bloğu ve epidural bloğun total kan kaybı ile postoperatif analjeziye etkileri. *Ağrı*. 2009;21(2):62-68.
15. Koşucu M, Beşir A, Eroğlu A. Peripheral nerve block to the lower extremity despite relative contraindication (two cases). *J Anesthesiol Clin Sci*. 2013;2:1-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.7243/2049-9752-2-29>
16. Özmen H, Aydınli B. Kalça cerrahisinde siyatik ve femoral (1 in 3) sinir bloğu kombinasyonu. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2017;39(3):98-103. DOI: 10.20515/otd.340152
17. Tran DQ, Clemente A, Finlayson RJ. A review of approaches and techniques for lower extremity nerve blocks. *Can J Anaesth*. 2007 Nov;54(11):922-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03026798>
18. Topçu İ. Alt ekstremitte periferik sinir blokları. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi-Özel Konular Sayısı*. 2015;8(3):96-104.
19. Naja Z, Hassan MJ, Khatib H, Ziade MF, Lonqvist PA. Combined sciatic-paravertebral nerve block and general anaesthesia for fractured hip of elderly. *Middle East J Anesthesiol*. 2000;15(5):559-68. PMID: 11126507

#### How to cite this article/Bu makaleye atıf için:

Balci MA, Şimşek Ç, Atay E, Ertekin A, Tahta Y. [Lumbar plexus block in fond elderly patient with hip surgery: Case Report]. *Acta Med. Alanya* 2019;3(1):81-84. Turkish DOI:10.30565/medalanya.513983

## Bilateral Superior Semicircular Canal Dehiscence in Patient With Persistent Ear Pain

Persistan Kulak Ağrısı Yakınması Olan Hastada Bilateral Süperior Semisirküler Kanal Dehisansı

Kübra Çoban<sup>1\*</sup>, Feride Kural Rahatlı<sup>2</sup>, Erdiñç Aydın<sup>1</sup>

1.Baskent Universty, Faculty of Medicine, Department of Ear, Nose and Throat-Head and Neck Surgery, Ankara, Turkey.

2.Baskent Universty, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey.

### ABSTRACT

Superior semicircular canal dehiscence is a radiological diagnosis which is associated with sound-induced hearing loss, vertigo, nystagmus and oscillopsia. The clinical manifestations have been explained by the absence of a bony cover, generating a 'third window'. In one temporal bone survey the prevalence was reported as 5 cases in 1000 temporal bones, whereas, bilateral involvement was observed in one case. Here we present an otherwise healthy adult patient suffering from bilateral persistent ear pain, in whom bilateral superior semicircular canal dehiscence was the sole pathology. Bilateral canal dehiscence is a very rare entity and ear pain is unlikely in these cases. To our knowledge, there has been no similar cases reported in the literature so far.

Keywords: Superior semicircular canal, dehiscence, otalgia

### ÖZ

Süperior semisirküler kanal dehisansı, ses ile tetiklenen işitme kaybı, vertigo, nistagmus ve osilopsi ile seyreden radyolojik bir tanıdır. Klinik bulgular, kanal üzerindeki kemik yapının bulunmaması nedeniyle gelişen 'üçüncü pencere' ile açıklanmaktadır. Bir çalışmada 1000 temporal kemiğin 5'inde bu patoloji bildirilmiştir. Aynı çalışmada bilateral tutulum ise yalnızca bir vakada bildirilmiştir. Bu yazımızda, her iki kulağında uzun yıllardır kulak ağrısı dışında, ek yakınması olmayan, ve bilateral superior semisirküler kanal tutulumu tespit edilen erişkin hasta sunulmaktadır. Bilateral kanal dehisansı nadir görülen bir patolojidir ve bu vakalarda kulak ağrısı beklenmeyen bir semptomdur. Literatür taramamızda benzer bir vakaya rastlanılmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Süperior semisirküler kanal, dehisans, otalji

Received Date: 26.10.2018 Accepted Date: 21.02.2019 Published Date: 23.04.2019

\*Corresponding Author: Kübra Çoban. Baskent Universty, Faculty of Medicine, Tıp Fakültesi, Department of Ear, Nose and Throat-Head and Neck Surgery, Ankara, Turkey. Phone +905327254196 mail: kubracob81@gmail.com

ORCID:0000-0002-4633-0983



## INTRODUCTION

As defined by Minor et al. in 1998, patients with superior semicircular canal dehiscence syndrome (SSCDS), develop sound and/or pressure induced vertigo, hearing loss, disequilibrium due to a 'third window' which causes an acoustic energy loss and increased stimulation of the audiovestibular system [1-4]. Here we present an otherwise healthy adult patient with persistent pain in both ears, and bilateral superior semicircular canal dehiscence was the sole pathology. Bilateral superior semicircular canal dehiscence (SSCD) is very rarely observed in the literature and ear pain is not an expected symptom in these cases. To our knowledge, there has been no similar cases reported in the literature so far.

## CASE REPORT

A 53 years old male, attended to our clinic with chronic ear pain in both ears. The pain was not sharp or throbbing, could start at any time of the day, lasted for hours, and exacerbated with loud sounds. He had never experienced any additional audiovestibular symptoms including hearing loss, vertigo, dizziness, tinnitus and ear fullness, so far. His otorhinolaryngology examination including fiberoptic endoscopic view was within normal limits. There were no pathological findings that may cause referred ear pain (Temporomandibular joint, cervical vertebrae, laryngeal pathologies etc.). No evidence of Tullio phenomenon and Hennebert sign was observed. His pure tone hearing levels and tympanometry findings were within normal limits and the acoustic reflexes were present in both ears. High resolution computed tomography scanning (HRCT) was performed using a Siemens Hi-Speed computed tomography (CT) scanner (Siemens, Erlangen, Germany) with the scanning parameters of 130 kV, 94 mA. Patient underwent scanning in the supine position with the head rec-lined and neck flexed. The scan plane was parallel to the orbitomeatal line and skull base. Images were acquired in the sequential mode with a 1 mm slice thickness and zero interslice gap. The images were reformatted from the raw data using a 512x512 matrix. Measurements were performed in a workstation (GE Advantage, Windows version 4.2; GE Medical Systems, Wilmington, MA, USA). For the optimal evaluation of superior

semicircular canal dehiscence, coronal reformatted imagings were obtained. There was no evidence of other external, middle or inner ear pathologies except bilateral SSCD (Figure 1-2). The size of the dehiscences in the right and left ear were 1,1mm and 0,8 mm respectively (Figure 3).

He had no related audiovestibular symptoms that remarkably affect his quality of life, therefore surgical procedures were not considered. He is still in close follow-up. He was referred to the Neurology clinic for an evaluation with regards to idiopathic intracranial hypertension (IIH).

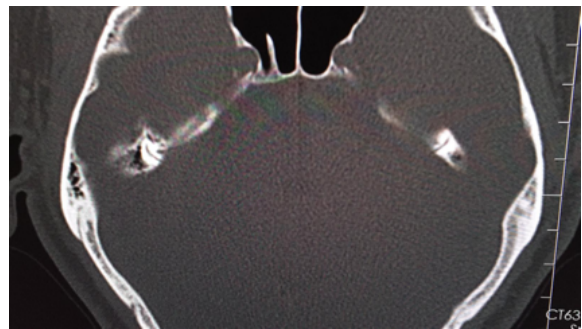


Figure 1: Bilateral SSCD axial image

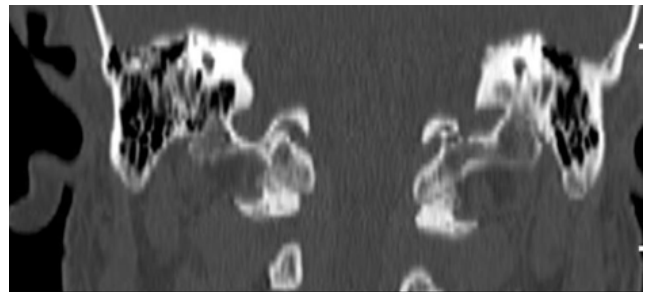


Figure 2: Bilateral SSCD coronal reconstruction view.



Figure 3: Bilateral SSCD coronal reconstruction view. Sizes of right and left ear dehiscences were shown.

## DISCUSSION

The incidence of SSCD was 0.7% in a temporal bone study by Carey et.al [5]. In that study they reported only one case with bilateral involvement. Clinical findings often occur around middle age [6]. According to Minor et al., 92.3% of cases have vestibular symptoms, and 95% of these cases also have vestibular signs. Audiological symptoms, however, were observed in 7.7% of those patients [1]. Interestingly, there were no audivestibular symptoms in this present case.

Superior semicircular canal dehiscence is diagnosed with HRCT [2]. There are differences among histopathological and radiographical studies with respect to the prevalence of SSCD. According to Crovetto et.al, SSCD is more frequently diagnosed radiographically, compared to temporal bone histopathologic evaluations [7].

Ceylan et al. reported 12% prevalence for unilateral, 4% for bilateral SSCD[8]. Belden et al. compared 0.5 mm and 1 mm slice thickness imagings, and, reported similar sensitivity but decreased specificity with 1 mm slice thickness imaging [9]. Poschl and Stenvers planes provide optimal evaluation for the superior semicircular canals [2]. According to Belden et al.[9], approximation of these planes reduces false negative results. The HRCT device in our hospital scans with 1mm thickness, however via coronal reformatted images superior semicircular canals were properly observed.

The clinical diagnosis is commonly achieved by vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) test. In symptomatic ears, decrease in the thresholds and increase in amplitudes are commonly noted [6]. The VEMP findings in asymptomatic individuals, are still uncertain and the relationship between the size of the dehiscence, the severity of the symptoms and signs and the VEMP results has not been fully demonstrated in the literature so far [11]. We perform VEMP tests frequently in our clinic, however as our patient had no SSCD related symptoms, he refused to do so.

The main audiological signs in these patients are related to conductive type hearing loss. A 5-10 decibel (dB) air bone gap in 2 or more subsequent frequencies is commonly observed. Acoustic reflexes are commonly preserved [10]. Also there are

few reports with sensorineural hearing loss [3,10]. However in our case, pure tone hearing levels both for air and bone conduction were within normal limits, and the reflexes were preserved. Though still contradictory, there are reports suggesting a positive correlation between the dehiscence size and the air bone gap [10,12]. Why some patients have solely vestibular or audiological complains, some others have both audio-vestibular symptoms, and some patients have no audiovestibular symptoms? is still unanswered [13]. Mikulec et.al observed bilateral SSCD in siblings and suggested a genetic predisposition [13]. However Ceylan et.al, observed 3 bilateral SSCD cases among 5 patients with a history of trauma [8]. They suggested that, trauma may induce vestibular symptoms in patients with congenitally thin bony layer over the semicircular canals [8].

Cho et.al investigated the incidence of SSCD in patients with chronic otitis media and detected a significantly increased incidence of SSCD in the normal ears (bilateral involvement). They suggested that both congenital and developmental etiologies contribute to the development of SSCD [14].

There are studies supporting that, the congenitally thin bony covering of the semicircular canals, may become dehiscent by time due to trauma or increased intracranial pressure [6]. Therefore it should be kept in mind that asymptomatic individuals may become symptomatic ultimately.

The best treatment strategy is to avoid the stimuli inducing the symptoms[6]. Surgical procedures are preferred in severe and persistent cases. In this present case, surgery was not considered.

In this case study we presented SSCD with bilateral involvement, in a patient suffering from bilateral chronic persistent ear pain, that could not be explained by any other pathology. To the best of our knowledge, there is no data in the literature that may associate SSCD with chronic ear pain. However the presence of bilateral ear pain, absence of any other pathology leading to primary and secondary ear pain, suggest that there may be a relationship between SSCD and ear pain. Even in radiological studies, SSCD cases with bilateral involvement are rarely observed and clinical manifestations in those cases are still unclarified in the



literature. Further studies are essential.

In addition, as aforementioned, increased IIH may cause SSCD. As in our present case, it should be kept in mind that chronic persistent ear pain may develop due to IIH, thus the patient was referred to the Neurology department [15]. The increased awareness of otorhinolaryngologist about SSCD will shed light on further studies.

**Conclusion:** Ear pain is not an expected symptom in SSCD cases. To our knowledge there were no similar cases in the literature. It should be kept in mind that radiological evaluation of temporal bone structures may be necessary in chronic ear pain with unknown etiology.

**Conflict of interest:** The authors have nothing to disclose and there are no conflicts of interests.

**Funding sources:** There is no source of funding or financial interest in this study.

15. Reitsma S, Stokroos R, Weber JW, van Tongeren J. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension Presenting With Sensorineural Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015 Dec;124(12):996-1001. PMID: 26082474

**How to cite this article/Bu makaleye atif için:**

Çoban K, Rahatlı FK, Aydın E. Bilateral Superior Semicircular Canal Dehiscence in Patient With Persistent Otagia. *Acta Med. Alanya* 2019;3(1):85-88. DOI:10.30565/medalanya.475057

#### KAYNAKLAR

- Minor LB. Clinical manifestations of superior semicircular canal dehiscence. *Laryngoscope.* 2005;115(10):1717-27. PMID: 16222184
- Manzari L, Modugno GC. Bilateral dehiscence of both superior and posterior semicircular canals. *Otol Neurotol.* 2009;30(3):423-5. PMID: 18997636
- Kanaan AA, Raad RA, Hourani RG, Zaytoun GM. Bilateral superior semicircular canal dehiscence in a child with sensorineural hearing loss and without vestibular symptoms. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(6):877-9. PMID: 21524803
- Hamid MA. Bilateral dehiscence of the superior semicircular canals. *Otol Neurotol* 2001;22(4):567-8. PMID: 11449118
- Carey JP1, Minor LB, Nager GT. Dehiscence or thinning of bone overlying the superior semicircular canal in a temporal bone survey. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(2):137-47. PMID: 10680863
- Yew A, Zarinkhou G, Spasic M, Trang A, Gopen Q, Yang I. Characteristics and management of superior semicircular canal dehiscence. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2012 Dec;73(6):365-70. PMID: 24294552
- Crovetto M, Whyte J, Rodriguez OM, Lecumberri I, Martinez C, Eléxpuru J. Anatomic-radiological study of the Superior Semicircular Canal Dehiscence Radiological considerations of Superior and Posterior Semicircular Canals. *Eur J Radiol.* 2010 Nov;76(2):167-72. PMID: 19540691
- Ceylan N, Bayraktaroglu S, Alper H, Savaş R, Bilgen C, Kirazlı T, Güzelmansur I, Ertürk SM. CT imaging of superior semicircular canal dehiscence: added value of reformatted images. *Acta Otolaryngol.* 2010 Sep;130(9):996-1001. PMID: 20205621
- Belden CJ, Weg N, Minor LB, Zinreich SJ. CT evaluation of bone dehiscence of the superior semicircular canal as a cause of sound- and/or pressure-induced vertigo. *Radiology.* 2003 Feb;226(2):337-43. PMID: 12563123
- Teixeira EO, Fonseca MT. Superior Semicircular Canal Dehiscence Syndrome without Vestibular Symptoms. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):210-2. PMID: 25992092
- Chilvers G, McKay-Davies I. Recent advances in superior semicircular canal dehiscence syndrome. *J Laryngol Otol.* 2015;129(3):217-25. PMID: 25655361
- Niësten ME, Hamberg LM, Silverman JB, Lou KV, McCall AA, 1Windsor A, Curtin HD, Herrmann BS, Grolman W, Nakajima HH, Lee DJ. Superior canal dehiscence length and location influences clinical presentation and audiometric and cervical vestibular-evoked myogenic potential testing. *Audiol Neurootol.* 2014;19(2):97-105. PMID: 24434937
- Mikulec AA, McKenna MJ, Ramsey MJ, Rosowski JJ, Herrmann BS, Rauch SD, Curtin HD, Merchant SN. Superior semicircular canal dehiscence presenting as conductive hearing loss without vertigo. *Otol Neurotol.* 2004 Mar;25(2):121-9. PMID: 15021770
- Cho YW, Shim BS, Kim JW, Kim TS, Ahn JH, Chung JW, Lee KS, Yoon TH, Park HJ. Prevalence of radiologic superior canal dehiscence in normal ears and ears with chronic otitis media. *Laryngoscope.* 2014 Mar;124(3):746-50. PMID: 23794324



## An atrial fibrillation case during colonoscopy preparation

### Kolonoskopi hazırlığı esnasında başlayan atriyal fibrilasyon olgusu

Merve Şanlıer<sup>1</sup>, İrfan Karahan<sup>1\*</sup>

1.Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

#### ABSTRACT

Atrial fibrillation is a frequent arrhythmia that has increased prevalence with age and resulted serious morbidities like thromboembolism and mortality. Early diagnosis and prophylaxis are crucial. Colonoscopy procedure is frequent procedure that is used for diagnosis, screening and treatment. Before this procedure, specific diet and drugs are administered for bowel emptying. Especially volume depletion and arrhythmia are considered in elderly patients. In this case report, an atrial fibrillation presentation was reported during colonoscopy.

Keywords: Colonoscopy, atrial fibrillation, bowel preparation

#### ÖZ

Atriyal fibrilasyon; sıklığı yaşla artan, tromboembolik olay gibi ciddi mortalite ve morbiditelerle seyredilen sık bir aritmidir. Bu durumun tanınması ve erken önlem alınması çok önemlidir. Kolonoskopi işlemi, gerek tanıs ve tarama amaçlı, gerek tedavi amaçlı sık kullanılan bir girişimsel yöntemdir. Kolonoskopi işlemi öncesi, barsak boşalmasını sağlamak amacıyla özel bir diyet ve barsak boşaltıcı ilaçlar uygulanmaktadır. Özellikle yaşlı hastalarda sıvı kaybı ve aritmi gibi durumlar açısından dikkatli olunmalıdır. Bu olguda kolonoskopi hazırlığı esnasında gelişen bir atriyal fibrilasyon olgusu rapor edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kolonoskopi, atriyal fibrilasyon, barsak hazırlığı

Geliş Tarihi: 31.01.2019 Kabul Tarihi: 06.04.2019 Yayınlanma Tarihi: 23.04.2019

\* Sorumlu Yazar: İrfan Karahan, Dr. Öğr. Üyesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye Tel:05447396991 mail: irfan\_karahan@yahoo.com

ORCID:0000-0003-4669-1751

## Giriş

A triyal fibrilasyon (AF), klinik pratikte en sık görülen kardiyak aritmidir. AF hastaları ölüm, kalp yetmezliği, hastaneye yatma ve tromboembolik olaylar için artmış riske sahiptir [1]. AF'nin prevalansı genel populasyonda binde 4 olarak tahmin edilmekte ve yaşla artış göstermektedir. İki ayrı çalışmada prevalans 60 yaşın üstündeki populasyonda %2-4, 75 yaşın üstündekilerde ise %11,6 olarak bildirilmiştir [2-4]. AF insidansı da yaşla ilişkili olup erişkinlerde her on yaş için yaklaşık iki kat artmaktadır. İnsidans 55-64 yaşları arasında her yıl için binde 2-3, 85-94 yaşları arasında her yıl için binde 35 olarak verilmektedir [5]. Kolonoskopi hem diagnostik hem de terapötik olarak kullanılan; rektum, kolon ve terminal ileumun bir kısmının muayene ve tedavisine izin veren tanısal bir yöntemdir. Kolonoskopi için mükemmel bir bağırsak hazırlığı önemlidir çünkü tüm kolonik mukozanın görüntülenmesine izin verir ve terapötik manevraların güvenliğini artırır [6]. Kötü kolonoskopi hazırlığı, tedavi süresinin uzamasına, komplikasyon riskine ve eksik tanı olasılığına yol açar [7]. Yüksek kalitede bir inceleme yapmak, tüm kolon mukozasının dikkatli bir şekilde görüntülenmesini gerektirir ve bunun için kolonoskopi öncesi hastalarda bağırsak temizliği yapmak için çeşitli ilaçlar kullanılır. Bunlardan bazıları; polietilen glikol (PEG), magnezyum sitrat, sodyum fosfat (fosfosoda), oral sodyum sülfat, laksatif olarak senna, sodyum pikosülfat/magnezyum sitrattir. Senna, kolonik bakteriler ile aktifleşen antrakinin türevleri içeren bir uyarıcı laksatiftir. Aktifleşmiş türevlerin intestinal mukoza üzerinde doğrudan bir etkisi vardır, bu da kolonik motilite oranını artırır, kolonik geçişi iyileştirir ve su ve elektrolit salgılamasını inhibe eder [8]. Senna, bisakodile benzer bir şekilde polietilen glikol elektrolit lavaj solüsyonu (PEG-ELS) rejimlerinin bir tamamlayıcısı olarak kullanılmıştır. PEG-ELS ile birlikte kullanıldığında senna ve bisakodil arasında herhangi bir fark bulunmamıştır [9]. Sennanın PEG-ELS çözeltileriyle birleşik kullanımının bağırsak hazırlık kalitesini arttırdığı ve etkili bir bağırsak hazırlığı için gerekli olan PEG-ELS miktarını azalttığı ortaya konmuştur [10,11]. Kolonoskopi hazırlığı esnasında, PEG kullanımıyla nadir de olsa kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar belirtilmiştir [12]. Sunduğumuz olguda kolonoskopi hazırlık aşamasında AF gelişen bir hasta rapor edilmiştir.

## Olgu Sunumu

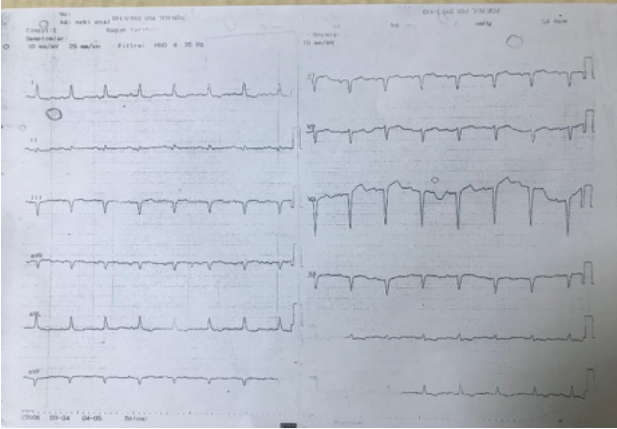
Yetmiş üç yaşında erkek hasta, öksürük balgam yakınması ile hastanemize başvurmuş olup pnömoni sebebi ile hospitalize edilmiştir. Bilinen komorbiditesi olmayan hastanın ailede koroner arter hastalığı öyküsü mevcut olup hastada 10 yıl önce koroner anjiyografi yapılmış ve stentleme uygulanmış. Hastaneye başvuru anındaki elektrokardiyografisi normal sinüs ritmindeydi (Resim1). Ekokardiyografide "Ejeksiyon fraksiyonu %60, grade 1 diyastolik disfonksiyon mevcut, sol ventrikül konsantrik hipertrofik, duvar kalınlığı artmış." olarak saptandı. Hastada yatış esnasında yapılan tetkiklerde hiperkalsemi olması sebebi ile hastadan hiperkalsemi etiyolojisi araştırılması amacı ile parathormon (PTH), tiroid fonksiyon testleri, idrar kalsiyumu, vitamin D düzeyi, parathormon ilişkili peptid (PTH-rP) bakılmış. Hastada PTH baskılanmış, vitamin D düşük, PTH-rP yüksek saptanmıştı (Tablo 1). Hastanın elektrolit tedavisi düzenlendi, intravenöz hidrasyonla elektrolit düzeyleri normal sınırlara getirildi.

Tablo 1. Hastanın AF'ye girdiği andaki laboratuvar özellikleri

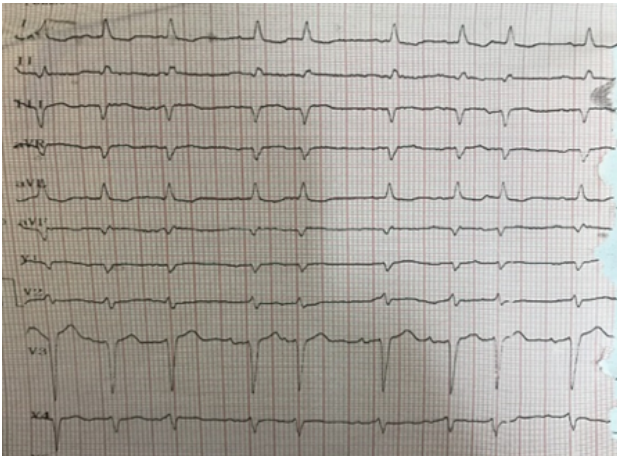
Parametre	Hastanın değerleri	Normal aralıklar
Serum Kreatinin	0,63 mg/dl	0,8-1,2 mg/dl
Serum Sodyum düzeyi	140 mmol/L	135-145 mmol/L
Serum Potasyum düzeyi	3,6 mmol/L	3,5-5,1 mmol/L
Serum Kalsiyum	13,12 mg/dl	8,8mg/dl-10,2 mg/dl
Serum Albumin	2,43 g/dl	3,5 g/dl-5,3 g/dl
Parathormon	12,09 pg/ml	15 pg/ml-65 pg/ml
25- hidroksivitamin D3	23,7 pg/ml	16 pg/ml-65 pg/ml
Alkalen fosfataz	47,12 UI/L	30 UI/L-120 UI/L
Total PSA	0,285 ng/ml	0 ng/ml-4,4 ng/ml
Serbest PSA	0,125ng/ml	0 ng/ml-1 ng/ml
24 saatlik idrarda kalsiyum	200,83 mg/gün	4mg/gün-300 mg/gün
Eritrosit sedimentasyon hızı	14 saat	0 saat-20 saat
TSH	1,73 Uu/ml	0,27 Uu/ml-4,2 Uu/ml
Serbest T3	1,74 pg/ml	2 pg/ml-4,4pg/ml
Serbest T4	0,9 ng/dl	1 ng/dl-1,7 ng/dl

Malignite ön tanısıyla taramalarına hastada torakoabdomene yönelik bilgisayarlı tomografi çekilmiş olup tomografide; özefagus duvarında 9 mm'ye varan kalınlık artışı izlendi. Rektumda 11

mm'ye varan diffüz duvar kalınlaşması izlendi. Bunun üzerine histopatolojik örnekleme yapmak amacıyla kolonoskopik girişim planlandı. Kolonoskopi hazırlama diyetine başlandı. Hastada bağırsak temizliği sırasında sennozid kullanılması planlandı. İşlemden bir gün önce sennozid kullanımı sonrası AF gelişti. Kardiyoloji konsültasyonu yapıldı. Medikal kardiyoversiyon sonrası aralıklı sinüse dönüş paroksizmal AF kabul edildi (Resim2). Hastanın elektrolit düzeyleri normal aralıklarda idi. Profilaktik ve terapötik işlemler uygulandı.



Resim 1. Hastanın yatış anındaki elektrokardiyogramı.



Resim 2. Hastanın atriyal fibrilasyona girdiğinde elektrokardiyogramı

## Tartışma

AF, kardiyak outputta azalma ve atriyal trombüs oluşumu ile ilgili olumsuz sonuçlara yol açabilen en yaygın kardiyak aritmidir. AF'nin tek bir nedeni yoktur. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp kapağı hastalığı, koroner anjiyografi sonrası, kronik akciğer hastalığı, kalp yetmezliği kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalığı, pulmoner em-

boli, hipertiroidizm, perikardit, virüs enfeksiyonu gibi birçok farklı neden AF'ye yol açabilir [1].

Bu olguda parathormon ve D vitamini düşüklüğü, PTH-rP yüksekliği mevcut olup hastada malignite ön tanısı düşünülmüştür. Malignite araştırılmasına yönelik yapılan incelemelere göre hastada endoskopik işlem olarak kolonoskopi yapılması planlanmıştır. Hastada kolonoskopik diyet sonrası bağırsak hazırlığı amaçlı sennozid kullanılmış olup hastada sennozid kullanımının hemen sonrasında EKG'de AF saptanmıştır. Literatürde sennozid sonrası AF gelişimiyle ilgili bilgiye rastlanmadı. Sennozidin bilinen sık yan etkileri, kolik ve kramp tarzı karın ağrısı olması ve ishaldir. Uzun süreli kullanımda veya yüksek doz uygulamalarında su ve özellikle potasyum açısından elektrolit kaybına neden olabilir [13]. Bizim olgumuzda, AF geliştiğinde herhangi bir elektrolit dengesizliği bulunmamaktaydı.

Bu olguda AF; ani gelişen dehidratasyon, sempatik vagal uyarı, otonomik disfonksiyon ve hastanın yaşı ile ilgili olabilir. AF, sennozidin yan etkisi olarak değerlendirilmemiştir. Özellikle parasempatik sistem ve vagal uyarının AF'ye yol açtığı bilinmektedir [14]. Bizim olgumuzda da lüminal distansiyon, artmış mide boşalma hızı ve kolonik sekresyon; parasempatik uyarımı tetiklemiş olabilir. Yakın zamanda bildirilen başka bir olgu sunumunda iki hastada PEG ile hazırlık sonrası AF bildirilmiştir. Mekanizma olarak elektrolit dengesindeki değişimler suçlanmış ve PEG ile hazırlanan hastalarda özellikle aritmiler ve diğer kardiyak etkiler açısından dikkatli olunması gerekliliği vurgulanmıştır [15].

Sonuç olarak özellikle yaşlı hastalarda kolonoskopi hazırlığı esnasında hipovolemi durumundan kaçınılması, ilaç kullanımı esnasında semptomların iyi takip edilmesi önemlidir. Kolonoskopi çok sık uygulanan bir işlem olması nedeniyle hazırlık esnasında doğabilecek aritmi gibi sorunlar açısından dikkatli olunmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**KAYNAKLAR**

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52. PMID:9737513
2. Lip GY, Brechin CM, LaneDA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*. 2012;142(6):1489-98. PMID: 22459778
3. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Euro Heart J* 2001;22(20):1852-923 PMID: 11601835
4. Werkö L. Atrial Fibrillation: Introduction In: SB Olsson, MA Allessie, RWF Campbell (eds). *Atrial Fibrillation. Mechanism and Therapeutic Strategies*. Armonk, NY, Futura-Publishing Company Inc. 1994; 1-13
5. Rodney HF. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344(14):1067-78 PMID: 11287978
6. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc*. 2006;63(7):894-909 PMID: 16733101
7. Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T, Early DS, Wang JS. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(6):1197-203. PMID: 22381531
8. Kolts BE, Lyles WE, Achem SR, et al. A comparison of the effectiveness and patient tolerance of oral sodium phosphate, castor oil, and standard electrolyte lavage for colonoscopy or sigmoidoscopy preparation. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(8):1218-23. PMID: 8338088
9. Ziegenhagen DJ, Zehnter E, Tacke W et al. Addition of Senna improves colonoscopy preparation with lavage: A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 1991;37(5):547-549. PMID: 1936833
10. Ziegenhagen DJ, Zehnter E, Tacke W. et al. Senna versus bisacodyl in addition to GoLyteLy lavage for colonoscopy preparation: a prospective randomized trial. *Z Gastroenterol*. 1992;30(1):17-9. PMID: 1557921
11. Iida Y, Miura S, Asada Y. et al. Bowel preparation for the total colonoscopy by 2000 ml of balanced lavage solution (GoLyteLy) and sennoside. *Gastroenterol Jpn*. 1992;27(6):728-733. PMID: 1468604
12. Ashraf S, Singh M, Singh M, Afonso L. Polyethylene glycol preparation for colonoscopy associated with heart failure exacerbation. *Am J Ther*. 2018;25(4):e495-e496 PMID: 28786822
13. [https://www.uptodate.com/contents/senna-drug-information?search=senna&-source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~34&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F220460](https://www.uptodate.com/contents/senna-drug-information?search=senna&-source=panel_search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F220460)
14. Hoff H, Geddes L. Cholinergic factor in auricular fibrillation. *J Appl Physiol*. 1955;8(2):177-192. Doi: 10.1152/jappl.1955.8.2.177
15. Marvin K. Atrial Fibrillation After Bowel Preparation for Colonoscopy. *Am J Ther*. 2018;25(6):e781-e783 PMID: 29782343

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**

Şanler M, Karahan İ. [An atrial fibrillation case during colonoscopy preparation] *Acta Med. Alanya* 2019;3(1):89-92. Turkish DOI:10.30565/medalanya.520374

## Scleral-fixated intraocular lens implantation techniques

### Skleraya sabitlenen göz içi lensi uygulama teknikleri

Ömer Faruk Recep<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Özel Ortadoğu 19 Mayıs Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara, Türkiye.

#### ABSTRACT

The ideal location of intraocular lens implantation is the posterior chamber. The capsular bag is left during the cataract operations in order to implant the intraocular lens in the position of the crystalline lens and the artificial lens is applied inside this bag. When the capsular bag is not protected we think fixating the intraocular lens into the iridocorneal angle, iris or sclera. The scleral-fixated intraocular lens implantations have developed very much since the day the technique has been invented. Today there are a lot of scleral fixation techniques, sutured or sutureless, and they are used for a lot of different indications. In this review I will describe these techniques concisely.

Key words: Cataract surgery, scleral fixation, intraocular lens, implantation

#### ÖZ

Göz içi lens uygulamalarında en uygun konum arka kamaradır. İnsanın kendi lensinin bulunduğu konuma uygulama yapılabilmesi için katarakt cerrahilerinde lensin kapsülü uygun şekilde korunur ve içine yapay lens yerleştirilir. Kapsülün korunmadığı olgularda göz açısına, irise veya skleraya sabitlenen lens uygulamaları gündeme gelir. Skleraya sabitlenen göz içi lens uygulamaları ilk ortaya atıldığı günden itibaren büyük bir gelişme göstermiştir. Günümüzde dikişli ve dikişsiz olmak üzere çok sayıda ve çok değişik endikasyonlarla kullanılan skleraya sabitleme teknikleri bulunmaktadır. Bu derlemede özet olarak bu tekniklere yer verilecektir.

Anahtar kelimeler: Katarakt cerrahisi, skleraya sabitleme, göz içi lens, implantation

Geliş Tarihi:01.04.2019 Kabul Tarihi:13.04.2019 Yayınlanma Tarihi:25.04.2019

\*Sorumlu Yazar: Ömer Faruk Recep, Kuşadası S. 14/4 Subayevleri/ Ankara, Türkiye  
Tel: 05053964827 mail:omerfarukrecep@gmail.com

ORCID:0000-0003-3203-2552



İnsan lensinin normal konumu olması nedeniyle yapay lenslerin uygulanması için daha sık tercih edilen göz bölümü arka kamaradır. Kapsülün sağlam olmadığı olgularda bu bölgeye yerleştirilecek lenslerin yerinde kalabilmesi için sklera veya irise sabitlenmesi gerekmektedir. Dikişle skleraya sabitlenen göz içi lenslerinin ilk olarak 1950li yıllarda tariflenmesinin ardından [1] değişik teknikler tarif edilmiştir. Bu makalede son gelişmeler de dikkate alınarak skleraya sabitlenen göz içi lensi (GİL) uygulama teknikleriyle ilgili bilgilere yer verilecektir.

### **Skleraya Sabitlenen GİL Uygulaması Endikasyonları:**

- Kapsül desteğinin yetersiz olduğu Marfan Sendromu, ektopia lentis ve homosistinüri gibi bozukluklar, göz travması, psödoeksfolyasyon [2],
- Ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu veya fakomülsifikasyon sonrası zonül veya arka kapsül yırtıklarının görüldüğü kişiler,
- İntrakapsüler katarakt ekstraksiyonu yapılmış kişiler,
- Katarakt veya başka bir gerekçeyle lens cerrahisi geçirmiş, afak bırakılmış, ama ikincil lens yönünden kapsül veya zonül desteği yetersiz olan kişiler,
- Ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu sonrası aşırı arka sineşilerin eşlik ettiği ön ve arka kapsül fibrozisi olan kişiler,
- Kontakt lensi tolere edemeyen afak hastalar,
- Penetran keratoplastide ikincil GİL uygulaması planlanan kişiler [3],
- Ön kamarası sığ olan veya Fuchs distrofisi, kornea ödemi ve kornea transplantı gibi bir durumu olan erişkin hastalar [2],
- Uzun vadede kornea dekompanseasyonu ve diğer ön kamaralens komplikasyonlarından kaçınılması düşünülen çocuk hastalar.
- Sabitlenme yapılamayacak ölçüde yapısı bozulmuş bir irise sahip hastalar [3],
- Travmatik [4, 5] veya doğuştan aniridisi bulunan hastalar [6],
- Desantralize olmuş olan yapay GİL hastaları [7].

### **Skleraya Sabitlenen Göz İçi Lensleri Ve Kullanılan Sütürler**

Skleraya sabitlenen lenslerin optikleri 6,5-7 mm gibi geniş çaptadırlar. Toplam çapları ise uygulanan sklera bölgesine göre değişkenlik gösterebilir. Geriye doğru gidildikçe, örneğin pars planaya sabitleme düşünüldüğünde çap ileri derecede büyür. [3, 8]

Normal polimetil metakrilat (PMMA) lensler skleraya sabitleme için kullanılabilir. Bunların haptiklerinde yumru yoksa bir termal koterle haptiğin ucu eğilerek yumru oluşturulur. Ancak daha ideali desantrasyon riskini azaltmak için haptiklerinde delikler bulunan lenslerin tercih edilmesidir. Hatta bazı lenslerde bu amaçla dört adet delikli haptik bulunmaktadır [2].

Katlanabilir silikon veya 3 parça lensler de skleraya sabitleme tekniğinde kullanılabilir. Sütürsüz cerrahilerde özellikle 3 parça lensler tercih edilir [3, 8].

Multifokal lensler sütürsüz skleraya sabitleme tekniklerinde kullanılabilir. Bu lenslerde santalazasyonun önemi nedeniyle sklera fleplerine fibrin yapıştırıcı kullanılması iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

İris protezi PMMA'dan yapılır. Ortadaki saydam optik bölgeyi pigmente bir halka çevreler. Haptiklerde sütür geçişi için delikler bulunmaktadır. Buna rağmen bu lensler sütürsüz olarak yerleştirilebilirler [9].

Sütür olarak 10-0 polipropilen, 9-0 polipropilen ve 7-0 Gore-Tex kullanılır. Kalın sütürler daha çok lensin uzun süreli stabilitesi dikkate alınarak tercih edilirler [2].

### **Skleraya Sabitlenen GİL Uygulama Teknikleri**

Cerrahi öncesi normal katarakt cerrahisinde yapılan işlemler yapılır ve pupilla genişletilir. Topikal, intrakamaral, subkonjonktival veya bunların kombinasyonları anestezi için tercih edilebilir.

Skleraya sabitlenen GİL uygulaması için iyi bir ön vitrektomi yapılması gerekir. Bu işlem limbustan yapılabileceği gibi tercihen pars plana vitrektomi şeklinde de uygulanabilir. Böylece vitreusun iris arka yüzüyle ve sütür uygulanacak sulkus bölge-

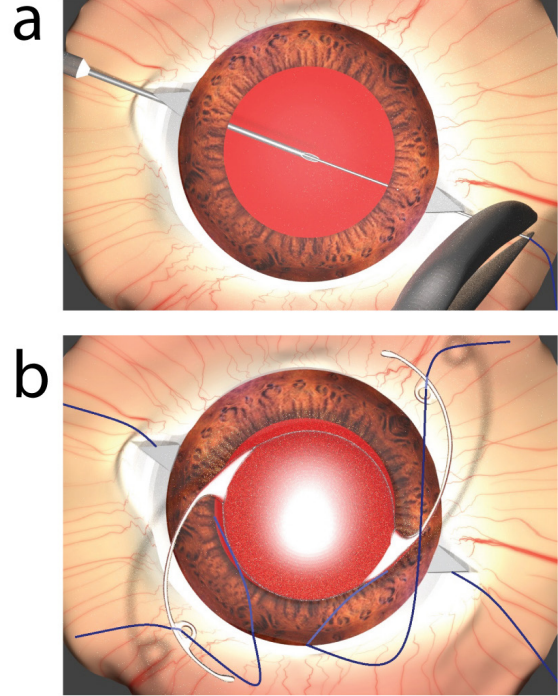
siyle irtibatı kesilmiş olur. Bir iris kancasıyla kapsül kalıntıları ve iris yapışıklıkları yönünden çepeçevre bir inceleme yapılması önemlidir. Eğer varsa arka iris yapışıklıklarının bir kanül, spatül veya kanca yardımıyla açılması, bunlarla mümkün olmuyorsa makas kullanılması gerekir [10].

Birincil girişimde vitrektomi tamamlandıktan sonra eğer sklera flebi kaldırılacaksa gözün tonusunun sağlanması için üst girişin kenarlarına dengeli tuz çözeltisi enjekte edilir veya bir adet 10/0 naylon suture yerleştirilir. Geniş kesili bir katarakt cerrahisi esnasında kapsül kesesiyle ilgili sorun yaşanmış ise üst kesiyeye sızdırmazlığı sağlayacak sayıda suture gerekir. Sklera flepleri hazırlanıp 10-0 polipropilen suture karşıdan karşıya geçirilince üst kesiyeye konulan suture veya sutürler açılır. Kesi yeri uygulanacak GİL'nin optik çapına göre ayarlanır ve işleme devam edilir [11]. Aşağıda lens cerrahisine girmeden skleraya sabitleme tekniklerinden bazıları verilecektir.

**Klasik dıştan yaklaşımlı siliyer sulkusa sabitleme tekniği**

Saat 4 ile 10 arasında üst konjonktiva peritomi yapılır. Bu konumlarda tabanı limbusta olacak şekilde 3 mm yüksekliğinde ve 2 mm genişliğinde üçgen sklera flepleri kaldırılır. Sklera flep bölgeleri belirlenirken radyal keratotomi işaretleyicisinin kullanılması daha net bir sonuç verecektir [10]. Üstten 7 mm genişliğinde bir limbus kesisiyle giriş yapılarak ön vitrektomi yapılır. Ön kamara ve pupillanın gerisi viskoelastik maddeyle doldurulur. Saat 10'daki flep kaldırılan bölümde limbusun yaklaşık 0,8-1 mm gerisinden 9-0 veya 10-0 polipropilen suture'nün düz iğnesi irisin arkasına paralel şekilde girilir; sulkustan geçilip pupilladan görünene kadar itilir. Saat 4'teki flep kaldırılan bölümden enjektöre takılı bir 28-gauge iğne uygulanır ve pupilladan görünene kadar itilir. Suture'nün iğnesi 28-gauge iğnenin deliğine sokulur ve enjektör çekilir (Şekil 1a). İğne karşıya geçince pupilla alanında gergin olarak 10-0 polipropilen suture görülür. Bir kancayla bu suture üst kesiden dışarı alınır. Suture kesilir ve her bir uç lensin haptiklerindeki deliklerden geçirilerek bağlanır (Şekil 1b). Bu esnada beş düğüm atmak güvenli olur. Lens sulkusa doğru itilirken suture çekilir ve gevşeklik giderilir. Yarım daire şeklinde iğnesi olan ikinci bir 10-0 polipropilen suture saat 4'teki flep alanından

ilk suture'nün hemen önünden geçirilir. Bu suture'nün kısa ucu diğer suture'ye bağlanır, ikinci suture'nün uzun ucu da bu suture'ye bağlanır. Saat 10 bölümünde aynı işlemler tekrarlanır. Sklera flepleri, üst kesi ve kornea 10-0 naylon suture'lerle kapatılır [3,12].



Şekil 1a. Polipropilen suture'nün iğnesinin 28-gauge iğnenin deliğine sokulması. b. Dışarı alınan polipropilen suture'nün kesilmesinin ardından uçların haptik deliklerine geçirilmesi.

Bu teknikte sklera flebi hazırlanmadan polipropilen suture'nün düz iğnesi 28-gauge iğne yardımıyla karşıya geçirildikten sonra farklı bir girişten girilerek yine aynı tarafa geçirilebilir. Bu durumda göz içinden iki adet suture dışarı çekilir. Bunlar kesildikten sonra sutürler halka oluşturacak şekilde haptik deliklerine bağlanır. Lens sulkusa yerleştirilip sutürler gerilir ve 3-1-1 yöntemiyle bağlanır. Düğüm içeri çevrildiği zaman konjonktivada erozyon meydana getirecek bir durum kalmamış olur [13].

Dört delikli haptiğe sahip katlanabilir lensin iki deliğinden sabitleme için bu yöntem uygulanabilir. Lens enjektörle ön kamaraya itildikten sonra kesi bölgesinde bulunan haptiğe suture bağlanır ve haptik içeri itilir. Karşı taraftaki haptik kesiden dışarı alınır ve diğer suture bağlanıp haptik içeri itilir [14].

Lens göz içine uygulanırken santralizasyon sağlanamıyorsa veya pupilla oval görünüm alıyorsa suture karmaşası, iğnenin iristen geçmesi veya

bir sütün haptikte yer değiştirmesi gibi sorunlar akla getirilmelidir.

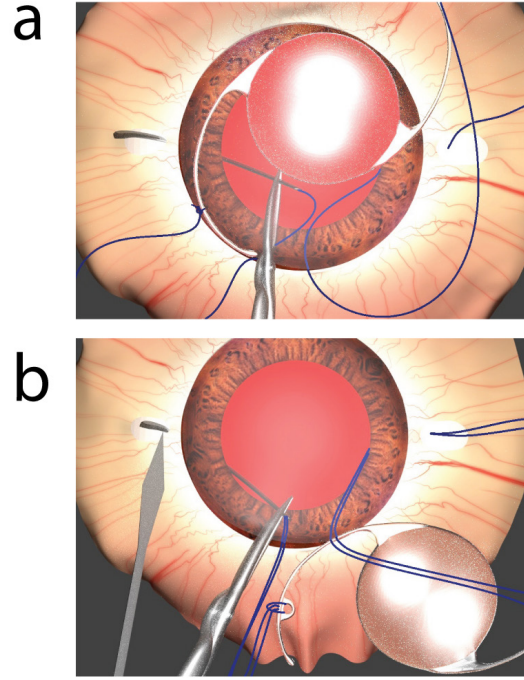
Dıştan yaklaşımlı çoğu teknikte sklera flebi kaldırılmaktadır. Bunlar çoğunlukla tabanı limbusta üçgen fleplerdir. Flep dörtgen olarak da kaldırılabilir. Biz uygulamamızda daha kolay bir yöntem olan tabanı aşağıda üçgen flebi tercih etmekteyiz. Bu flebin skleranın yarı kalınlığında olması tercih edilir. Ayrıca aşağıdaki tekniklerde bahsedileceği üzere polipropilen sütünü kendi kendine dikmeyi tercih ediyor, polipropilen sütün skleraya dikilmesinden önce üst kornea kesisinin kapatılmasını gözün şeklinin korunması ve GİL'nin santralize olduğunun teyit edilmesi yönünden faydalı buluyoruz [11].

#### **Klasik içten yaklaşımlı siliyer sulkusa sabitleme tekniği**

Çift standart iğneli 6 inçlik bir 10-0 polipropilen sütün ortadan kesilir. İki uç iki haptiğe bağlanır. Saat 3 ve 9 konumlarında 8 mm uzunluğunda forniks tabanlı konjonktiva flepleri hazırlanır. Üst cerrahi limbustan 7,5 mm'lik bir lameller kesi yapılır. Bir noktadan ön kamaraya girilir. Ön vitrektomi yapılır ve ön kamaraya viskoelastik uygulanır. Korneoskleral makasla kesi genişletilir. Hazırlanan göz içi lensi cerrahi alanın üzerine yerleştirilir. Sütün iğnelerinden biri portegüyle tutulur ve üst kesiden girilip pupilladan geçilir ve iris arkasından ilerlenip saat 3 konumunda limbusun 1 mm gerisinde skleradan çıkılır. Diğer uç ise saat 9 meridyeninden çıkarılır (Şekil 2a). Lens forsepsle göz içine yerleştirilirken sütünler dıştan çekilir. İğneler skleradan lameller olarak geçirilip polipropilen sütünler kendi üzerlerine bağlanır. Uçlar kesilirken 2 mm uzunlukta kalması önemlidir. Böylece üzerine örtülen konjonktivada erozyon yapma riski azalır. Konjonktiva kapatılırken 8-0 kromik sütün kullanılabilir. Üst kesi ve konjonktiva flebi de uygun şekilde kapatılır [3].

Bu teknik kapalı luplu 10-0 polipropilen sütünle de yapılabilir. İki ayrı sütün lensin iki haptiğindeki deliklerden geçirilir. Sütünler içten dışa doğru limbusun 2 mm gerisinden çıkacak şekilde uygulanır. İğne tam çıkarılmadan 20-gauge MVR bıçakla onun önüne küçük bir delik oluşturulur (Şekil 2b). Kapalı luplu sütünün iğnesi kesilir, iki uç 3-1-1 yöntemiyle bağlanır, uçlar kısa olarak kesilir ve oluşan düğüm topu küçük deliğin içine yerleştirilir

[15].



Şekil 2a. Haptiklere bağlanan polipropilen sütün iğnelerinin içten dışa doğru uygulanması. b. Sütün iğnesi içten dışa doğru uygulanırken çıktığı bölgeye MVR bıçakla delik oluşturulması.

Uygulaması kolay olan bu teknikte sklera sütünleri için daha hassas bir geçiş söz konusudur, bu nedenle lensin desantrasyon riski azalır. Buna karşın saat 3 ve 9 hizasında ön siliyer arterlere zarar verme riski yüksektir; kanama, siliyer cisim hasarı ve retina komplikasyonları daha sık görölür [3].

#### **Küçük kesili dıştan yaklaşımlı siliyer sulkusa sabitleme tekniği**

Bu durumda katlanabilir lens tercih edilir. Küçük kesi sayesinde göz içi sıvısının kaybı engellenir, hipotoni riski azalır, lens uygulanması ve dikiş esnasında göz küresinin şekli fazla bozulmaz. Hatta üst kesiyeye dikiş gerekmez ve astigmatizma daha az olur. Ameliyat sonrası görsel düzelme daha erken olur [16]. Tek noktadan sabitleme yapması ise dezavantajdır.

Üç girişli standart pars plana vitrektomi yapılır. Üstteki sklerotomiler kapatılır, alttaki ise işlevsiz şekilde açık bırakılır. Saat 3 ve 9 pozisyonlarında iki adet üçgen sklera flebi hazırlanır. Limbusun temporal kısmında 4 mm keratom kullanılarak bir saydam kornea kesisi yapılır. 10-0 polipropilen sütünün düz iğnesi 28-gauge iğne yardımıyla skle-



ra fleplerinin olduğu bölgelerde karşıdan karşıya geçirilir. Sinsky kancasıyla sütün üst kesiden dışarı alınır. Kesilen sütün iki ucu katlanabilir silikon lensin iki haptiğine bağlanır. Lens katlanarak ön-deki haptik lensin arkasında kalacak şekilde göz içine yerleştirilir. Lens açıldıktan sonra sütünler iki taraftan çekilerek haptiklerin 3 ve 9 pozisyonlarına yerleşmesi sağlanır. Polipropilen sütünlerin iğneleri skleradan lameller olarak yeniden geçirilir ve oluşan lupla düğümleme yapılır. Sütün uçları kesilir ve düğüm üzerine sklera flebi kapatılır. Kornea kesisine genellikle sütün gerekmez [3].

### Düğümsüz dıştan yaklaşımlı siliyer sulkusa sabitleme tekniği

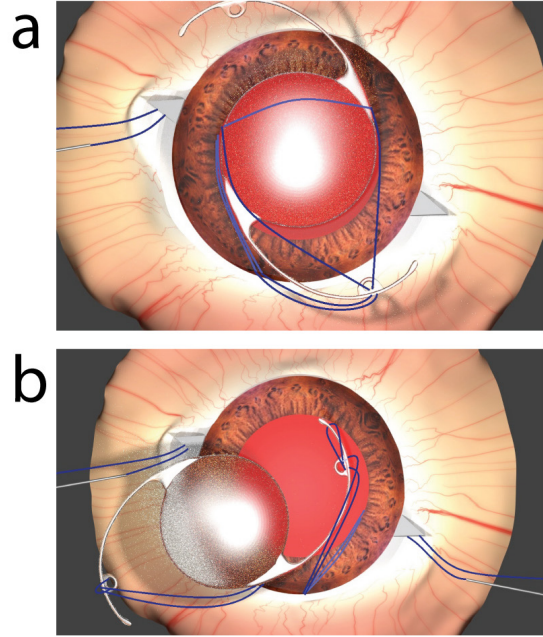
Saat 2 ve 8 veya 4 ve 10 pozisyonlarında limbustan 1 mm geride 3x3x3 mm'lik sklera flepleri hazırlanır. Düz iğne flep bölgesinden önce düz olarak uygulanır, sonra çıkarılıp ters olarak uygulanır. Ters uygulamada görüş rahatlığı için ilk girişte iğnenin ucuna boya sürülmüş olması işi kolaylaştırır. Bir rotatorla sütün kornea kesisinden bir lup şeklinde dışarı alınır. Diğer bölüme de aynı işlem uygulanır. Sütün tek parça PMMA lensin haptiğindeki delikten geçirilir. Sütün lupunun geçirilmesinde zorlanırsa 8-0 bir ipek sütün kılavuz olarak kullanılabilir. Tüm lens bu lupun içinden geçirilerek haptikte sıkılanır (Şekil 3a). İkinci sütün lupu da ikinci delikten geçirilir. Bu sefer lup haptikten geçirilerek sıkılanır (Şekil 3b). Lens arka kamaraya yerleştirilip sütünler sıkılanır. Düz iğne eğilerek flep bölgesinden lameller olarak geçirilip kendi üzerine bağlanır. Diğer taraf da aynı şekilde bağlanıp sütün uçları biraz uzun bırakılarak kesilir. Sklera flepleri kapatılmaz. Konjonktiva koterle kapatılır.

Sütün haptiğe düğümlenmesine göre daha kolay bir tekniktir. Zorluğu ise iğnenin ters sokulmasıdır. Ayrıca yine tek noktalı sabitleme sağlayan bir teknik olması dezavantajdır [3].

### İçten yaklaşımlı iki noktadan siliyer sulkusa sabitleme tekniği

Ön vitrektomi yapılır. Limbus tabanlı kısmi kalınlıkta sklera flepleri 180 derece ayrık olarak hazırlanır. Çift iğneli 10-0 polipropilen sütünün bir iğnesi üst kesiden girilir, pupilladan, iris altından, siliyer sulkustan ve skleradan geçilerek flep bölgesinde limbustan 1,5 mm geriden çıkılır. Diğer

iğne de aynı şekilde geçirilip ilk iğnenin çıktığı yerin 1 mm daha lateralinden çıkarılır. Diğer sklera flep bölgesine de aynı işlem uygulanır. Lup şeklindeki sütün uçlarına lensin haptikleri sıkıştırılır. Lens göz içine itilir ve siliyer sulkusa yerleştirilir. Bu esnada sütünler gerilir. Lensin merkezde olduğu teyit edildikten sonra sütünler 3-1-1 sistemiyle bağlanır. Sütün uçları kısa kesilir. Korneoskleral kesi kapatılır. Sklera fleplerinin ucuna birer adet 8-0 veya 9-0 Vicryl sütün konur. Son olarak sklera flebinin üzerine konjonktiva dikilir [3].

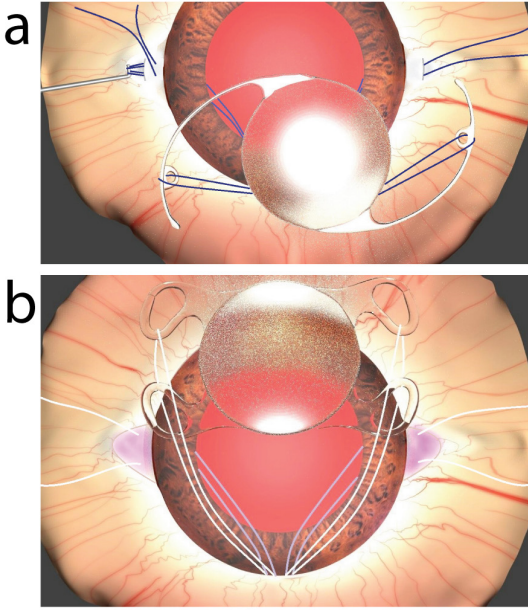


Şekil 3a. Düğümsüz uygulama için haptik deliğinden geçirilen polipropilen sütün lupunun içinden tüm lensin geçirilmesi. b. İkinci sütün uygulandıktan sonra diğer haptiğin deliğinden geçirilen lupun haptikten geçirilerek sıkılanması.

Bu teknikte sklera flebi yerine sklera tüneli de kullanılabilir. Bunun için sütünler tünel üzerindeki skleradan çıkarıldıktan sonra tünelin içinden çekilir ve bağlanırlar (Şekil 4a) [17].

Bu teknik delikli haptiklerde de tercih edilebilir. Dört delikli haptiğe sahip bir lensi yerleştirmek için sütün bir haptikte yukarıdan aşağı geçilip diğerinde alttan yukarı çıkılır (Şekil 4b). Diğer tarafa da başka bir sütün uygulandıktan sonra lens göz içine yerleştirilir ve sütünler limbustan 2-3 mm uzağa yerleştirilmiş olan trokar kanüllerinden dışarı alınır. Kanüller çıkarılıp sütünler bağlanır ve düğüm içe doğru çevrilir. Bu teknikte sütünler uygulanıp lens enjektörle ön kamaraya itildikten sonra her seferinde bir haptik dışarı çekilerek sü-

tür geçişini sağlamak mümkündür. [18].



Şekil 4a. Sklera tüneli kullanılarak iki noktadan sabitleme yöntemi. b. Delikli dört haptiği olan lense 7-0 Gore-Tex sütünün geçirilmesi.

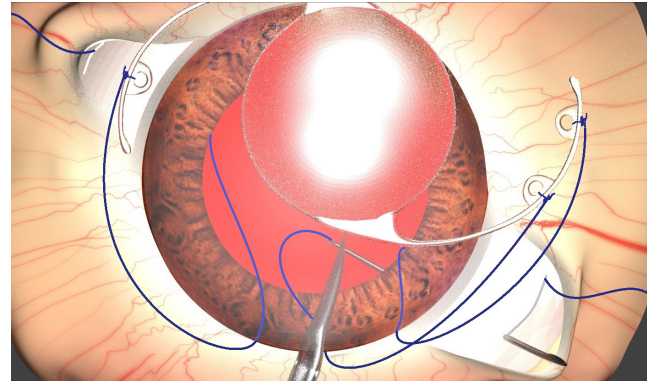
İki noktadan sabitleme yapılan bu teknikte lens daha dengeli olur. Buna karşın çok sayıda lup olması tekniği zorlaştırır. Ayrıca bu teknik içten yaklaşımın diğer tehlikelerini taşır [3].

### İçten yaklaşımlı pars planaya sabitleme tekniği

Bu teknik sulkusa sabitleme kadar yaygınlaşamamıştır. Ancak lens tasarımları ve materyallerindeki gelişmeler ve cerrahi tekniklerdeki değişimler nedeniyle hâlâ kabul edilebilir bir teknik olarak kalmıştır. Bu yöntemde kullanılan lensin çapı yaklaşık 17 mm civarındadır. Bikonveks optik ise 7 mm çapındadır. Haptikler arkaya doğru 10 veya 20 derece açılıdır. Böylece lens ve iris arasında 1 mm mesafe kalmış olur. Bu pozisyonda A sabiti kese içine yerleştirilen lensle aynıdır. Lens maddesi olarak PMMA tercih edilir. Haptiklerde delik bulunur. Düğümleri saklamanın yöntemi ya sklera flepleri ya da oluk kullanılmasıdır. Daha dengeli sabitleme için üç noktadan tutturma düşünülebilir. Bu durumda haptiğin birinde iki delik bulunması gerekmektedir.

Lensin üç deliğine birer tane sütür bağlanır ve üst limbal kesiden göz içine uygulanır. Lensin dikey konması veya üst nazalden alt temporale doğru çapraz konulması tercih edilir. Saat 3 ve 9 hiza-

sında bulunan uzun siliyer arterlere zarar vermemek için yatay düzlem tercih edilmez. Pars planaya sabitleme içten dışa doğru devam eder. Ora serrata limbusun 5-6 mm gerisinde bulunur; pars plikata ise yaklaşık olarak 3 mm'de sona erer. Bu nedenle güvenli bir şekilde pars planaya girebilmek için limbusun 3-5 mm gerisi tercih edilmelidir. Giriş esnasında iğnenin irisle paralel tutulması gerekir. İki sütür limbusun 3-3,5 mm gerisinde radyal olarak bulunabileceği gibi limbusa paralel olarak ve aralarında 2 mm mesafeyle de uygulanabilirler (Şekil 5).



Şekil 5. Pars plana implantasyonuna uygun göz içi lensinin haptiklerindeki üç deliğe polipropilen sütünlerin bağlanması ve sütünlerin skleraya uygulanması.

Kanama ve retina dekolmanı riski bu teknikte daha düşüktür. Göz içi lensinin iris ve pars plikataya temasını engelleyerek pigment yayılmasını azaltır. Buna karşın içten yaklaşımın diğer tehlikelerini taşır. İris desteği olmaması lensin dengeli durması açısından bir dezavantaj teşkil eder [3].

### Skleraya düğüm atmadan sabitleme tekniği

Konjonktivada erozyon riskini azaltmak için ortaya çıkarılan bir tekniktir. Bunun için sabitleme bölgelerine trokar yerleştirilebilir. Trokarların içinden iplikler geçirilerek lensin implantasyonu sağlanır. Son aşamada trokarlar çıkarılır, poliprotlen iplik bir Z harfi oluşturacak şekilde sklera katmanları arasından birkaç defa geçirilir, boşta kalan uca kendi üzerinden bir düğüm atılabilir veya hiç düğüm atmadan bırakılabilir. Bu işlem klasik skleraya sabitleme cerrahisinde olduğu gibi trokarsız da yapılabilir [19, 20]. Birkaç tekniği birleştirerek hem lense hem de skleraya düğüm atmadan cerrahiyi tamamlamak da mümkündür.

Skleraya düğüm atmadan sabitleme yönteminin

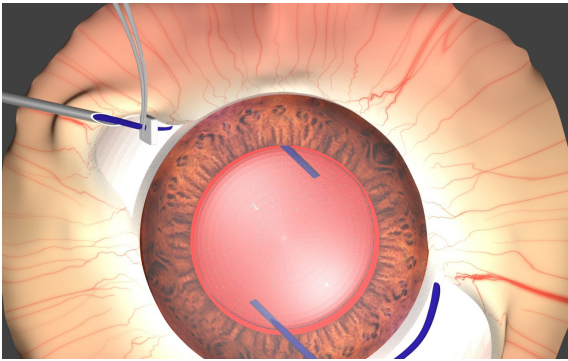


giderek yaygınlaşmasına rağmen hâlâ konjonktivada erozyonu engellemek için en çok tercih edilen yöntem sklera flebidir. Diğer yöntemler skleraya cep ve oluk yapılmasıdır [2, 17]. İki noktadan sabitleme yapılan olgularda düğümlerin içe çevrilmesi de iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Böyle bir durumda düğümün kolay çevrilebilmesi için cerrah düğümü yerine Dangel (slip) düğümünün tercih edilmesi önerilmektedir [11].

### Dikişsiz skleraya sabitleme tekniği

Skleraya sabitleme hiç iplik kullanılmadan yapılabilir. Son zamanlarda giderek daha da yaygınlaşan bu teknikte sabitleme bölgelerine limbusa paralel tüneller hazırlanır. Tünellerin hazırlanması için 24-gauge kanül, 27-gauge iğne, 23-gauge trokar veya MVR bıçak kullanılır.

Enjektöre takılı 27-gauge iğne 60-70 derece açı yapacak şekilde kökünden eğilir. Ucuna serum setinden hazırlanan 3x3 mm boyutlarındaki bir plastik takılır. Haptiğin çıkması planlanan bölgeden uygulanan iğne sulkustan lensin uygulanacağı kesi bölgesine doğru yönlendirilir. Üç parçalı lensin bir haptiği iğnenin içine sokulur ve iğne çekilir. Skleradan çıkan haptiğin ucuna plastik parçası itilerek emniyete alınır (Şekil 6). Karşı tarafa da aynı işlem uygulanır. Yine 27-gauge iğne kullanılarak limbusa paralel sklera tünelleri hazırlanır, bu tünellerin içine haptikler sokulur [21].



Şekil 6. Dikişsiz skleraya sabitleme tekniğinde skleradan çıkan haptiğin ucuna plastik parçasının itilmesi.

Açılı 25-gauge MVR bıçağın kullanıldığı yöntemde ön kamara koruyucusu kullanılır. Koruyucu limbusta veya pars planaya yerleştirilebilir. Limbustan 2 mm uzaktan sklerotomiler yapılır. Bunların devamını niteliğinde sklera tünelleri hazırlanır. Tünelin giriş kısmı 1 mm uzunluğunda flep şeklinde açılır. Kornea kesisinden 3 parça katlanabilir lens enjek-

törle uygulanıp haptikleri 25-gauge forsepsle sklerotomilerden dışarı alınır, hemen yanındaki tünellere sokulur ve öylece bırakılır [8]. Dışarı alınan haptiklerin üzerine sklera flebi fibrin yapıştırıcı kullanılarak yapıştırılabilir. Yapıştırıcı uygulandıktan sonra flep üzerine 10-20 sn bası uygulanarak fibrin polipeptitlerinin oluşması sağlanır. Katlanabilir lensin kullanıldığı durumlarda kornea kesisinin kapatılması için de bu yapıştırıcı kullanılabilir [2, 9]. Lens haptikleri tünel oluşturan trokar uygulaması sonrası bu bölgelerden küçük forsepslerle de dışarı alınabilir. Bu durumda trokarın çıkarıldığı deliklere haptikleri de içine alacak şekilde 10-0 monofilaman sütün uygulaması yapılır [22, 23]. Bu teknikte lensin desantralizasyonunun önüne geçmek için saat 6 ve 12 bölgelerinin kullanılması önerilmektedir [11].

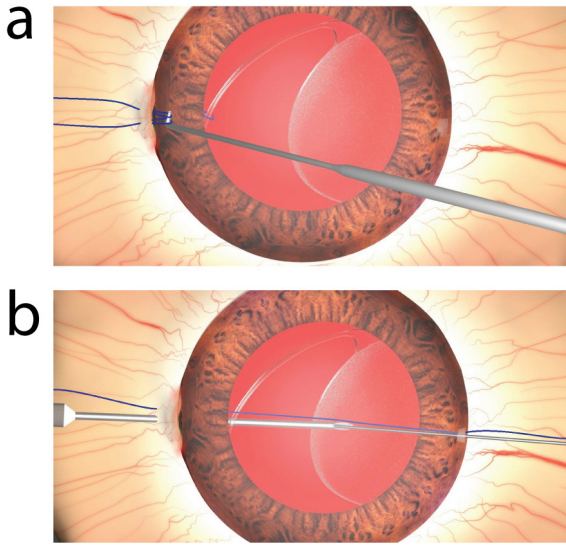
### Disloke GİL için skleraya sabitleme tekniği

Saat 3, 9 ve 7 konumlarında konjonktiva açılır. Saat 3 ve 9'da kısmi kalınlıkta tabanı limbustan 1 mm uzakta olan sklera flepleri kaldırılır. Üçüncü bir sklera flebi ise saat 7'de limbustan 2 mm uzaktan kaldırılır. Bu sklera flebinin altından limbustan 3 mm gerisinden 20-gauge iğne ile bir pars plana sklerotomi yapılır ve bu bölge irrigasyon girişi olarak kullanılır. Diğer sklera fleplerinin altından limbustan 1 mm geriden 20-gauge iğneyle sklerotomiler yapılır. GİL'nin tüm bağlantılarını temizleyecek şekilde tam bir vitrektomi yapılır. 20-gauge intravitreal forseps uygulanarak haptik yakalanır. GİL sklerotomi bölgesine doğru kaldırılır ve forseps çekilerek haptik dışarı alınır. Bu haptiği asistan tutarken diğer haptik de diğer sklerotomi bölgesinden çıkarılır. Bu bölgelere 26-gauge iğneyle sklera tünelleri hazırlanır ve haptikler bu tünellere yerleştirilir. Daha sonra sklera flepleri fibrin yapıştırıcıyla kapatılır. İnfüzyon bölgesindeki flep ve konjonktiva da fibrin yapıştırıcı ile kapatılabilir [9].

Vitreusa düşmüş olan lensler sütün kullanılarak da yukarı çekilip skleraya sabitlenebilir. Bunun için ayarlanabilir sütün lupları kullanılır. Vitrektomi sonrası sklera flep bölgelerinden uygulanan luplar haptiklere geçirilip lens yukarı çekilir ve skleraya dikilir [24].

GİL tamamen vitreusa düşmemişse ve en azından bir haptik yerinde sağlam olarak duruyorsa diğer haptiğe dikişli veya dikişsiz bir skleraya sabitleme yöntemi uygulanabilir. Dikişli yöntem olarak kon-

jonktiva açılmadan sklera cep tekniği iyi bir seçenektir. Bunun için desantralize olmuş olan lensin sabitlenecek olan haptiğinin olduğu tarafta yaklaşık 30 derecelik bir saydam lameller kornea kesisi yapılır. Buradan 3 mm geriye doğru bir sklera cepi hazırlanır. Bu bölümün tam karşısına MVR bıçakla bir saydam kornea girişi yapılır. İki ucunda düz iğne olan bir 10-0 polipropilen suture kullanılır. Sklera cebinin limbustan 1 mm ötesinden girilen 27-gauge iğne ile karşı kesiden gönderilen suture iris arkasından olacak şekilde geçirilir. Suture'nin diğer iğnesi ikinci bir girişten uygulanan 27-gauge iğneyle karşıya geçirilir (Şekil 7a). Bu esnada haptiğin de arkasından geçilir. İki uç tünelin içinden çekildiğinde haptik sulkusa oturur ve lens santralize olur (Şekil 7b). Suture uçları 3-1-1 şeklinde bağlanarak kesilir ve uçlar cebin içinde bırakılır [25]. Bu yöntem küçük değişikliklerle birincil veya ikincil skleraya sabitleme yöntemi olarak da kullanılabilir.



Şekil 7a. Saydam kornea kesisinden polipropilen suture'nin tünel bölgesine doğru uygulanması. b. Tünelin çatısından çıkan suturelerin kanca yardımıyla tünel içinden çekilmesi.

Skleraya sabitleme tekniğinin, özellikle de fibrin yapıştırıcı kullanılan cerrahilerin trabekülektomi, penetran keratoplasti, Descemet soymalı endotelial keratoplasti, iridoplasti, şaşılık cerrahisi [9] ve ön segment transplantasyonu [26] birlikte yapıldığı cerrahiler bildirilmiştir.

Bu alandaki yeni olmasa da önemli gelişmelerden biri endoskop desteğiyle sabitleme yapılmasıdır. Bu şekilde iğnenin sulkustan geçileceği yerin belirlenmesi ve haptiklerin sulkusta uygun şekilde

konumlandırılması gibi teknik zorluklar aşılmaktadır [27]. 18-gauge bir mikroendoskopa 16-gauge silikon bir tüple birleştirilen 10-0 polipropilen suture kontrollü bir şekilde sulkustan geçirilebilir [28]. Bu tekniğin afak çocuklarda da başarılı bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir [29].

**Çıkar Çakışması:** Herhangi bir çıkar çakışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Bu çalışmayı destekleyen herhangi bir fon ya da kuruluş bulunmamaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Gerstmeyer K, Scholtz SK, Auffarth GU. Sutured posterior chamber IOL fixation in the absence of capsular support, first described in 1954. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015; 232: 962-965. PMID: 25959008
- Stem MS, Todorich B, Woodward MA, Hsu J, Wolfe JD. Scleral-fixed intraocular lenses: Past and Present. *J Vitreoretin Dis.* 2017; 1 (2): 144-152. PMID: 29104957
- Azar DT, Cruz J, Clamen L, Flikier P. Secondary intraocular lens implantation. In: Albert DM, Miller J, Azar D, Blodi B, Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. 3.Ed. Saunders Elsevier 2008: 1493-1516.
- Omulecki W, Synder A. Pars plana vitrectomy and transscleral fixation of black diaphragm intraocular lens for the management of traumatic aniridia. *Ophthalmic Surg Lasers* 2002; 33: 357-361. PMID: 12358287
- Beltrame G, Salvat ML, Chizzolini M. Implantation of a black diaphragm intraocular lens in ten cases of post-traumatic aniridia. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13: 62-68. PMID: 12635676
- Synder A, Nawrocki J, Omulecki W. Implantation of black diaphragm intraocular lenses in congenital and traumatic aniridia. *Klinika Oczna* 2000; 102: 119-124. PMID: 10932893
- Soba DÖ, Çıtırık M, Demircan E, Yılmazbaş P. Vitreus kavitesine göz içi lens düşen olgularda vitreoretinal cerrahi. *Turk J Ophthalmol* 2015; 45: 56-59. DOI: 10.4274/tjo.67984
- Kawaji T, Sato T, Tanihara H. Sutureless intrascleral intraocular lens fixation with lamellar dissection of scleral tunnel. *Clinical Ophthalmology* 2016; 10: 227-231. PMID: 26869757
- Kumar DA, Agarwal A, Agarwal A, Prakash G, Jacob S. Glued intraocular lens implantation for eyes with defective capsules: A retrospective analysis of anatomical and functional outcome. *Saudi J Ophthalmol* 2011; 25: 245-254. PMID: 23960932
- Friedman NJ, Khater TT, Koch DD. Secondary intraocular lens implantation. In: Tasman W. *Duane's Ophthalmology on CD-ROM*. 2006.
- Recep ÖF. Göz Cerrahisi Katarakt. Anadolu Kitabevi Ankara, 2019.
- Ng J, Behshad S, Farid M. Review of surgical techniques for posterior chamber intraocular lens fixation in the absence of capsular lens support. *US Ophthalmic Review* 2015; 8: 86-91. DOI: 10.17925/USOR.2015.08.02.86
- Arbisser LB. Dislocation and decentration of intraocular lenses. In: Roy FH, Arzabe CW. *Master Techniques in Cataract and Refractive Surgery*. Slack Incorporated 2004: 73-83.
- Liu H, Jiang Z, Tao L. New two-point scleral-fixation technique for foldable intraocular lenses with four hollow haptics. *Int J Ophthalmol* 2015; 9: 469-471. PMID: 27158623
- Mete A, Kimyon S, Saygılı O, Koçluk Y, Kaçartar İY ve ark. A new surgical technique for scleral fixation using a "knot ball" for scleral-fixed intraocular lenses: impact on clinical outcomes. *Arq Bras Oftalmol* 2018; 81: 302-9. DOI: 10.5935/0004-2749.20180060.
- Öner Ö, Zengin MÖ, Çınar E, Küçükerdönmez FC. Katarakt cerrahisinde nukleus veya göz içi lens dislokasyonu gelişen hastalarda vitrektomi ile birlikte skleral fiksasyon tekniği sonuçları. *Ret-Vit* 2015; 23: 237-240.
- Hoffman RS, Fine IH, Packer M, Rozenberg I. Scleral fixation using suture retrieval through a scleral tunnel. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1259-1263. PMID: 16863958
- Khan MA, Gupta OP, Hsu J. Scleral fixation of a four-haptic intraocular lens using Gore-Tex suture. *Retina Today*; 2015: 35-37.
- Aydın E. A novel scleral fixation technique via the 23-gauge trocar system with "Z" suturation. *EC Ophthalmology* 2016; 4: 594-599.
- Szurman P, Petermeier K, Aisenbrey S, Spitzer MS, Jaissle GB. Z-suture: A new knotless technique for transscleral suture fixation of intraocular implants. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 167-169. PMID: 20139289
- Khatrı A, Singh S, Rijal R, Khatrı BK, Kharel M. 27-gauge needle-assisted external-

- ization and haptic securing technique for sutureless scleral fixation of the intraocular lens-moving toward simplicity. *Clinical Ophthalmology* 2018; 12: 1441-1447. PMID: 30147296
22. Scharioth GB, Ortueta D. Sutureless intrascleral posterior chamber IOL fixation. *Cataract&Refractive Surgery Today* 2009; 32-34.
  23. Totan Y, Karadağ R. Trocar-assisted sutureless intrascleral posterior chamber foldable intra-ocular lens fixation. *Eye* 2012; 26: 788-791. PMID: 22388599
  24. Nadal J, Kudsieh B, Casaroli-Marano RP. Scleral fixation of posteriorly dislocated intra-ocular lenses by 23-gauge vitrectomy without anterior segment approach. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 391619. PMID: 26294964
  25. Hoffman RS, Fine IH, Packer M. Scleral fixation without conjunctival dissection. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1907-1912. PMID: 17081894
  26. Jacob S, Prakash G, Ashok Kumar D, Nair V, Agarwal A, Agarwal A. Eye contact lens 2010; 36: 130-6. PMID: 20093940
  27. Althaus C, Sundmacher R. Endoscopically controlled optimization of trans-scleral suture fixation of posterior chamber lenses in the ciliary sulcus. *Der Ophthalmologe* 1993; 317-324. PMID: 8374225
  28. Jürgens I, Lillo J, Buil JA, Castilla M. Endoscope-assisted transscleral suture fixation of intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22: 879-881. PMID: 9041077
  29. Gendy HA, Khalil HE, Haroun HE, Deeb MW. Endoscopic-assisted scleral fixated IOL in the management of secondary aphakia in children. *J Ophthalmol* 2016; 8501842. PMID: 27595016

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**

Recep ÖF. [Scleral-fixated intraocular lens implantation techniques]. *Acta Med. Alanya* 2019;3(1):93-101. Turkish DOI:10.30565/medalanya.547659