

DÜZCE TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

DUZCE MEDICAL JOURNAL

e-ISSN: 1307-671X



Yıl
Year **2019**

Cilt
Volume **21**

Sayı
Issue **1**

Tıp Fakültesi adına Sahibi / Owner on behalf of the Faculty of Medicine

Safınaz ATAÖĞLU, MD, Physical Medicine and Rehabilitation, Duzce University, Duzce/Turkey

Baş Editör / Editor in Chief

Mehmet Ali SUNGUR, PhD, Biostatistics, Duzce University, Duzce/Turkey

Alan Editörleri / Section Editors

Ege GÜLEÇ BALBAY, MD, Chest Diseases, Duzce University, Duzce/Turkey

Emel ÇALIŞKAN, MD, Medical Microbiology, Duzce University, Duzce/Turkey

Ersin BEYAZÇİÇEK, PhD, Physiology, Duzce University, Duzce/Turkey

Kayıhan KARAÇOR, MD, Histology and Embryology, Duzce University, Duzce/Turkey

Mehmet GAMSIZKAN, MD, Pathology, Duzce University, Duzce/Turkey

Okay Güven KARACA, MD, Cardiovascular Surgery, Duzce University, Duzce/Turkey

Şengül CANGÜR, PhD, Biostatistics, Duzce University, Duzce/Turkey

Yıldız DEĞİRMENCİ, MD, Neurology, Duzce University, Duzce/Turkey

Uluslararası Editör Kurulu / International Editorial Board

Abdulkadir İSKENDER, MD, Anesthesiology and Reanimation, Duzce University, Duzce/Turkey

Ahmet ATAÖĞLU, MD, Psychiatry, Duzce University, Duzce/Turkey

Akif Hakan KURT, PhD, Pharmacology, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş/Turkey

Anıl TOMBAK, MD, Internal Medicine, Mersin University, Mersin/Turkey

Apar PATAER, MD, PhD, Thoracic and Cardiovascular Surgery, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston/TX

Cheryl LEVITT, MD, PhD, Family Medicine, McMaster University, Ontario/Canada

Danica ROTAR PAVLIC, MD, PhD, Family Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana/Slovenia

Ekrem KARA, MD, Internal Medicine, Recep Tayyip Erdogan University, Rize/Turkey

Kamal AKPEROV, Radiation Oncologist, Radiotherapy, National Centre of Oncology, Baku/Azerbaijan

Leonas VALIUS, MD, PhD, Family Medicine, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Kaunas/Lithuania

Lokman AYAZ, PhD, Biochemistry, Trakya University, Edirne/Turkey

Mehmet KESİMER, PhD, Pathology and Laboratory Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill/USA

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU, MD, PhD, Cardiovascular Surgery, Geneva University Hospitals, Geneva/Switzerland

Mustafa TÜKENMEZ, MD, General Surgery, Istanbul University, Istanbul/Turkey

Parichehr HANACHI, PhD, Biotechnology, Alzahra University Faculty of Biological Science, Tehran/Iran

Peter SVIDER, MD, Rhinology and Endoscopic Skull Base Surgery, Rutgers New Jersey Medical School, Newark/NJ/USA

Recep ÖZMERDİVENLİ, PhD, Physiology, Adnan Menderes University, Aydın/Turkey

Safınaz ATAÖĞLU, MD, Physical Medicine and Rehabilitation, Duzce University, Duzce/Turkey

Servet TATLI, MD, Radiology, Harvard Medical School, Harvard/USA

Valentina Christova MADJOVA, MD, PhD, Family Medicine, Medical University of Varna, Varna/Bulgaria

Yulia PAYANIDI, MD, PhD, Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow/Russia

Yusuf DÜNDAR, MD, Head and Neck Surgery, Wayne State University Karmanos Cancer Institute, Detroit/MI/USA

Tarandığı indeksler / Indexed by

Bielefeld Academic Search Engine (BASE), CINAHL, CiteFactor, CrossRef, DOAJ, EBSCO, EBSCOhost, EMBASE, Google Scholar, Index Copernicus, JournalTOCS, MIAR, ResearchBib, Scientific Indexing Services, SciLit, ScopeMed, Scopus, SHERPA/RoMEO, Sobiad, ULAKBİM TR Dizin, TÜRK MEDLINE, TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

Yılda üç kez yayınlanan uluslararası hakemli bir dergidir. / An international peer-reviewed journal published three times a year.

Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. / Publication languages are Turkish and English.

Makalelerin sorumluluğu yazarlarına aittir. / The authors are responsible for their articles.



Düzce Tıp Fakültesi Dergisi [Creative Commons Atf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) ile lisanslanmıştır.

Duzce Medical Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

EDİTÖRYAL / EDITORIAL	
Twenty Years of Duzce Medical Journal Düzce Tıp Fakültesi Dergisi'nin Yirmi Yılı <i>Mehmet Ali SUNGUR</i>	1-3
DAVETLİ DERLEME / INVITED REVIEW	
Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Akut Hipoksemik Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Mekanik Ventilasyon <i>Öner BALBAY</i>	4-8
ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE	
Comparison of Paclitaxel Eluting Balloon Angioplasty Combined with Directional Atherectomy and Self Expandable Nitinol Stent Implantation in Treatment of Calcified Stenotic Superficial Femoral Artery Lesions Kalsifiye Stenotik Süperfişyal Femoral Arter Lezyonlarının Tedavisinde Direksiyonel Aterektomi ile Kombine Edilmiş Paklitaksel Salınlı Balon Anjioplasti ve Kendiliğinden Açılan Nitinol Stent Uygulamasının Karşılaştırılması <i>Selami GÜRKAN, Özcan GÜR, Volkan YÜKSEL</i>	9-13
Göğüs Hastalıkları Servisinde Yatarak Tedavi Gören 65 Yaş Üstü Geriatrik Hasta Popülasyonunun Genel Özellikleri General Characteristics of Over 65 Years of Geriatric Patient Population in Respiratory Disease Service <i>Fatih ÜZER, Ruşen UZUN</i>	14-18
Enginar Yaprağı Sulu Ekstraktı Kullanılarak Çinko Oksit Nanopartiküllerinin Yeşil Sentezi, Karakterizasyonu, Anti-Bakteriyel ve Sitotoksik Etkileri Green Synthesis, Characterization, Anti-bacterial and Cytotoxic Effects of Zinc Oxide Nanoparticles Using Aqueous Extract of Artichoke Leaves <i>Ömer ERDOĞAN, Fatih BİRTEKOCAK, Erman ORYAŞIN, Mürüvvet ABBAK, Gülen Melike DEMİRBOLAT, Salih PAŞA, Özge ÇEVİK</i>	19-26
Tonsillektomi Sonrası Boy ve Kilo Değişimi Üzerine Etkili Faktörlerin Araştırılması Investigation of Factors Affecting Height and Weight Change after Tonsillectomy <i>Fatih Alper AKCAN, Selim ULUCANLI, Şengül CANGÜR, İlhan ÜNLÜ</i>	27-31
A Randomized Controlled Study of Vitamin D in the Treatment of Primary Dysmenorrhea Primer Dismenore Tedavisinde Vitamin D ile Randomize Kontrollü Bir Çalışma <i>Ayşegül ÖZEL, Seda ATEŞ, Osman ŞEVKET, Mucize ÖZDEMİR, Gülşah İLHAN, Ebru DAVUTOĞLU</i>	32-36
Semptomatik Aort Darlığı Bulunan Olgularda Mekanik Kapak ve Dikişsiz Biyolojik Kapak Replasmanının Erken Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması Comparison of Early Results of Mechanical Valve and Sutureless Biological Valve Replacement in Patients with Symptomatic Aortic Stenosis <i>Özcan GÜR, Selami GÜRKAN</i>	37-41
İllerin Sağlık Endeksi: Bileşik Endeks Yaklaşımı ile Bir Deneme Health Index of The Provinces: An Experiment According to Composite Index Approach <i>Atalay ÇAĞLAR, Nur Duygu KETEN</i>	42-53
Hiperkarbik Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlığı ve Başarısızlığın Uzun Dönem Takip Sonuçları Noninvasive Mechanical Ventilation Failure and Long-Term Follow-up Results of Failure in Hypercarbic Respiratory Failure <i>Eylem ACARTÜRK TUNÇAY, Sinem GÜNGÖR, Birsen OCAKLI</i>	54-60
OLGU SUNUMU / CASE REPORT	
Şizofrenide Psikojenik Polidipsi için Amisülpirid Tedavisi: Olgu Sunumu Amisülpiride Treatment for Psychogenic Polydipsia in Schizophrenia: A Case Report <i>Ayşegül ŞAHİN EKİCİ, Şengül ŞAHİN, Gülçin ELBOĞA, Abdurrahman ALTINDAĞ</i>	61-62
Çocuk Acil Serviste Supraventriküler Taşikardi Yönetimi: Bir Olgu Sunumu Supraventricular Tachycardia Management in Pediatric Emergency Department: A Case Report <i>Muhammet Mesut Nezir ENGİN, Ramazan Cahit TEMİZKAN, Önder KILIÇASLAN, Kenan KOCABAY</i>	63-65
Chryseobacterium indologenes Peritonitis in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patient Treated with Ciprofloxacin: Case Report Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastasında Gelişen Siprofloksasinle Tedavi Edilen Chryseobacterium indologenes Peritoniti: Olgu Sunumu <i>Sevil ALKAN ÇEVİKER, Özgür GÜNAL, Süleyman Sırrı KILIÇ, Alper TAHMAZ</i>	66-68
Nadir Görülen Kartagener Sendromlu Bir Olgu A Rare Case of Kartagener's Syndrome <i>Mehmet Fatih ELVERİŞLİ, Pınar YILDIZ GÜLHAN, Şule YILDIZ, Ege GÜLEÇ BALBAY</i>	69-71

Twenty Years of Duzce Medical Journal

Düzce Tıp Fakültesi Dergisi'nin Yirmi Yılı

Mehmet Ali SUNGUR

Duzce Medical Journal is an international open-access periodical journal published three times a year by the Duzce University Medical Faculty. Official name of the journal is Duzce Medical Journal (Duzce Med J) in English and Düzce Tıp Fakültesi Dergisi (Düzce Tıp Fak Derg) in Turkish with an e-ISSN 1307-671X. This is the first issue of the 21st volume of the journal and this editorial was written to briefly mention the past 20 years of the journal.

Duzce Medical Faculty was established in 1992 as a part of Abant İzzet Baysal University in the Duzce district of Bolu, and started its' educational activities in 1996. Duzce was declared as a province of Turkey in 1999. With the establishment of Duzce University in 2006, Abant İzzet Baysal University Duzce Medical Faculty has been continuing its' educational and academic activities as a part of Duzce University under the name of Duzce University Medical Faculty.

Duzce Medical Journal had started its publication life with the title of "Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Dergisi (AIBU Medical Journal)" in June 1999, when Duzce Medical Faculty was a branch of Abant İzzet Baysal University (Figure 1). The first issue it was launched as a general medicine journal which published of clinical and experimental studies, technical contributions and letters to the editor. Two issues were published annually in June and December, and the articles both in Turkish and English were accepted.

The first issue was 104 pages and there were eighteen articles, consisting of twelve research articles (one experimental study and eleven clinical studies), three reviews and three case reports (Table 1).

In the years 1999 and 2000, the journal released two issues annually, while the annual number of issues increased to three by the year 2001.

The first seven volumes of the journal were published with the name of Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Dergisi (AIBU Medical Journal) by the Abant İzzet Baysal University. After establishment of

Duzce University and Duzce University Medical Faculty in 2006 Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Dergisi (AIBU Medical Journal) changed its name to "Düzce Tıp Fakültesi Dergisi (Duzce Medical Journal)" and started to publish electronically by the Duzce University Medical Faculty.

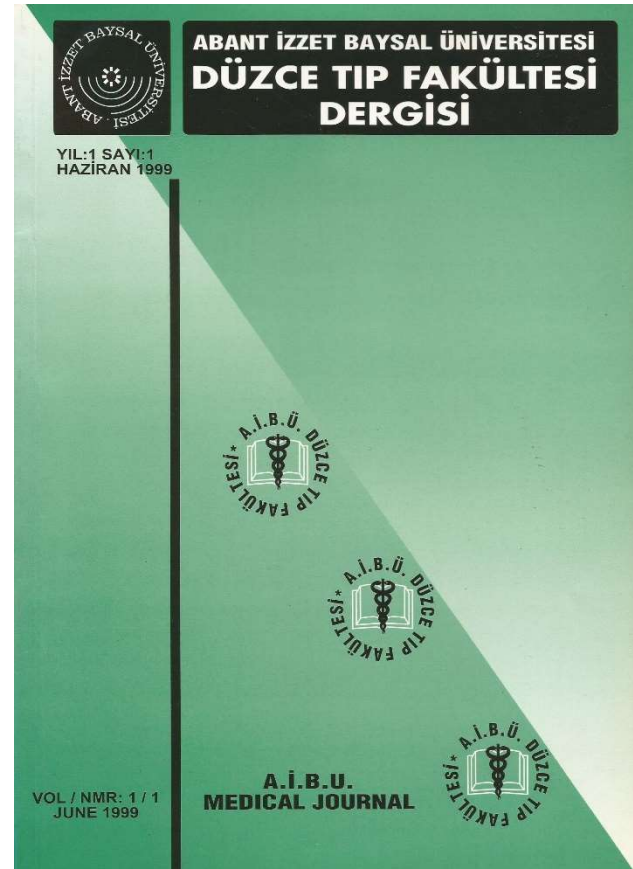


Figure 1. Cover of the first issue

Table 1. Percentage of articles for the first 20 volumes

Year	Volume	Issue	Research Article	Review	Case Report
1999	1	1	66.7	16.7	16.7
		2	52.9	29.4	17.6
2000	2	1	56.0	16.0	28.0
		2	50.0	30.0	20.0
2001	3	1	41.7	33.3	25.0
		2	63.6	18.2	18.2
		3	80.0	10.0	10.0
2002	4	1	38.5	30.8	30.8
		2	50.0	30.0	20.0
		3	40.0	30.0	30.0
2003	5	1	55.6	11.1	33.3
		2	62.5	12.5	25.0
		3	57.1	14.3	28.6
2004	6	1	50.0	37.5	12.5
		2	57.1	14.3	28.6
		3	33.3	22.2	44.4
2005	7	1	50.0	12.5	37.5
		2	50.0	12.5	37.5
		3	50.0	25.0	25.0
2006	8	1-2-3	25.0	25.0	50.0
		1	100.0	0.0	0.0
2007	9	2	55.6	11.1	33.3
		3	50.0	0.0	50.0
		1	55.6	11.1	33.3
2008	10	2	50.0	10.0	40.0
		3	41.2	5.9	52.9
		1	62.5	12.5	25.0
2009	11	2	55.6	11.1	33.3
		3	50.0	7.1	42.9
		1	54.5	9.1	36.4
2010	12	2	50.0	10.0	40.0
		3	50.0	0.0	50.0
		1	50.0	0.0	50.0
2011	13	2	61.5	7.7	30.8
		3	58.3	33.3	8.3
		1	68.8	0.0	31.3
2012	14	2	50.0	30.0	20.0
		3	57.1	14.3	28.6
		1	61.9	4.8	33.3
2013	15	2	73.3	6.7	20.0
		3	52.9	11.8	35.3
		1	63.6	13.6	22.7
2014	16	2	55.6	16.7	27.8
		3	57.1	14.3	28.6
		1	58.3	8.3	33.3
2015	17	2	58.3	8.3	33.3
		3	54.5	9.1	36.4
		1	50.0	30.0	20.0
2016	18	2	50.0	25.0	25.0
		3	50.0	12.5	37.5
		1	57.1	28.6	14.3
2017	19	2	50.0	16.7	33.3
		3	62.5	12.5	25.0
		1	57.1	0.0	42.9
2018	20	2	50.0	33.3	16.7
		3	62.5	12.5	25.0
		Total	55.1	15.1	29.8

*Case report column includes letters to the editor

The first six volumes of the journal between 1999 and 2005 were published as printed version with an ISSN 1302-7948, and 7th volume was published both in print and online in PDF formats. It has been published online in PDF format on the website only since the 8th volume with an e-ISSN 1307-671X. All of the issues are available online in PDF format since 2005.

There were no interruptions during the publication period of the journal, since 2006. This year was the establishment period of Duzce University and Duzce University Medical Faculty, thus 8th volume has been published as one issue combining three issues in this year.

The journal began to use DergiPark Akademik online submission and peer-review system from 19th volume with the new editorial board taking over. Currently it continues to publish new volumes and accept submissions via this system on its new website <http://dergipark.gov.tr/dtfd>. Changing the submission system of the journal was one of the actions of the new editorial board when appointed in February 2018, the other change was the renewal of the cover page. Starting from the 1st issue of 19th volume, the new cover of the journal with the colors of Duzce University and the logo of the Duzce University Medical Faculty has begun to use (Figure 2).

In addition, all processes such as author guidelines, writing rules, double-blinded peer-reviewed principles, and compliance of articles with scientific publication standards were checked, and updates and improvements were made if necessary. Author guidelines, writing rules and review process for an article are included in detail on the website.

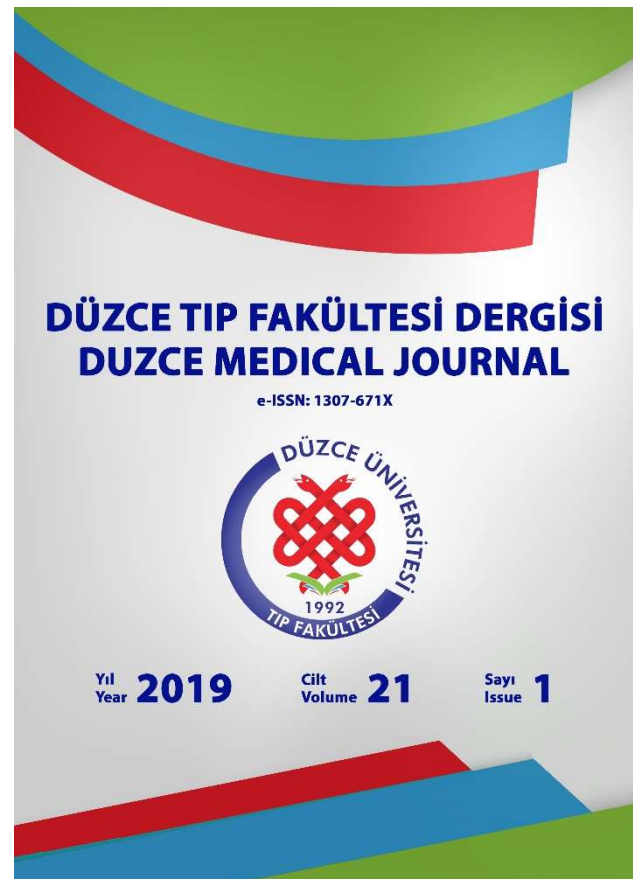


Figure 2. New cover of the journal since 19th volume

A total of 677 articles consisting of 373 (55.1%) research articles, 102 (15.1%) reviews and 202 (29.8%) case reports or letters to the editor were published in first 20 volumes of until today (Table 1).

In 2018, acknowledgement announcement of the editorial board after publishing last issue of 20th volume was as follows briefly “We would like to thank to our authors, editorial board members, and reviewers for their contributions to Duzce Medical Journal with all our respect. With your collaborations, we are glad to inform that our sincere and dedicated efforts will persist in order to enhance our journal’s vision, recognition, and to establish it into increased number of national and international databases, and indexes.”

Starting from the 21st volume within this year, another change of the new editorial board is to publish invited reviews only.

Now, Duzce Medical Journal has completed 20 years of publication with an enthusiastic effort to take place in the international arena by applying high ethical standards, in particular and adheres to the internationally accepted criteria of modern medical journalism.

Duzce Medical Journal is indexed by Bielefeld Academic Search Engine (BASE), CINAHL, CiteFactor, CrossRef, DOAJ, EBSCO, EBSCOhost, EMBASE, Google Scholar, Index Copernicus, JournalTOCS, MIAR, ResearchBib, Scientific Indexing Services, SciLit, ScopeMed, Scopus, SHERPA/RoMEO, Sobiad, ULAKBİM TR Dizin, TÜRK MEDLINE, TÜRKİYE ATIF DİZİNİ.

Currently, aim and scope of Duzce Medical Journal is:

Duzce Medical Journal (Duzce Med J) is a peer-reviewed open-access periodical journal based on independent and

unbiased double-blinded peer-reviewed principles, published three times a year, in April, August and December by the Duzce University Medical Faculty. Began its publication life in 1999, and all of its issues have been available electronically since 2005. Publication languages of the journal are Turkish and English. The articles submitted are required to be unpublished and are not under review for publication elsewhere. The authors are responsible for their article. No submission, processing or publication charge is required from the authors.

In all fields of general medicine, editorial comment/discussion, invited review, original research, case report, letters to the editor, and surgical technique studies in the basic and clinical sciences are evaluated for publishing. Duzce Medical Journal is in conformity with the criteria of International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME) and the Committee of Publication Ethics (COPE).

All articles published in Duzce Medical Journal (e-ISSN: 1307-671X) which has adopted the open access policy, are available online without any fee request. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, browse, and link to all articles without prior permission from the author and publisher of the journal.

Mehmet Ali SUNGUR

Editor in Chief, Duzce Medical Journal
Biostatistics, Duzce University, Duzce/Turkey
orcid.org/0000-0001-5380-0819

Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure

Akut Hipoksemik Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Öner BALBAY

0000-0002-7413-1367

Duzce University Medical Faculty
Department of Pulmonary and Critical
Care Medicine, Duzce

ABSTRACT

Noninvasive mechanical ventilation is widely used for acute respiratory failure in a variety of etiologies. The recommended specific conditions were the exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, cardiogenic pulmonary edema, de novo acute hypoxemic respiratory failure, immunocompromized pneumonia, palliation, postoperative period, weaning and postextubation. Pneumonia and acute respiratory distress syndrome are common causes of acute hypoxemic respiratory failure. Noninvasive mechanical ventilation failure is high in this disease group compared to acute hypercapnic respiratory failure. Noninvasive mechanical ventilation can be recommended in patients with mild even in moderate acute respiratory distress syndrome and not in patients with severe acute respiratory distress syndrome. Due to insufficient evidence in patients with pneumonia and acute respiratory distress syndrome, no recommendation can be given for routine use of noninvasive mechanical ventilation. Although some patients benefit from noninvasive mechanical ventilation, they should be used by a team experienced on noninvasive mechanical ventilation in pneumonia and early acute respiratory distress syndrome. A skilled team, proper place, patient and devices can optimize prognosis. There should be a particular attention to shock, multiorgan failure and change of consciousness. Patient selection should be made correctly, considering that mortality can be seen in case of delayed intubation.

Keywords: Community-acquired pneumonia; acute respiratory distress syndrome; non-invasive ventilation.

ÖZ

Noninvaziv mekanik ventilasyon akut solunum yetmezliğinin birçok nedenlerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi, kardiyojenik pulmoner ödem, de novo hipoksemik solunum yetmezliği, immün sistemi baskılanmış hastalar, göğüs travması, palyatif amaçlı, ameliyat sonrası bakım, weaning ve ekstübasyon sonrası alevlenme bulunmaktadır. Pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu, akut hipoksemik solunum yetmezliğinin sık karşılaşılan nedenleridir. Noninvaziv mekanik ventilasyon başarısızlığı bu hastalık grubunda, akut hiperkapnik solunum yetmezliğine göre yüksektir. Noninvaziv mekanik ventilasyon orta-ağır akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarında değil yalnız hafif akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastalarda erken dönem tedavide önerilebilir. Pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarında kanıtların yetersiz olmasından dolayı noninvaziv mekanik ventilasyonun rutin kullanımıyla ilgili öneri verilememektedir. Bazı hastalar noninvaziv mekanik ventilasyondan fayda görse de pnömoni ve erken dönem akut solunum sıkıntısı sendromunda noninvaziv mekanik ventilasyon konusunda deneyimli bir ekip tarafından kullanılmalıdır. Yetenekli bir ekip, uygun yer, hasta ve cihazlar prognozu optimize edebilir. Özellikle şok, multiorgan yetmezliği ve bilinç değişikliği gibi durumlara dikkat edilmelidir. Entübasyonda gecikmeye bağlı mortalite görülebileceği göz önünde bulundurularak hasta seçimi doğru yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Toplum kökenli pnömoni; akut solunum sıkıntısı sendromu; non-invaziv ventilasyon.

Sorumlu Yazar
Corresponding Author
Öner BALBAY
oner.balbay@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 28.02.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 24.04.2019
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online : 30.04.2019

INTRODUCTION

The use of noninvasive mechanical ventilation (NIV) is strongly recommended as a therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiogenic pulmonary edema (CPE); but weakly for other etiologies of hypoxemic acute respiratory failure (ARF) (1). ARF is the most important cause of hospital emergency department admissions. The major etiologies were mostly pneumonia, neuromuscular diseases, sepsis and CPE, COPD. Most of these patients underwent invasive mechanical ventilation (IMV) while lesser underwent NIV (2-4).

The use of NIV in ARF acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been recently investigated mainly in small cohort series (5). Benefits of NIV is still an area of research in community-acquired pneumonia (CAP), asthma, ARDS and immunosuppression due to conflicting results (6-10).

In CAP, the main basis for NIV is to avoid and overcome severe respiratory failure requiring IMV and the intensive care unit (ICU) admission (11,12). However, the use of NIV in CAP is poorly strong regarding to the exacerbation of COPD. Patients with ARF due to CAP treated with NIV frequently have poor prognosis compared to COPD exacerbation and acute CPE (5). The use of NIV has the benefits and the possibility of avoiding IMV having more increased risk of ventilator-associated pneumonia, ventilator-induced lung injury, the need of more sedation, prolonged stay in hospital, upper airways complications and mortality (13-15).

The aim of this brief review is to examine the use of NIV for CAP and ARDS in the light of recent literature.

DEFINITIONS

Hypoxemic respiratory failure means failure with no known respiratory disease and defined as;

- hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$),
- respiratory rate over 30/minute
- diagnosis other than COPD (CAP and/or ARDS).

Patients with CPE or with postoperative respiratory failure are not accepted due to their different pathophysiology. The aim of NIV use in these patients is to avoid intubation, improve oxygenation, decrease the work of breathing, facilitate ventilation and reduce the complications associated with IMV (16,17).

NIV IN PNEUMONIA

Pneumonia and ARDS are the common causes of hypoxemic ARF. NIV failure is higher in these patients than acute hypercapnic respiratory failure. The first study on NIV in patients with pneumonia was 56 patients with CAP and ARF separated in two groups. The half of patients with standard medical therapy and the other half with standard medical therapy plus NIV were treated, respectively (18). NIV was significantly effective only in the subgroup of patients with associated COPD. In a different study, although 24 patients with severe CAP but no known chronic lung disease hospitalized to the ICU showed initial improvement in oxygenation and respiratory rate, the intubation rate was high. Similar results with high rates of NIV failure were reported by different authors in the following studies (19). Compared to the Confalonieri et al. (19) trial Ferrer et al. (20)

included more severe hypoxemic patients. They concluded that NIV might be better than oxygen alone in more severe patients.

NIV IN ARDS

In ARDS patients, the use of NIV can decrease the work of breathing compared with non-NIV (21). Hypoxemia and work of breathing return immediately upon NIV removed. This may be ameliorated by the use of high-flow nasal oxygen therapy with a specialized nasal cannula delivering heated and humidified high flow oxygen gas between 30 and 60 L/min (22). Also, the recent evidence suggests that the use of a helmet may offer better tolerance over prolonged periods together with the duration of NIV and its tolerance (23). Potential uses of NIV for de novo ARF is to avoid intubation. One pilot study with mild ARDS patients showed avoidance of intubation (24). Some studies on hypoxemic and non-hypercapnic ARF, mainly due to CAP or hospital-acquired pneumonia patients who have no major organ dysfunction, cardiac ischemia or arrhythmias, and with intact clearing secretions get benefits from NIV (25).

NIV may be recommended for early treatment in patients with mild ARDS, but not moderate-severe ARDS. Because of insufficient evidence, no recommendations can be made for the routine use of NIV in patients with pneumonia and ARDS. Although some patients benefit from NIV, pneumonia and early ARDS should be used by an experienced team with caution, especially in situations such as shock, multiorgan failure and altered consciousness. Patient selection should be made correctly, considering mortality due to delay in intubation. Therefore, the evidence from these preliminary data in patients with ARF due to pneumonia and ARDS were less likely to benefit from NIV when compared to ARF due to COPD exacerbation and CPE. However, some patients seemed to show particular benefit from a NIV trial, including subgroups of immunocompromized patients and patients with associated COPD (26).

In two previous reviews (27,28), the authors reported that urgent use of NIV decreased the rate for mortality and intubation. Due to the population heterogeneity among different etiologies, this relation raised several questions regarding results. A recent study looked at available evidence on hypoxemic ARF and reported same results to those presented in David-João PG et al. (29) review. For the CPE/CAP group, one study (20) showed benefits for the use of NIV, especially in the pneumonia group. However, these results were contrary to those in another study (30).

The use of NIV in ARF is weakly recommended for hypoxemic ARF patients according to European Guideline. While strong recommendation for the COPD patients was mentioned as in previous literature (31). Considering the subgroups of immunosuppressed patients and APE/CAP from well-designed randomized studies, the conflicting results from observational studies significantly limited the power of evidence for recommendations in this particular group of patients (32).

A recent systematic review on the effect of NIV in patients with hypoxemic ARF regarding intubation and mortality showed better outcomes and benefits in immunosuppressed and APE/CAP patients. That study

showed that patients had lower intubation and mortality rate with the use of NIV in patients with hypoxemic ARF due to immunosuppression and APE/CAP (29).

HIGH FLOW OXYGEN SYSTEM IN PNEUMONIA AND ARDS

Until recently, NIV for hypoxemic ARF compared it with oronasal oxygen are the most studied clinical entity. Recently, high-flow oxygen (HFO) has been offered several advantages according to NIV, including dead space reduction and better tolerance (33). A new study reported a survival advantage of HFO comparing to oxygen therapy and NIV. But, still the intubation rate was not significantly different (34). Although HFO therapy is not specifically addressed in these recommendations, it may play an important role in the therapy of de novo ARF in the future.

NIV USE IN ARF DUE TO VIRAL PNEUMONIA

NIV use in viral pneumonia leading to severe ARF has been presented in several nonrandomized studies or case reports. Failure rates are changing between 30% and 33% (35). In more recent studies, failure rates are between 13% and 77% when NIV was also applied to influenza A H1N1 infection patients (36,37). Moreover, no randomized control studies recommend NIV in these particular groups of patients.

FACTORS PREDICTIVE OF NIV FAILURE

Potential predictors of NIV success and failure have been recently investigated in a number of studies (Table 1). The main risk of NIV due to hypoxemic ARF is to delay intubation (25). Early predictors of NIV failure include older age, high score, ARDS or pneumonia, no improvement 1 h after treatment. Negative predictors are low pH, high SAPS II score, low $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, lower postNIV-preNIV deltas of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was most important parameter for us to decide to intubate patient. In presence of predictors of NIV failure, NIV should be avoided to minimize potential mortality. Therefore, a prompt and accurate evaluation that can predict NIV failure or success may help us to select those that are most likely to respond to NIV and may avoid delay in ETI (39).

WHAT WILL BE A POTENTIAL ALGORITHM IN CAP OR ARDS

Although the main rationale for selecting NIV in patients with severe ARF due to CAP or ARDS is to avoid the complications due to IMV, Clinicians should keep in mind the predictors regarding NIV failure to prevent delay in ETI (Figure 1). Patients with CAP and severe ARF

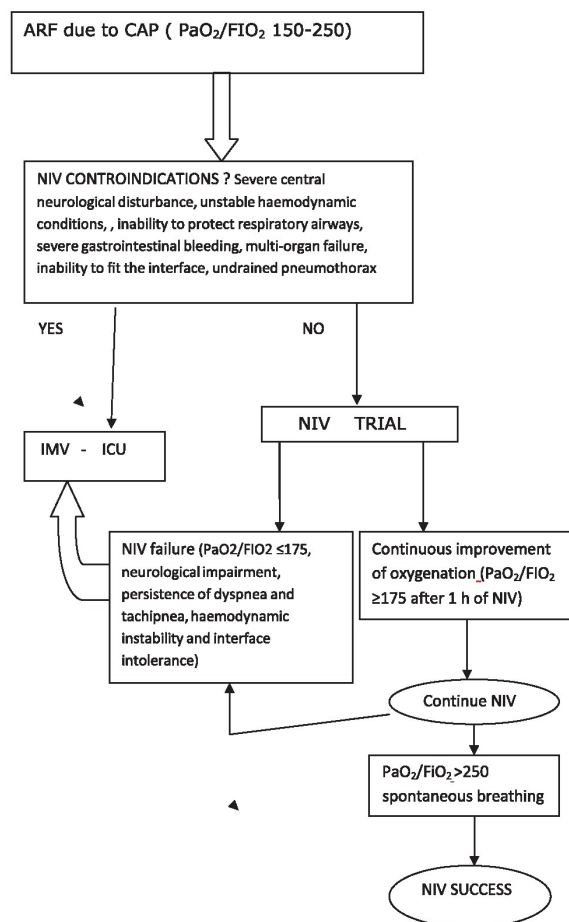


Figure 1. An algorithm for NIV application in CAP and/or ARDS (38)

Table 1. Factors predictive of NIV failure (38)

Carron M, et al. J Crit Care. 2010	Post-NIV to pre-NIV deltas of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio Post-NIV to pre-NIV deltas of oxygenation index
Carrillo A, et al. Intensive Care Medicine. 2012	Worsening radiologic infiltrate 24 hours after admission Maximum sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score Higher heart rate after 1 hour of NIV (compared to pre-NIV) Lower $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio after 1 hour of NIV (compared to pre-NIV) Lower serum bicarbonates after 1 hour of NIV (compared to pre-NIV)
Nicolini A, et al. Clin Respir J. 2014	Extensive chest X-ray involvement on admission Chest X-ray worsening 24 hours after admission Lower $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio after 1 hour of NIV (compared to pre-NIV) Higher A-a DO_2 after 1 hour of NIV (compared to pre-NIV)
Murad A, et al. J Crit Care. 2015	Vasopressor use at 2 hours after NIV initiation

NIV: Non-invasive ventilation, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: Partial pressure of arterial oxygen, to the fraction of inspired oxygen, A-a DO_2 : Alveolar-arteriolar oxygen gradient

evolving into ARDS could safely be treated up to a PaO₂/FiO₂ ratio as low as 150 NIV. The place of application and timing are other two important parameters in the success of NIV. Continuous monitoring must be done to avoid delayed intubation in these patients (40).

CONCLUSIONS

NIV reduces the requirement for ETI and ICU mortality in selected APE/CAP and immunosuppressed patients. Although recent publications are encouraging for NIV application, it is inevitable for us to be careful for proper patient selection in CAP. It is better to limit NIV use in patients with mild and moderate disease (PaO₂/FiO₂ ratio above 150 at presentation, 1 hour after NIV application over >175). In order to early detect NIV failure, close monitoring and management by skilled personnel are needed to avoid ETI delay. There are more randomized controlled studies to understand the limit and indications of NIV in hypoxemic ARF.

REFERENCES

- Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011;183(3):E195-214.
- Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Steingrub JS, Lagu T, et al. Epidemiology and outcomes of acute respiratory failure in the United States, 2001 to 2009: a national survey. *J Hosp Med*. 2013;8(2):76-82.
- Azevedo LC, Park M, Salluh JJ, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R63.
- Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax*. 2011;66(1): 43-8.
- Simonds AK, Hare A. New modalities for non-invasive ventilation. *Clin Med (lond)*. 2013;13(Suppl 6):s41-5.
- Galindo-Filho VC, Brandão DC, Ferreira Rde C, Menezes MJ, Almeida-Filho P, Parreira VF, et al. Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises: a randomized controlled trial. *Respir Care*. 2013;58(2):241-9.
- Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1226-32.
- Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A, et al. Acute respiratory distress syndrome: predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care*. 2016;31(1):26-30.
- Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(24):3238-44.
- Ornico SR, Lobo SM, Sanches HS, Deberaldini M, Tófoli LT, Vidal AM, et al. Noninvasive ventilation immediately after extubation improves weaning outcome after acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2013;17(2):R39.
- Nava S. Behind a mask: tricks, pitfalls and prejudices for noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2013;58(8):1367-76.
- Restrepo MI, Anzueto A. Severe community acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(3):503-20.
- Ferrer M, Cosentini R, Nava S. The use of non-invasive ventilation during acute respiratory failure due to pneumonia. *Eur J Inter Med*. 2012;23(5):420-8.
- Plant PK, Owen J, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbation of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax*. 2000;55(7):550-4.
- Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax*. 1992;47(1):34-40.
- Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messaïdi AA, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1523-30.
- Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):361-70.
- Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1585-91.
- Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):812-21.
- Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1438-44.
- L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1112-8.
- Frat JP, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care*. 2015;60(2):170-8.
- Esquinas Rodriguez AM, Papadacos PJ, Carron M, Cosentini R, Chiumello D. Clinical review: Helmet and non-invasive mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(2):223.
- Zhan Q, Sun B, Liang L, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2012;40(2):455-60.

25. Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL, Akoumianaki E, Richard JC. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(4):492-500.
26. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;344(7):481-7.
27. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med.* 2004;32(12):2516-23.
28. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(7):e727-33.
29. David-João PG, Guedes MH, Réa-Neto A, Chaiben VBO, Baena CP. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2019;49:84-91.
30. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest.* 1995;107(3):761-8.
31. Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care.* 2013;58(6):950-72.
32. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1602426.
33. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med.* 2009;103(10):1400-5.
34. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2185-96.
35. Cheung TM, Yam LY, So LK, Lau AC, Poon E, Kong BM, et al. Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest.* 2004;126(3):845-50.
36. Masclans JR, Perez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socias L, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(3):249-56.
37. Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S, Casero-Roig P, Ferrándiz-Sellés A. Utilizacion de la ventilacion mecanica no invasiva en neumonia grave por virus H1N1 [Noninvasive mechanical ventilation in severe pneumonia due to H1N1 virus]. *Med Intensiva.* 2011;35(8):470-7.
38. Nicolini A, Cilloniz C, Piroddi IM, Faverio P. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure due to community-acquired pneumonia: A concise review and update. *Community Acquir Infect.* 2015;2(2):46-50.
39. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001;27(11):1718-28.
40. Cabrini L, Landoni G, Oriani A, Plumari VP, Nobile L, Greco M, et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2015;43(4):880-8.

Comparison of Paclitaxel Eluting Balloon Angioplasty Combined with Directional Atherectomy and Self Expandable Nitinol Stent Implantation in Treatment of Calcified Stenotic Superficial Femoral Artery Lesions

Kalsifiye Stenotik Süperfisyel Femoral Arter Lezyonlarının Tedavisinde Direksiyonel Aterektomi ile Kombine Edilmiş Paklitaksel Salınlı Balon Anjioplasti ve Kendiliğinden Açılan Nitinol Stent Uygulamasının Karşılaştırılması

Selami GÜRKAN¹

0000-0001-5391-9270

Özcan GÜR¹

0000-0001-9321-1699

Volkan YÜKSEL²

0000-0001-9518-2588

¹Namik Kemal University Medical Faculty Department of Cardiovascular Surgery, Tekirdağ

²Trakya University Medical Faculty Department of Cardiovascular Surgery, Edirne

Sorumlu Yazar
Corresponding Author
Selami GÜRKAN
gurkancem@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 24.10.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 07.02.2019
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online : 20.02.2019

ABSTRACT

Aim: The frequency and variety of endovascular interventions have increased with the rise in peripheral arterial occlusive disease incidence and to lessen undesirable outcomes after peripheral vascular surgery. Extensive calcific stenotic lesions affect patency rates of endovascular interventions and enhance complication rates. In this study we aimed to compare paclitaxel eluting balloon angioplasty (PEBA) combined with directional atherectomy (DA) with self expandable nitinol stent (SENS) implantation in terms of patency rates.

Material and Methods: Fifty-six patients (28 patients in each group) underwent endovascular interventions for calcific stenotic superficial femoral artery lesions between March 2013 and May 2014 at Cardiovascular Surgery clinic in Namık Kemal University Hospital were included in the study. Mean age was 65.4±7.6 and male to female ratio was 46/10. Patients were followed up with ankle brachial index (ABI), Rutherford score (RS) and Doppler ultrasonography (DUSG) from the pre-intervention period to sixth month after intervention.

Results: Mean lesion length in DA and PEBA group was 66.4±24.8 mm and 65.0±20.6 mm in SENS group. Primary and secondary patency rates were 85.7% and 92.9% in DA and PEBA group, and 57.1% and 71.4% in SENS group in six months follow up. There was a statistically significant difference between groups. Significant improvement was detected in terms of ABI and RS in both groups.

Conclusion: We conclude from this study results that PEBA combined with DA is better than SENS implantation, because of its successful early-term results, no intravascular foreign bodies, and continues the chance of surgery without affecting the anastomosis field.

Keywords: Calcification; atherectomy; stent.

ÖZ

Amaç: Periferik arter hastalığı insidansının artması ve periferik vasküler cerrahi sonrası istenmeyen sonuçları azaltmak için endovasküler girişimlerin sıklığı ve çeşitliliği artmıştır. Yaygın kalsifik stenotik lezyonlar, endovasküler prosedürlerin açık kalma oranlarını etkilemekte ve komplikasyon sıklığını artırmaktadır. Bu çalışmada direksiyonel aterektomi (DA) ile kombine edilmiş paklitaksel salınlı balon anjioplasti (PEBA) ve kendiliğinden açılan nitinol stent (SENS) uygulamalarının açık kalma oranları bakımından karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde Mart 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında kalsifik stenotik süperfisyel femoral arter lezyonları sebebiyle endovasküler prosedür uygulanmış 56 hasta (her grupta 28 olgu) çalışmaya alındı. Olguların yaş ortalaması 65,4±7,6 olup, 10'u kadın 46'sı erkek idi. Olgular işlem öncesi ve işlem sonrası 6. aya kadar Ayak bileği-kol indeksi (ABI), Rutherford skoru (RS) ve Doppler ultrasonografi (DUSG) ile takip edildi.

Bulgular: DA ve PEBA grubunda ortalama lezyon uzunluğu 66,4±24,8 mm olup SENS grubunda ise 65,0±20,6 mm olarak tespit edildi. Olguların 6 aylık takibinde primer ve sekonder açık kalma oranları DA ve PEBA grubunda %85,7 ve %92,9 olarak saptanırken SENS grubunda ise %57,1 ve %71,4 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Her iki grupta da ABI ve RS açısından anlamlı derecede düzelme olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen sonuçlardan, DA ile kombine edilmiş PEBA'nın, başarılı erken dönem sonuçları olması, intravasküler yabancı cisim içermemesi ve cerrahi şansını anastomoz sahasını etkilemeden devam ettirmesi sebepleriyle SENS uygulamasına göre daha üstün olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kalsifikasyon; aterektomi; stent.

INTRODUCTION

Atherosclerosis is a systemic disease affecting all vascular system. Although risk factors inducing atherosclerosis such as smoking, hyperlipidemia, diabetes mellitus and hypertension are well known, the incidences of atherosclerosis and peripheral occlusive arterial disease are increasing (1,2). Surgical revascularization was the gold standard treatment for infrainguinal arterial stenotic lesions for years (3). Despite good long term results after surgery, complications such as graft thrombosis, graft infections and wound infections resulted in progress in endovascular treatment procedures. Among the advantages of endovascular procedures; patients can return to normal daily activities earlier, morbidity rates are lower, shorter stay in the hospital, lower rates of complications may be underlined (3). Especially after publishment of the Trans Atlantic Inter Society Consensus-2 (TASC) report percutaneous endovascular procedures are used more often for treatment of peripheral arterial occlusive diseases. Among the endovascular procedures, balloon angioplasty and stent implantation are the most commonly preferred endovascular treatment methods. Also atherectomy procedure is becoming an alternative method in the last years in treatment of calcific stenotic lesions.

In this study, we aimed to compare the results of self expandable nitinol stent implantation (SENS) with paclitaxel eluting balloon angioplasty (PEBA) combined with directional atherectomy (DA) in patients with calcified stenotic superficial femoral artery lesions.

MATERIAL AND METHODS

Endovascular interventions for calcific stenotic superficial femoral artery lesions were performed to 56 patients between March 2013 and May 2014 at Cardiovascular Surgery clinic in Namık Kemal University Hospital and included in the study. We performed PEBA combined with DA to 28 patients with Turbohawk catheter (Covidien Mansfield, MA, USA) (Figure 1) and SENS (Protégé-Everflex EV3, MN, USA) implantation to 28 patients. The study was approved by the local Ethics Committee of Namık Kemal University Medical Faculty (2014/34/04/07).

Turbohawk DA catheter has a rotatable cutter unit at its distal lateral part and a flexible and smooth shaft. Catheter may be directed via control unit proximally and is suitable for vascular structures with a 3-7 mm width lumen. SENS is made of nickel and titanium unlike bare metal stents and is suitable for calcific lesions because of its high resistance feature.

We included the patients in the study with age ≥ 18 , TASC A-C superficial femoral artery lesion, RS between II-IV and vascular diameter between 3-7 mm. We excluded the patients with TASC-D lesions at the superficial femoral artery.

Demographic and clinical variables of the patients are summarized at Table 1. All patients were evaluated with computed tomography angiography (CTA). Preoperatively the medications of the patients were not cessated. All endovascular interventions were performed at cardiac angiography unit with Siemens Artis zee floor interventional angiography (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). The endovascular procedure to be performed; DA and PEBA or SENS technique, decided to

each patient randomly and just prior to procedure. Lesion length and vascular diameter were measured by using Osirix programme (Pixmeo SARL, Bernex, Switzerland). 2% lidocain (Jetmonal, Adeka Ilac, Istanbul, Turkey) were used for local anesthesia prior to the procedure. Based on the procedure to be performed, 7-9 F sheath (Terumo, Tokyo, Japan) was placed under Doppler ultrasonography guidance (MicroMaxx, SonoSite tech, Washington-USA) from retrograde popliteal artery (n=18), antergrade ipsilateral femoral artery (n=12) or contralateral femoral artery (n=26) and intra-arterial 100 IU/kg heparin was administered. The procedures were performed by passing through the lesions with 0.035 inch hydrophilic (Terumo, Tokyo, Japan), 0.018 inch (Boston scientific, MA, USA) and 0.014 inch (Abboth Vascular, IL, USA) guidewires. A distal embolization protection device (SpiderFX, EV3, MN, USA) was placed to all patients before DA prior to procedure 2-3 cm distal to lesion site to prevent atherosclerotic debris embolization. SENS was implanted via 0.035 inch guidewire, while Turbohawk DA and PEBA procedures were performed via 0.014 inch guidewire. DA was performed to 360 °C of the stenotic lesion including all 4 quadrants. PEBA was performed to all patients after DA application. After the procedures, 300 mg of clopidogrel was given to all patients and low molecular weight heparin was administered at first 48 hours. Patients received double antiplatelet therapy (75 mg clopidogrel and 100 mg aspirin) at first month and only 100 mg aspirin from the second month on.

The procedure was accepted as successful if lesions are below 30% with angiography during DA or SENS (Figure 2). Patients were followed up with ankle brachial index (ABI), Rutherford score (RS) and Doppler ultrasonography (DUSG) on a monthly control basis from the pre-intervention period to sixth month after intervention. All endovascular procedures were performed by cardiovascular surgery staff.

Statistical Analysis

Distribution of continuous data were examined by Shapiro-Wilk test, and Student t test was used to compare



Figure 1. Turbohawk atherectomy catheter during the procedure

Table 1. Comparison of demographic and clinical characteristics

	DA+PEBA (n=28)	SENS (n=28)	P
Age	66.1±6.7	64.6±8.4	0.444
Sex			
Male	22 (78.6%)	24 (85.7%)	0.485
Female	6 (21.4%)	4 (14.3%)	
Smoking	14 (50.0%)	8 (28.6%)	0.101
Diabetes mellitus	4 (14.3%)	8 (28.6%)	0.193
Hyperlipidemia	10 (35.7%)	6 (21.4%)	0.237
Hypertension	6 (21.4%)	4 (14.3%)	0.485
Coronary artery disease	6 (21.4%)	8 (28.6%)	0.537
Lesion length (mm)	66.4±24.8	65.00±20.6	0.816
ABI at baseline	0.55±0.15	0.58±0.13	0.461
RS at baseline	3.5 (2-5)	3.0 (2-5)	0.156
TASC Score			
TASC B	12 (42.9%)	10 (35.7%)	0.584
TASC C	16 (57.1%)	18 (64.3%)	
Intervention site			
Retrograde popliteal artery	8 (28.6%)	10 (35.7%)	0.829
Contralateral femoral artery	14 (50.0%)	12 (42.9%)	
Antegrade ipsilateral femoral artery	6 (21.4%)	6 (21.4%)	

DA: Directional Atherectomy, PEBA: Paclitaxel Eluting Balloon Angioplasty, SENS: Self Expandable Nitinol Stent, ABI: Ankle-Brachial Index, RS: Rutherford Score, TASC: Trans Atlantic Inter Society Consensus



Figure 2. (A) Superficial femoral artery stenotic lesion prior to atherectomy, (B) Angiographic view of superficial femoral artery after paclitaxel eluting balloon angioplasty combined with directional atherectomy

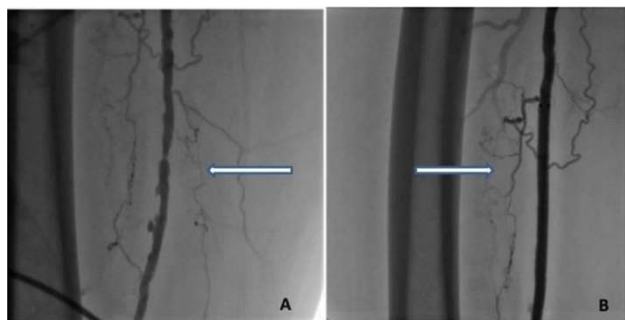


Figure 3. (A) Superficial femoral artery stenotic lesion prior to intervention, (B) Computed tomography angiography view of pseudoaneurysm after atherectomy

groups for data with normal distribution, while Mann-Whitney U test was used for data with non-normal distribution. Descriptives are expressed as mean±standard deviation or as median (minimum-maximum), as appropriate. Categorical data were analyzed with Chi-square test and summarized as numbers and percentages. A p value of <0.05 was considered significant. All statistical calculations were performed using the SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software.

RESULTS

Primary and secondary patency rates were 85.7% and 92.9% in DA and PEBA performed group and 57.1% and 71.4% in SENS performed group in six months follow up. We found a statistically significant difference between groups in terms of primary and secondary patency rates ($p=0.018$, $p=0.036$). Acute arterial occlusion occurred due to thrombus formation in 4 patients in DA group and 12 patients had stent thrombosis in SENS group. Thrombus material was aspirated via percutaneous aspiration systems in these patients. A popliteal artery pseudoaneurysm was detected in one patient at postoperative 1st month in DA and PEBA performed group and no complication was observed in SENS group. This pseudoaneurysm was repaired surgically (Figure 3).

In the follow up of the patients in DA and PEBA group, mean ABI value was $0.55±0.15$ prior to procedure and $0.90±0.11$ six months after the procedure. Also median RS value was 3.5 (2-5) prior to procedure and 0.5 (0-3) six months after the procedure. There was a statistically significant difference in both ABI and RS values prior to procedure and sixth month control ($p<0.001$). In the follow up of the patients in SENS group mean ABI value was $0.58±0.13$ prior to procedure and $0.81±0.13$ six months after the procedure. Also median RS value was 3.0 (2-5) prior to procedure and 1.0 (0-4) six months after the procedure. There was a statistically significant difference in both ABI and RS values prior to procedure and sixth month control ($p<0.001$). ABI and RS values in both groups are detailed in Table 2.

DISCUSSION

High restenosis rates after percutaneous angioplasty for calcified lesions contributed to an increase in stent implantation in interventional procedures, but together other complications appeared in front of endovascular procedures such as stent stenosis, inadequate opening of the stent and dehiscence due to calcified lesion, infection, stent migration and stent fracture (4-8).

Table 2. Comparison of follow up results

	DA+PEBA (n=28)	SENS (n=28)	P
Primary patency rate	24 (85.7%)	16 (57.1%)	0.018
Secondary patency rate	26 (92.9%)	20 (71.4%)	0.036
ABI			
at 6th month	$0.90±0.11$	$0.81±0.13$	0.005
improvement	$0.35±0.11$	$0.23±0.12$	<0.001
RS			
at 6th month	0.5 (0-3)	1.0 (0-4)	0.021
improvement	3.0 (0-5)	2.0 (0-5)	0.014

DA: Directional Atherectomy, PEBA: Paclitaxel Eluting Balloon Angioplasty, SENS: Self Expandable Nitinol Stent, ABI: Ankle-Brachial Index, RS: Rutherford Score, Rutherford scores were given as median (minimum-maximum)

Atherectomy was first performed percutaneously in 1985 for removal of the calcified plaques (9). Although promising primary and secondary patency rates were reported after atherectomy, long term results aren't still widely accepted. Atherectomy procedure may be used alone in severely calcific lesions, stent stenosis or together with stent implantation (10). Zeller et al. (11) reported primary patency rates after DA as 84% at 12 months and 73% at 18 months, while Keeling et al. (12) reported a 61.7% patency rate at 12 months follow up and concluded that there's no significant difference in patency rates between DA and other endovascular procedures. This is due to high restenosis rates after DA and thrombotic complications because of intimal injury and some authors recommend drug eluting balloon application to avoid this complication (13).

The drug eluting balloon application inhibits platelet derived growth factor release, prevents smooth muscle cell migration to intimal area and blocking smooth muscle cell proliferation. Also inhibits extracellular matrix release and reduces restenosis development due to intimal hyperplasia (13). In a study that combined DA and PEBA was performed, primary patency rate at 12 months was reported to be 90% and secondary patency was 100% (14). In our study, primary patency rate after combined DA and PEBA is 85.7% and secondary patency is 92.9%. In stent implanted patients, patency rates may vary due to length of the lesion, anatomic localization and degree of calcification. In a study on superficial femoral artery stent implanted patients, Lenti et al. (15) reported 64%, 59% and 59% patency rates at 12, 24 and 36 months follow up respectively. It was shown that SENS procedure performed patients have better patency rates compared to bare metal stents. Mevissen (16) reported a 76% 1 year patency rate. Although SENS procedure is reported have advantageous results compared to bare metal stent implantation, in our study 6 months primary patency rate was 57.1% and secondary patency rate was 71.4%. We found a statistically significant difference between groups in terms of primary and secondary patency rates.

Another advantage of DA that it does not include foreign body and the chance of surgery in terms of restenosis or occlusion continues without affecting possible surgical anastomotic areas. After SENS procedure, the chance of surgical treatment may become inconvenient because of the intravascular foreign structures (17). Atherectomy may have some complications such as bleeding, hematoma formation, pseudoaneurysm, arterial rupture, dissection and distal atherosclerotic debris embolization. There is no consensus on placing distal debris embolization preventing device on the distal portion of the lesion during endovascular interventions. Some authors propose distal embolization devices are unnecessary since distal embolization is rare, but some authors strongly recommend its routine usage (18,19). The risk of distal embolization is high during DA. Distal embolization prolongs the processing time, increases the radiation dose received by the operator and the patient, also the contrast volume used (20). Karnabaitis et al. (21) reported that distal embolization occurrence rate for <1 mm atherosclerotic plaques and thrombus during endovascular interventions was 58% and <3 mm was 12%. Shamma et al. (20) stated that the incidence of clinically significant

<2 mm macrodebris embolus formation after endovascular interventions was 27.6%, while during atherectomy this incidence was 90.9% and propose the use of distal embolization device during atherectomy applications routinely. In our study group, only one patient developed a popliteal artery pseudoaneurysm, none of the patients developed distal embolization.

In conclusion, we consider that DA and PEBA procedure is superior to SENS application in calcified stenotic superficial femoral artery lesions because of its high primary and secondary patency rates, low restenosis risk, also it does not include intravascular foreign body and the chance of surgery in terms of restenosis or occlusion without affecting possible surgical anastomotic areas. Long term follow up results of larger series are required to propose more precise conclusions.

REFERENCES


1. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, Fowkes FG, Isselbacher EM, McCullough PA, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*. 2004;109(21):2605-12.
2. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366(9499):1773-83.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45(Suppl 1):5-67.
4. Chavan A, Luthe L, Schmuck B. Peripheral vascular disease of iliac and femoro-popliteal arteries: state-of-the-art endoluminal revascularisation. *Radiologe*. 2010;50(1):16-22.
5. Karch LA, Mattos MA, Henretta JP, McLafferty RB, Ramsey DE, Hodgson KJ. Clinical failure after percutaneous transluminal angioplasty of the superficial femoral and popliteal arteries. *J Vasc Surg*. 2000;31(5):880-7.
6. Spaargaren GJ, Lee MJ, Reekers JA, van Overhagen H, Schultze Kool LJ, Hoogeveen YL. Evaluation of a new balloon catheter for difficult calcified lesions in infrainguinal arterial disease: outcome of amulticenter registry. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32(1):132-5.
7. İnan BK, Yavuz C, Temizkan V, Uçak A, Uğur M, Yılmaz AT. Migrate olan periferik vasküler stentin cerrahi olarak çıkarılması. *Anatol J Clin Investig*. 2009;3(1):106-7.
8. Coşkun İ, Demirtürk OS, Tünel HA, Açıl M, Özkan U, Gülcan Ö. Stent-Related Popliteal Artery Infection After Aspiration Thrombectomy, Nitinol Stenting and Thrombolysis. *Damar Cer Derg*. 2012;21(2):144-9.
9. Höfling B, Pölnitz AV, Backa D, von Arnim T, Lauterjung L, Jauch KW, et al. Percutaneous removal of atheromatous plaques in peripheral arteries. *Lancet*. 1988;1(8582):384-6.
10. Shamma NW, Shamma GA, Helou TJ, Voelliger CM, Mrad L, Jerin M. Safety and 1-year revascularization outcome of SilverHawk atherectomy in treating in-stent restenosis of femoropopliteal

- arteries: a retrospective review from a single center. *Cardiovasc Revasc Med.* 2012;13(4):224-7.
11. Zeller T, Rastan A, Sixt S, Schwarzwälder U, Schwarz T, Frank U, et al. Long-term results after directional atherectomy of femoro-popliteal lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1573-8.
 12. Keeling WB, Shames ML, Stone PA, Armstrong PA, Johnson BL, Back MR, et al. Plaque excision with the Silverhawk catheter: Early results in patients with claudication or critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2007;45(1):25-31.
 13. Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Castriota F, Liso A, Marchese A, et al. 2-year results of paclitaxel-eluting balloons for femoropopliteal artery disease: evidence from a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(3):282-9.
 14. Cioppa A, Stabile E, Popuso G, Salemme L, Cota L, Pucciarelli A, et al. Combined treatment of heavy calcified femoro-popliteal lesions using directional atherectomy and a paclitaxel coated balloon: One-year single centre clinical results. *Cardiovasc Revasc Med.* 2012;13(4):219-23.
 15. Lenti M, Cieri E, De Rango P, Pozzilli P, Coscarella C, Bertoglio C, et al. Endovascular treatment of long lesions of the superficial femoral artery: results from a multicenter registry of a spiral, covered polytetrafluoroethylene stent. *J Vasc Surg.* 2007;45(1):32-9.
 16. Mewissen MW. Self-expanding nitinol stents in the femoropopliteal segment: technique and mid-term results. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2004;7(1):2-5.
 17. Shrikhande GV, McKinsey JF. Use and abuse of atherectomy: where should it be used? *Semin Vasc Surg.* 2008;21(4):204-9.
 18. Rogers JH, Laird JR. Overview of new technologies for lower extremity revascularization. *Circulation.* 2007;116(18):2072-85.
 19. Dalainas I, Nano G, Kashyap A, Anand KP, Kashyap S, Golledge J, et al. Balloon angioplasty or nitinol stents for peripheral-artery disease. *N Engl J Med.* 2006;355(5):521-4.
 20. Shammas NW, Dippel EJ, Coiner D, Shammas GA, Jerin M, Kumar A. Preventing lower extremity distal embolization using embolic filter protection: results of the PROTECT registry. *J Endovasc Ther.* 2008;15(3):270-6.
 21. Karnabatidis D, Katsanos K, Kagadis GC, Ravazoula P, Diamantopoulos A, Nikiforidis GC, et al. Distal embolism during percutaneous revascularization of infra-aortic arterial occlusive disease: an underestimated phenomenon. *J Endovasc Ther.* 2006;13(3):269-80.


Göğüs Hastalıkları Servisinde Yatarak Tedavi Gören 65 Yaş Üstü Geriatrik Hasta Popülasyonunun Genel Özellikleri

General Characteristics of Over 65 Years of Geriatric Patient Population in Respiratory Disease Service

Fatih ÜZER¹

 0000-0001-9318-0458

Ruşen UZUN²

 0000-0001-6575-5066

¹Kastamonu Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları, Kastamonu

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları, Antalya

Sorumlu Yazar
Corresponding Author
Fatih ÜZER
uzerfatih@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.11.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 08.02.2019
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online : 20.02.2019

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada; göğüs hastalıkları servisinde yatmış olan 65 yaş ve üstü hastaların bireysel özelliklerini ve yaşlı bireylerin göğüs hastalıkları servislerine yatışlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 1 Ocak 2017-31 Aralık 2017 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları servisinde yatmış olan 587 hasta dahil edildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre 65 yaş ve üstü kişiler yaşlı olarak kabul edildi. Bu hastaların demografik verileri, yatış nedenleri, yatış gün sayısı, posterior anterior akciğer grafileri ve taburculuk durumları veri formuna kayıt edildi. Çalışmaya 65 yaş ve üstünde olan tüm hastalar dahil edilirken, 65 yaş altındaki kişiler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma döneminde birden çok hastane yatışı olanların ilk yatışları dikkate alındı.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşı 76,5±7,4 yıl olan 587 hasta dahil edildi. Hastaların göğüs hastalıkları servisine ortalama yatış süreleri 7 (1-88) gün olarak tespit edildi. Hastaların yatış nedenlerine bakıldığında sıklık sırasına göre; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenme (n=181; %30,8), pnömoni (n=166; %28,3), non-spesifik alt solunum yolu enfeksiyonu (n=78; %13,3) ve astım atak (n=63; %10,7) olarak saptandı. Ek hastalığı olan 419 (%71,4) hasta olup, en sık tespit edilen ek hastalıklar kardiyovasküler (n=267; %63,7), endokrinolojik (n=114; %27,2) ve nörolojik (n=91; %21,7) hastalıklar idi. Takip edilen hastaların mortalite oranı %4,4 (n=26) olarak tespit edildi.

Sonuç: Sonuç olarak, 65 yaş ve üzeri geriatrik hastalıklarda göğüs hastalıkları servislerine en sık yatırılma nedenleri KOAH alevlenme ve pnömonidir. En sık eşlik eden komorbid durumlar ise kardiyovasküler hastalıklardır.

Anahtar kelimeler: Göğüs hastalıkları; hastane yatışı; KOAH; pnömoni.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the individual characteristics of the patients aged 65 and over who were hospitalized in the department of respiratory diseases.

Material and Methods: The study included elderly patients who were hospitalized in the Respiratory Diseases Department at Antalya Training and Research Hospital between 1 January 2017 and 31 December 2017. According to the World Health Organization (WHO), people aged 65 and over were considered as older. The demographic data, reasons of hospitalization, number of days of hospitalization, posterior anterior chest radiographs and discharge status were recorded in the data form. All patients aged 65 years and over were included in the study, while those under 65 years of age were excluded from the study. In the study period, the first hospitalizations of the patients who were readmission more than one were taken into consideration.

Results: A total of 587 patients with mean age of 76.5±7.4 years were enrolled in the study. Median hospital stay duration of patients was 7 (1-88) days. Reasons for hospitalization by frequency order were; chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation (n=18; 30.8%), pneumonia (n=166; 28.3%), non-specific lower respiratory tract infection (n=78; 13.3%) and asthma attack (n=63; 10.7%). There were 419 (71.4%) patients with comorbid diseases, and the most common detected diseases were including cardiovascular (n=267; 63.7%), endocrinological (n=114; 27.2%) and neurological (n=91; 21.7%) diseases. The mortality rate of the patients was 4.4% (n=26).

Conclusion: As a result, COPD exacerbation and pneumonia are the most common causes of pulmonary diseases in geriatric patients older than 65 years. The most common comorbid conditions are cardiovascular diseases.

Keywords: Respiratory diseases; hospitalization; COPD; pneumonia.

GİRİŞ

Doğuştan beklenen yaşam süresinin artması ülkelerin refah düzeyinin bir göstergesi olmakla birlikte, bu durum pek çok sorunu da beraberinde getirmektedir. Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte sayısı ve şiddeti artan sağlık sorunları, azalan fonksiyonel yetenekler, ekonomik zorluklar, sosyal statüde değişiklikler, eş, arkadaş kayıpları gibi pek çok sorunla karşılaşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geriatrik yaşlılık çağını 65 yaş ve üstünü yaşlı, 85 yaş ve üzerini ise çok yaşlı olarak ifade etmiştir. Dünya nüfusunun yaşlılara düşen payı zaman içinde artmaktadır. 2050 yılına kadar dünya nüfusunun %21'ni yaşlıların oluşturacağı tahmin edilmektedir (1).

Yaşlı nüfusun artması, yaşlıların sorunlarını daha iyi algılamayı gerekli kılmıştır. Yaşlı bireyler hastalıklara daha sık ve daha çabuk yakalanmaktadır. Yaşlıların çoğunda birden fazla sağlık sorununa sıklıkla rastlanmakta ve buna bağlı olarak sağlık kurumlarına daha sık başvuru yapılmaktadır. Geriatrik hastaların hastanede kalış süreleri uzamakta, mortalite hızları ve tedavi maliyetleri yüksek olmaktadır (2). Yaşlı hastalar, birçok branşta önemli bir orana sahiptir, göğüs hastalıkları da yaşlı hasta popülasyonun sık tedavi edildiği servislerden biridir. Yapılan çalışmalarda göğüs hastalıkları servisinde çoklu komorbiditesi olan yaşlı hastalar önemli bir oranı oluşturmaktadır (3-5). Göğüs hastalıklarının temel uğraşı alanı olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pnömoni ve akciğer kanseri gibi hastalıklar genel olarak yaşlı nüfusta daha sık görülmektedir. Bu çalışmada; göğüs hastalıkları servisinde yatmış olan 65 yaş ve üstü hastaların bireysel özelliklerini ve yaşlı bireylerin göğüs hastalıkları servislerine yatışlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 1 Ocak 2017-31 Aralık 2017 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları servisinde yatmış olan 587 hasta dahil edildi. DSÖ'ye göre 65 yaş ve üstü kişiler yaşlı olarak kabul edildi. Bu hastaların demografik verileri, yatış nedenleri, yatış gün sayısı, akciğer grafileri ve taburculuk durumları veri formuna kayıt edildi. Çalışmaya 65 yaş ve üstünde olan tüm hastalar dahil edilirken, 65 yaş altındaki kişiler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma döneminde birden çok hastane yatışı olanların ilk yatışları dikkate alındı. Çalışma, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından (11.10.2018 tarih ve 19/5 nolu karar) onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca, frekans ve yüzde değerleri ile sunulmuştur. Grupların cinsiyet dağılımlarının farklılıklarının incelenmesi amacı ile ki-kare testi yapılmıştır. Farklı olan grupların tespit edilmesi amacı ile Bonferroni yöntemi uygulanmıştır. Cinsiyete göre yaş ve yatış günü açısından farklılığın incelenmesi için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmada 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşı 76,5±7,4 (65-95) yıl olan 352 (%60) erkek ve 235 (%40) kadın hasta dahil edildi. Hastaların göğüs hastalıkları servisine ortanca yatış

süreleri 7 (1-88) gün olarak tespit edildi. Hastaların temel özellikleri Tablo 1'de verildi. Göğüs hastalıkları servisinde takip edilen yaşlı erkek hastaların ortalama yaşı 75,5±7,3 yıl iken yaşlı kadın hastaların ortalama yaşı 77,7±7,5 olarak tespit edildi (p<0,001). Ortanca yatış süresi erkek hastalarda 7 (1-39) gün, kadın hastalarda 7 (1-88) gün olarak saptandı (p=0,631). Hastaların yatış nedenlerine bakıldığında sıklık sırasına göre; KOAH alevlenme (n=181; %30,8), pnömoni (n=166; %28,3), non-spesifik alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) (n=78; %13,3) ve astım atak (n=63; %10,7) olarak saptandı. Kadın hastalarda en sık yatış nedenleri pnömoni (%29,2), astım atak (%23,5), non-spesifik ASYE (%18,6) iken, erkeklerde en sık nedenler KOAH alevlenme (%45,5), pnömoni (%32,5) ve non-spesifik ASYE (%11,7) olarak tespit edildi. Hastaların hastaneye yatış nedenlerinin cinsiyete göre farklılık gösterdiği tespit edildi (p<0,001; Tablo 2; Şekil 1).

Hastaların medeni durumlarına bakıldığında 412 (%70,2) hasta evli, 45 (%7,7) hasta dul, 14 (%2,4) hasta bekar olduğu görüldü, 116 (%19,8) hastanın ise medeni durumu dosyada belirtilmediği için ulaşılamadı. Posterior anterior akciğer grafisinde saptanan bulgular 181 (%30,8) normal, 154 (%26,2) infiltrasyon, 55 (%9,4) atelettazi, 49 (%8,3) kitle, 42 (%7,2) intersitisyel patern, 23 (%3,9) efüzyon ve 83 (%14,1) diğer (pnömotoraks, mediasten genişlemesi vs.) olarak not edildi (Tablo 3). Ek hastalığı olan 419 (%71,4) hasta olup, en sık tespit edilen ek hastalıklar

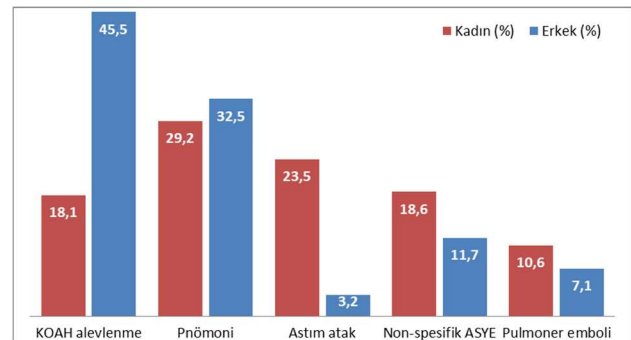
Tablo 1. Hastaların genel özellikleri (n=587)

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	352 (60,0)
	Erkek	235 (40,0)
Sigara öyküsü		244 (41,6)
Ek hastalık		419 (71,4)

Tablo 2. En sık hastane yatış nedenleri (n=534)

Hastalık	Kadın (n=226)	Erkek (n=308)	P
KOAH alevlenme	41 (%18,1) ^a	140 (%45,5) ^b	
Pnömoni	66 (%29,2) ^a	100 (%32,5) ^a	
Astım atak	53 (%23,5) ^b	10 (%3,2) ^a	<0,001
Non-spesifik ASYE	42 (%18,6) ^b	36 (%11,7) ^a	
Pulmoner emboli	24 (%10,6) ^a	22 (%7,1) ^a	

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu (trakeit, bronşit vs.). Post hoc test sonucuna göre a ve b harfleri yüzde değerleri farklı olan grupları gösterir (b>a).



Şekil 1. Hastane yatış nedenleri, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

kardiyovasküler (n=267, %63,7), endokrinolojik (n=114; %27,2) ve nörolojik (n=91; %21,7) hastalıklar idi. Malignitesi olanların oranı %7 (n=41) olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların taburculuk durumlarına bakıldığında 413 (%70,4)'ü hasta haliyle taburcu olmuşken, 122 (%20,8)'si şifa ile 13 (%2,2)'ü ise yazılı onam verip kendi isteği ile taburcu oldu. Takip edilen hastaların mortalite oranı %4,4 (n=26) olarak tespit edildi. Mortalite nedenlerine göre hastaların dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Göğüs hastalıkları servisinde yatan 65 yaş üstü geriatrik hastaların incelendiği bu çalışmada hastaların büyük bir kısmının erkek olduğu, en sık yatış nedeninin KOAH alevlenme olduğu ve en sık saptanan akciğer grafisi bulgusunun ise normal olduğu tespit edildi. Mortalitenin en sık sebebinin pnömoni olduğu saptandı. Ayrıca bu hasta popülasyonun önemli bir özelliği olan komorbid hastalıkların varlığı, çalışmaya alınan hastaların büyük bir kısmında mevcuttu.

Yaşlanma süreci hastalık prevalanslarında artma, komorbiditeler, hayat kalitesinde bozulma, hastane yatışları ve mortalite ile ilişkilidir. KOAH önemli bir kronik hastalık olup özellikle yaşlıları etkileyen bir hastalıktır. Yaşlanma, inhale edilen zararlı partikül ve gazların kümülatif etkisinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir (6-8). KOAH prevalansı yaşla birlikte artmaktadır, 45 yaş üstünde %8-12 dolaylarında iken, 65 yaş üstünde bu oran %12-22 seviyelerine çıkabilmektedir (9). KOAH yaşlı popülasyonda diğer yaşlardan üç-beş kat daha sık olup hastane yatışı ve ölümün yaşlılıkta ikinci en sık nedenidir (10). Bu çalışmada yatarak tedavi gören hastaların yaklaşık üçte birinin KOAH alevlenme ile yattığı tespit edildi. Yaşlı popülasyonda tek başına KOAH

nadiren görülmektedir, komorbiditeler çok sık beraberlik göstermektedir. Bu çalışmada da hastaların önemli bir kısmının komorbid hastalıkları olduğu görülmüştür.

Akciğer enfeksiyonlarının sıklığı yaşla beraber artmaktadır. Gençlere göre yaşlılarda pnömoni nedenli hastane yatışı ve mortalite oranı yüksektir (11). İlerleyen yaş ile birlikte komorbid durumların artması (KOAH, kardiyovasküler hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar), yutma fonksiyonunda bozulma, tekrarlayan aspirasyonlar, kognitif fonksiyonlarda bozulma, yetersiz ve dengesiz beslenme, immünsupresif tedavi gibi çeşitli durumların varlığında pnömoni riski artar (5,12-14). Erkek cinsiyet ve sigara içimi yaşlılarda pnömoni için bağımsız risk faktörüdür (15,16). Pnömoni ile yatan hastaların %60,2 (n=100)'si erkek idi. Pnömoni nedeniyle ölümlerin büyük bir kısmı bu hasta grubunda olmaktadır. Bu çalışmada ikinci en sık hastane yatış nedeninin pnömoni olduğu tespit edilmiştir. Pnömoni nedenli yatış yapılan olguların tamamı toplumda gelişen pnömoni idi. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 65 yaş üzerindeki pnömoni olgularında ölüm oranının %10-30 oranında olduğu bildirilmiştir (17). Bu çalışmada ise bu oran %7,8 olarak tespit edildi. Ayrıca tüm ölümlerin yarısının pnömoni nedenli olduğu sonucuna ulaşıldı.

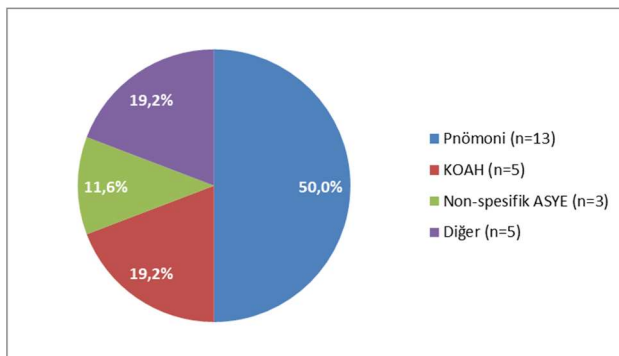
Literatürde yaşlı hastalarda astım tanısının zor olduğu ve diğer birçok hastalıkla karıştığı için yanlış tanı aldığı bildirilmektedir (18). Bu hasta popülasyonunda astım tanısı yetersiz kalmakta ve tedaviden istenilen verim beklendiği gibi olmamaktadır. Diğer yandan bu yaş grubunda mortalite oldukça yüksektir. Yaşlanmaya bağlı akciğerlerde meydana gelen bazı değişiklikler, ek hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı tipik astım tablosunu yaşlılarda olduğundan farklı gösterebilmekte ve tanıda zorluk yaratmaktadır. Bu nedenle başta kronik KOAH olmak üzere tüm ayırıcı durumları göz önüne alarak doğru tanı konulmalıdır. Bu çalışmada yatarak tedavi gören hastaların %10,7'sinin astım olduğu ve astım ile yatanların büyük bir kısmının ise kadın olduğu görüldü.

Pulmoner emboli sıklığı ve mortalitesi yaş ile giderek artmaktadır. Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda hastaların ortalama yaşının 47-76 arasında geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir (19-21). Yaşlı hastalarda pulmoner emboli semptomları, bu yaş grubunda sık görülen kardiyopulmoner hastalıkların semptomları ile karıştığından ya da bu semptomların yaşlılığa bağlanması nedeniyle pulmoner emboli tanısını koymak bazen zor olabilmektedir. Bu çalışmada tüm hastaların %7,8'nin pulmoner emboli nedeniyle ile hastaneye yatırıldığı tespit edildi. Miniati ve ark. (22) erkek cinsiyeti pulmoner emboli için bir risk faktörü olarak kabul etmektedir. Ancak bu çalışmada göğüs hastalıkları servisine pulmoner emboli nedeniyle yatan hastaların cinsiyet bakımından bir birine üstünlük kurmadığı tespit edildi.

Sigara önlenebilir ölüm nedenleri içinde en ön sıralarda gelmektedir. Ülkemizde her yıl yaklaşık olarak 100-110 bin kişi sigaraya bağlı hastalıklardan dolayı hayatını kaybetmektedir (23). Sigara bağımlılığı tüm yaş gruplarında görülebilen bir durumdur. Sigara içimi kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olay, kanser ve akciğer hastalığının bilinen risk faktörüdür. Yaşlılıkta sigara içimi mortaliteyi artırmaktadır ve sigara içmeyi sürdüren yaşlılarda mortalite, içmeyenlerin yaklaşık iki katıdır (24,25). Çin'de yapılan bir çalışmada 70 yaş üstü

Tablo 3. Posterioranterior akciğer grafisi bulguları (n=587)

Bulgu	n (%)
İnfiltrasyon	154 (26,2)
Normal	181 (30,8)
Atelektazi	55 (9,4)
İntersitisyel	42 (7,2)
Kitle	49 (8,3)
Efüzyon	23 (3,9)
Diğer (pnömotoraks, mediasten genişlemesi vs.)	83 (14,1)



Şekil 2. Mortalite nedenleri, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

sigara içimi ile kardiyovasküler hastalık, kanser ve solunum hastalığından mortalite ile devam eden sigara içimi arasında önemli ilişki bulunmuştur (26). Yaşlılarda sigara içimi mortaliteyi artırmaktadır. Sigara bırakılmasıyla sağ kalımda uzama ve hastalıkların riskinde azalma sağlanmaktadır. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların %41,6'sının sigara kullanma öyküsü olup mortal seyreden olguların da %30,8 (n=8)'inin sigara kullanma öyküsü mevcuttu.

Akciğer kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Her iki cinsiyette de en sık görülen kanser türlerinden biridir. Akciğer kanseri yaşlılarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Gerek ayaktan tedavi maliyeti gerek çoklu hastane yatışları akciğer kanseri maliyetini artırmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ortalama hastalık yaşı 70 olup olguların yaklaşık üçte ikisi 65 yaş üzerindedir (27,28). Bu oranın gelecek birkaç dekatta daha da artması beklenmektedir (29). Bu çalışmada yatarak tedavi gören hastaların %6,3'nün akciğer kanseri nedeniyle yattığı ya da tanı araştırılması için yatırıldığı tespit edildi. Bu olguların önemli bir kısmı erkek olup, ortalama yaşı ise 74'tü.

Beklenen yaşam süresindeki artış nedeniyle yaşlı hastalara daha sık radyolojik tetkikler yapılmaktadır. Yaşlılardaki göğüs görüntüleme belirli bir bilgi ve deneyim gerektirir. Yaşlılarda akciğer görüntülemesi yapılırken bazı problemler yaşanabilir. Bunlar; temel olarak hastaların kendileriyle ilgili olup, hareketsizlik, uzun nefes tutmada imkansızlık, komorbiditelerin varlığı gibi durumlardır (30). Yaşlı hastalarda en önemli görüntüleme yöntemi konvansiyonel akciğer grafisidir. İnfiltrasyonları saptamak, hastalığın yayılımını ve komplikasyonlarını tespit etmek, tedaviye yanıtı gösterme grafinin başlıca rollerindedir. Bu çalışmada akciğer grafisi çekilen hastalarda en sık saptanan bulgu normal akciğer grafisi bulgusu olup, en sık tespit edilen patolojik bulgu ise infiltrasyonlardı.

Bu çalışmada değerlendirilen geriatric hastalarda en sık saptanan komorbid durumların kardiyovasküler hastalıklar (%45,4) olduğu tespit edildi. Bu çalışmaya paralel olarak Türkiye'de yapılan çalışmalarda; Çakmak ve ark. (5) 85 yaş üstü geriatric hastalarda, Balbay ve ark. (4) ise 90 yaş üstü geriatric hastalarda en sık komorbid durum olarak kardiyovasküler hastalıklar olduğunu bulmuşlardır. Bunun yanında Kaplan ve ark. (3) tarafından yapılan çalışmada da 65 yaş ve üzeri pnömoni tanısı alan olgularda kardiyovasküler komorbiditeyi %36,2 olarak bulmuşlardır.

Sonuç olarak, 65 yaş ve üzeri geriatric hastalıklarda göğüs hastalıkları servislerine en sık yatırılma nedenleri KOAH alevlenme ve pnömonidir. En sık eşlik eden komorbid durumlar ise kardiyovasküler hastalıklardır. Hastaların büyük bir çoğunluğu şifa ile taburcu edilebilmiştir. Mortalitenin en az yarısı pnömoniyeye bağlı meydana gelmektedir. Bu yaş grubunda pnömoninin hastane yatışı ve mortalitesinin yüksek olmasından dolayı yakından takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Özyürek BA, Ertürk A. Yaşlılarda pnömoni. İçinde: Ertürk A, Bahadır A, Koşar F, Editörler. Yaşlılık ve solunum hastalıkları. Ankara: TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi; 2018. s.214-61.

2. Bilir N. Yaşlanan toplum. Kutsal YG, editör. Yaşlılıkta Kaliteli Yaşam. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi; 2007. s.11-5.
3. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, et al. Pneumonia: still the old man's friend? Arch Intern Med. 2003;163(3):317-23.
4. Balbay EG, Cangür Ş, Alaşan F, Tanrıverdi E. Göğüs Hastalıkları Servisinde İzlenen 90 Yaş ve Üzeri Geriatric Hastaların Değerlendirilmesi. Tuberk Toraks. 2014;62(1):22-6.
5. Çakmak ME. Göğüs hastalıkları servisimizde izlenen 85 yaş ve üzeri geriatric hastaların değerlendirilmesi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2016;30(3):167-72.
6. Sorino C, Battaglia S, Scichilone N, Pedone C, Antonelli-Incalzi R, Sherrill D, et al. Diagnosis of airway obstruction in elderly: Contribution of SARA study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:389-95.
7. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden Studies. Respir Med. 2003;97(2):115-22.
8. Lalley PM. The aging respiratory system-pulmonary structure function and neural control. Respir Physiol Neurobiol. 2013;187(3):199-210.
9. Mahesh PA, Jayaraj BS, Chaya SK, Lokesh KS, McKay AJ, Prabhakar AH, et al. Variation in the prevalence of chronic bronchitis among smokers-a cross sectional study. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(7):862-9.
10. Sökmen BK, Akman C. Yaşlı Hastalarda Radyolojik Görüntüleme. İçinde: Ertürk A, Bahadır A, Koşar F, Editörler. Yaşlılık ve solunum hastalıkları. Ankara: TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi;2018. s.69-77.
11. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. Lancet Infect Dis. 2002;2(11):659-66.
12. Loeb M, McGeer A, McArthur M, Walter S, Simor AE. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. Arch Intern Med. 1999;159(17):2058-64.
13. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(5):1450-5.
14. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):397-405.
15. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, de Diego C, Arija V, Maxenchs M, Grive M, et al. The burden of community acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. BMC Public Health. 2008;8:222.
16. Marrie TJ, File TM Jr. Bacterial pneumonia in older adults. Clin Geriatr Med. 2016;32(3):459-77.
17. Özhan MH. Geriatric Olgularda Pnömoni. Review Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics. 2017;10(3):177-83.
18. Yorgancıoğlu A, Şakar Coşkun A. Yaşlılarda astım tanısı farklı mıdır? Tüberküloz Toraks. 2012;60(1):81-5.

19. Kostadima E, Zakyntinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(2):94-107.
20. Bateson D, Butcher BE, Donovan C, Farrell L, Kovacs G, Mezzini T, et al. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis. *Aus Fam Physician.* 2016;45(1):59-67.
21. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51(2-3):70-8.
22. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):864-71.
23. Doğanay S, Sözmén K, Kalaça S, Ünal B. Türkiye’de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor? *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi.* 2012;10(2):93-115.
24. Smith SS, Fiore MC. The epidemiology of tobacco use, dependence and cessation in United States. *Prim Care.* 1999;26(3):433-61.
25. Karnath B. Smoking cessation. *Am J Med.* 2002;112(5):399-405.
26. Ho SC, Zhan SY, Tang JL, Chan SG, Woo J. Smoking and mortality in an older Chinese cohort. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(12):1445-50.
27. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
29. Barta JA, Zinner RG, Unger M. Lung cancer in the older patient. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(4):563-77.
30. Bonomo L, Larici AR, Maggi F, Schiavon F, Berletti R. Aging and the respiratory system. *Radiol Clin North Am.* 2008;46(4):685-702.

Enginar Yaprağı Sulu Ekstraktı Kullanılarak Çinko Oksit Nanopartiküllerinin Yeşil Sentezi, Karakterizasyonu, Anti-Bakteriyel ve Sitotoksik Etkileri

Green Synthesis, Characterization, Anti-bacterial and Cytotoxic Effects of Zinc Oxide Nanoparticles Using Aqueous Extract of Artichoke Leafs

Ömer ERDOĞAN¹

0000-0002-8327-7077

Fatih BİRTEKOKCAK¹

0000-0003-1212-8346

Erman ORYAŞIN²

0000-0003-1242-7434

Mürüvvet ABBAK²

0000-0001-7743-6265

Gülen Melike DEMİRBOLAT³

0000-0001-5621-5818

Salih PAŞA⁴

0000-0002-4792-8821

Özge ÇEVİK¹

0000-0002-9325-3757

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Aydın

²Adnan Menderes Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Araştırma Uygulama Merkezi, Aydın

³Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji AD, Sivas

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilimleri Eğitimi AD, Afyon

Sorumlu Yazar

Corresponding Author

Özge ÇEVİK

ozge.cevik@adu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 13.11.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 25.02.2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi /

Available Online : 28.02.2019

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yeşil kimya yöntemiyle çinko oksit nanopartiküllerini (ZnONPs) sentezlemek ve bu nanopartiküllerin anti-bakteriyel ve anti-kanser etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çinko iyonları ve sulu enginar yaprağı (*Cynara scolymus*) ekstraktı kullanılarak ZnONPs yeşil kimya yöntemiyle sentezlendi. ZnONPs oluşumunun doğrulanması ve karakterizasyonu için morötesi-görünür bölge spektroskopisi (UV-Vis), Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), taramalı elektron mikroskopu (SEM), zetasizer ve Enerji dağılım X-ışını spektroskopisi (EDX) analizleri kullanıldı. ZnONPs'nin 4 farklı bakteri türü (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. faecalis*) üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri, minimal inhibe edici konsantrasyon (MİK) ve kuyucuk difüzyon yöntemiyle ölçüldü. ZnONPs'nin HT-29 insan kolon kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri konsantrasyon ve zamana bağlı olarak belirlendi.

Bulgular: UV-Vis spektrumunda ZnO'ya spesifik olan 320-335 nm aralığında absorbans artışı gözlemlendi. FTIR spektrumunda 426 cm⁻¹ ve 540 cm⁻¹'de ZnO'ya ait gerilme titreşimleri belirlendi. SEM analizinde partikül boyutu 276-309 nm ölçüldü. ZnONPs'nin zeta-sizer analizlerinde partikül büyüklüğü 137,8 nm ve partikül yükü -6,34 meV olarak bulundu. Antibakteriyel aktivite ölçümlerinde, sentezlenen nanopartiküllerin *E. coli* ve *S. aureus*'ta bakteriyel aktivite inhibisyonu sağladığı tespit edildi. ZnONPs HT-29 kolon kanseri hücreleri üzerinde 10 µg/mL'den daha yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etki gösterdi.

Sonuç: ZnONPs'nin düşük maliyetle hazırlanabileceği ve klinik tedavilerde yeni ilaç formülasyonları için taşıyıcı sistem olarak kullanıma potansiyeline sahip olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çinko oksit nanopartikül; yeşil kimya; anti-bakteriyel; sitotoksikite; kolon kanseri.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to synthesize zinc oxide nanoparticles (ZnONPs) by green chemistry method and investigate anti-bacterial and anticancer effects of these nanoparticles.

Material and Methods: ZnONPs were synthesized by the green chemistry method using zinc ions and aqueous artichoke leaf (*Cynara scolymus*) extract. Ultraviolet-visible spectroscopy (UV-Vis), Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), scanning electron microscope (SEM), zetasizer and energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX) were used to confirm the formation and characterization of ZnONPs. Antibacterial activities of ZnONPs on four different bacteria species (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *E. faecalis*) were measured by minimal inhibitory concentration (MIC) and agar well diffusion method. Cytotoxic effects of ZnONPs on HT-29 human colon cancer cells were determined as concentration and time dependent.

Results: In the UV-Vis spectrum, absorbance increase was observed in 320-335 nm range which is specific to ZnO. In the FTIR spectrum, stretching vibrations of ZnO were determined in 426 cm⁻¹ and 540 cm⁻¹. The particle size was 276-309 nm in SEM analysis. In the zeta-sizer measurements of ZnONPs, the particle size was 137.8 nm and the particle charge was -6.34 meV. In the antibacterial activity measurements, it was determined that synthesized nanoparticles induce inhibition of bacterial activity in *E. coli* and *S. aureus*. ZnONPs showed cytotoxic effects on HT-29 cells at concentrations higher than 10 µg/mL.

Conclusion: This study showed that ZnONPs can be prepared at low cost and have potential to be used as a carrier system for new drug formulations in clinical therapies.

Keywords: Zinc oxide nanoparticle; green chemistry; anti-bacterial; cytotoxicity; colon cancer.

GİRİŞ

Nanoteknoloji 1-100 nm boyutlarında materyaller geliştirmeyi amaçlayan, son yıllarda önemi gittikçe artan bir bilim dalıdır. Nanopartiküller sağlık, gıda, uzay, farmasötik ve kozmetik endüstrilerinde geniş kullanım alanı bulmaktadırlar. Nano skalada endüstriyel üretimin gelişmesi ile gümüş oksit (AgO), altın oksit (AuO), titanyum dioksit (TiO₂), bakır oksit (CuO), seryum oksit (CeO₂) gibi metal oksitleri geniş pazar alanı bulmuşlardır. Çinko oksit (ZnO) nano yapıları sahip oldukları optik ve elektriksel özelliklerinden dolayı araştırmacıların gözde çalışma konularından biridir (1-4). Nanopartiküllerin biyolojik sistemlerde nasıl ve hangi amaçla kullanılması gerektiği ile ilgili literatürde belirgin bir alan bulunmamaktadır. Birçok alanda kullanılan nanopartiküller için sentezlendikten sonra çeşitli aktivite çalışmaları yapılmaktadır. Çinko oksit nanopartiküllerinin (ZnONPs), çeşitli bakteri suşlarının büyümesini inhibe ettiği ve çeşitli kanser hücre hatlarına karşı da sitotoksik etki gösterdiği bilinmektedir (5-7). ZnONPs mükemmel ilaç taşıyıcı sistemler olarak tanımlanmaktadır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) partikül boyutu 100 nm'den daha büyük olan ZnONPs'nin ilaç dağıtım sistemi olarak kullanımlarını desteklemekte ve bu partiküllerin biyoyumlu olduğunu bildirmektedir (6). ZnO diğer metaloksit nanopartikülleri ile karşılaştırıldığında nispeten ucuz, biyoyumlu ve daha az toksik olduğu için daha geniş uygulama potansiyeline sahip olduğu yapılan araştırmalar ile desteklenmiştir (8,9). Buna ek olarak farmasötik olarak aktif moleküllerin çoğunluğu ile ZnONPs'nin etkileşime girmedeği de gösterilmiştir (10).

Nanopartiküller için fiziksel, kimyasal ve yeşil sentez olmak üzere üç farklı sentez yöntemi geliştirilmiştir. Fiziksel metotlar ile nanopartikül sentezinde pahalı ekipmanlar, yüksek sıcaklık ve yüksek basınç gerekmektedir. Kimyasal metotlar ile nanopartikül sentezinde ise çevreye ve canlılara ciddi zararlar verebilecek toksik kimyasallar kullanılmaktadır (11). Fiziksel ve kimyasal sentezin dezavantajlarından dolayı bu metotların yerini çevre-canlı dostu ve daha ucuz bir yöntem olan yeşil sentez (green synthesis) almıştır. Nanopartiküllerin yeşil sentezi için bitkiler, bakteriler, mantarlar, algler gibi çeşitli doğal moleküller içeren biyolojik kaynaklar kullanılmaktadır (12-15).

Enginar (*Cynara scolymus*) ülkemizde Akdeniz ve Ege bölgesinde yetişen çok yıllık bir bitkidir. Enginar ekstraktının içerdiği biyobileşenlerin anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-alerjik, anti-ülserojenik, anti-hepatoselüler karsinom aktivite gösterdiği bilinmektedir (16-18). Enginar ekstraktının klorojenik asit, luteolin, kafeik asit türevleri, flavanoidler gibi metabolitlerce zengin bir içeriğe sahip olduğu bildirilmiştir (19-23). Enginar kullanılarak, metal oksitlerden nanopartiküllerin yeşil kimya yoluyla sentezi konusunda literatürde kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (24). İçeriğinde bulunan biyoaktif bileşenlerin nanopartikül sentezini kolaylaştırması ve zararsız etkileri sebebiyle bu alanda yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermektedir. Bu çalışmada enginar yaprağı ekstraktı kullanılarak ZnONPs'nin yeşil kimya yoluyla sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen nanopartiküllerin karakterizasyon çalışmaları morötesi-görünür bölge spektroskopisi (UV-Vis), Fourier dönüşümü kızılötesi

spektroskopisi (FTIR), taramalı elektron mikroskobu (SEM), zeta sizer ve enerji dağıtım X-ışını spektroskopisi (EDX) kullanılarak yapılmıştır. Sentezlenen nanopartiküllerin *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis* ve *P. aeruginosa* üzerindeki anti-bakteriyel etkileri ve HT-29 kolon kanser hücreleri üzerinde anti-kanser etkileri incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Enginar Ekstraktının Hazırlanması

Enginarlar Aydın yerel halk pazarından satın alındı. Enginar yaprakları Rao ve ark. (25) tarafından önerilen yönteme göre ekstrakte edildi. Enginarın yaprak kısmı alınarak 3 kez deiyonize su ile yıkandı. Yapraklar mutfak robotundan geçirilerek küçük parçalara ayrılması sağlandı. Bir litre erlenmayer içerisine 200 g enginar yaprağı ve 400 mL deiyonize su eklendi. Bu karışım manyetik ısıtıcıda 100°C'de 2 saat boyunca ısıtıldı. Elde edilen karışım Whatman (Grade GF/B: 1,0 µm) filtre kağıdından süzülerek ekstrakt elde edildi ve sentez aşamasında taze hazırlanarak kullanıldı.

Çinko Oksit Nanopartiküllerinin Sentezi

ZnONPs, Siby ve Beena (26) ve Haris ve ark. (27) tarafından önerilen yöntemler modifiye edilerek sentezlendi. Bunun için, 100 mL'lik bir behere 20 mL çinko sülfat (ZnSO₄) çözeltisi (10 mM) eklendi. Bu karışımın üzerine 20 mL enginar ekstraktı damla damla ilave edildi. 30 dakika boyunca ultrasonik banyoda (Bandelin, USA) karıştırıldı. 360 W mikrodalga fırında (Arçelik MD-674, Türkiye) 5 dakika bekletildi. Karışım falcon tüplere alınarak 4000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj (Hettich, USA) edildi. Elde edilen pellet organik kalıntıları uzaklaştırılması için etanol ile 5 kez yıkayıp tekrar santrifüj edildi. Pellet kısmı alınarak 100°C'lik etüvde (Mettler, USA) 12 saat boyunca kurutuldu. Elde edilen nanopartiküller, antimikrobiyal ve sitotoksiste çalışmalarında kullanılmak üzere ependorf tüplerde muhafaza edildi (Şekil 1).

Çinko Oksit Nanopartiküllerinin Karakterizasyonu

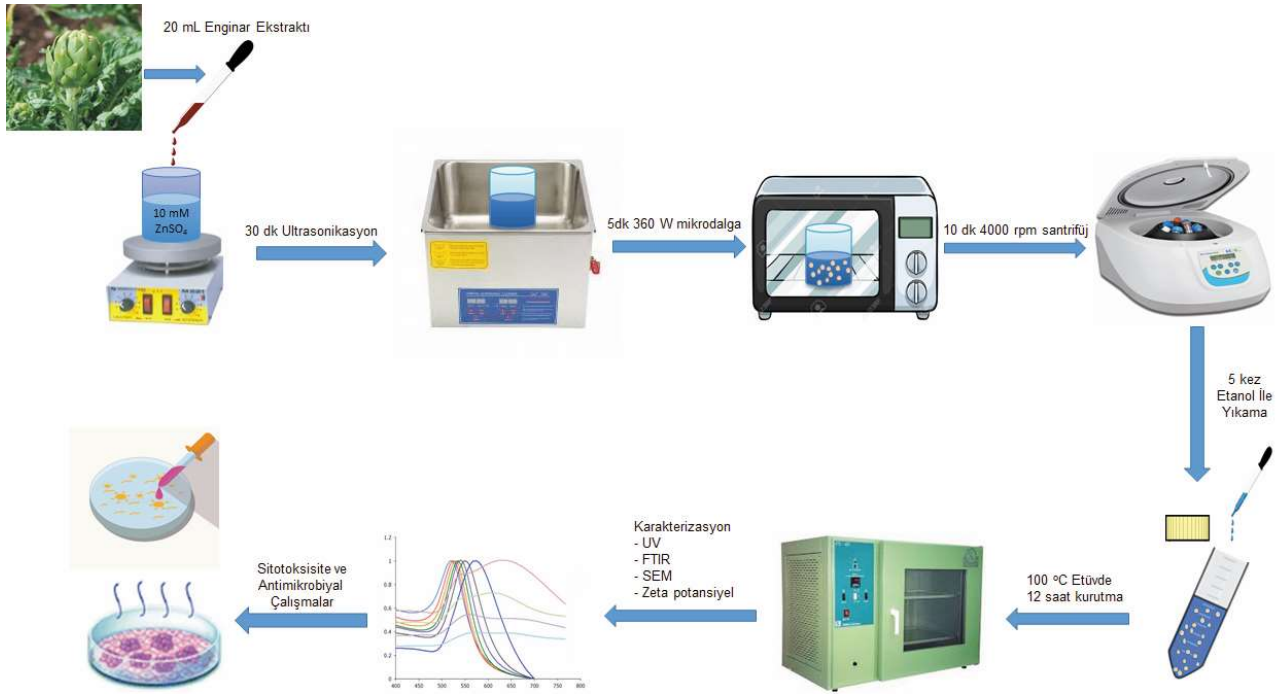
ZnONPs'nin optik özellikleri, 200-800 nm arasındaki UV-Vis bölge spektrumları (Thermo Multiscan 1500) alınarak karakterize edildi. Fonksiyonel grup analizi için FTIR (Shimadzu IR 8000) kullanıldı. Partikül şekli ve boyutu SEM (LEO 1430 VP) ile ölçüldü. Sentezlenen nanopartiküllerin elementel bileşimini aydınlatmak için EDX (LEO 1430 VP) kullanıldı. Sentezlenen ZnONPs'nin büyüklük dağılımları ve yüzey yükleri Zetasizer cihazı (Malvern ZS) ile ölçüldü.

Çinko Oksit Nanopartiküllerinin Antimikrobiyal Aktiviteleri

Çalışmada sentezlenen nanopartiküllerin referans bakterilere karşı etkisi agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* DSM 22644 ve *E. faecalis* JH2-2 referans bakterileri kullanıldı (28). Çalışmada kullanılan mikroorganizma kültürleri Adnan Menderes Üniversitesi Rekombinant DNA ve Rekombinant Protein Merkezi (REDPROM) kültür koleksiyonundan temin edildi.

Kuyucuk Difüzyon Yöntemi ile Antimikrobiyal Aktivite Tayini

0,5 McFarland yoğunluğunda 100 µL bakteri süspansiyonu alınarak petrolere yayıldı. 6 mm punch kullanılarak petrolere



Şekil 1. Sentez basamaklarının şekilsel gösterimi

kuyucuklar açıldı ve açılan kuyucuklara farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış olan ZnONPs içeren solüsyonlardan 50 μ L konuldu. Petriler 16 saat 37°C'de inkübe edildi ve inkübasyon sonrasında oluşan zonların çapları mm olarak ölçüldü. Çalışma üç tekrarlı yapılarak elde edilen sonuçların ortalaması ve standart sapmaları hesaplandı. Negatif kontrol olarak su, pozitif kontrol olarak Ampisilin (Amp) kullanıldı.

Mikrodilüsyon Yöntemi ile Minimal İnhibe Edici Konsantrasyon Testi

96 kuyucuklu U tabanlı well playtler kullanılarak, 0,5 McFarland standardına göre bakteriler elisa platelerine ekildi (29). ZnONPs'nin 128 μ g/mL-0,25 μ g/mL aralığında çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltilerden 100 μ L alınarak bakterilerin üzerine eklendi. Her bir dilüsyon serisi için üreme kontrolü ile negatif kontrol kullanıldı. Dilüsyonların hazırlanmasından sonra bakteri inokülasyonları gerçekleştirilerek 16 saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tekrar Elisa okuyucusunda absorbanı ölçülen bakterilerin değerleri arasındaki fark karşılaştırıldı.

Sitotoksiste Testi

Hücre Kültürü

Bu çalışmada Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonuna ait (ATCC, Manassas, VA, USA) HT-29 insan kolon kanser hücreleri kullanıldı. HT-29 hücreleri %10 FBS (Sigma F-2442), 2mM L-glutamine (Sigma G-6392), 100 U/mL penisilin ve 100 μ g/mL streptomisin içeren modifiye edilmiş RPMI-1640 hücre kültür medyumu (Gibco-11875093) içerisinde, 75 cm² flaklarda, %5 CO₂'li etüvide (Nüve EC-160), 37°C'de hücreler tam tabaka olana kadar büyütüldü. Büyütülen hücreler %0,05 Tripsin-EDTA (Sigma T-4049) yardımıyla kaldırılarak pasajlama işlemi gerçekleştirildi. Hücrelerin morfolojik değişiklikleri invert mikroskop (Olympus CK40) altında kontrol edildi.

MTT Testi

MTT (3-[4,5-Dimethylthiazole-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) ölçümü belirli bir hücre yoğunluğundaki canlı hücrelerin kolorimetrik yöntemle tespit edilmesidir. Bu yöntemin çalışma prensibi, hücrelerin sağlam mitokondrisi içerisinde bulunan süksinat dehidrogenaz enzimi etkisiyle MTT boyasının tetrazolium halkasının parçalanarak formazana dönüşmesi ilkesine dayanmaktadır (30). Hücreler 96 kuyucuklu hücre kültür platelerine ekilerek ZnONPs'nin farklı konsantrasyonlarıyla (1-1000 μ g/mL) 24 saat, %5 CO₂'li etüvide, 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında MTT hücre proliferasyon ölçüm kiti kullanılarak sitotoksiste testi yapıldı (Intron 21180, Kore). ZnONPs'nin farklı konsantrasyonlarıyla inkübasyon tamamlandıktan sonra medyum atılarak 100 μ L taze medyum eklendi. Hücrelerin üzerine 10 μ L MTT stok solüsyonu (5 mg/mL) eklenerek 37°C'de 4 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında 100 μ L solubilizasyon solüsyonu eklenerek 37°C'de 4 saat inkübe edildi. Absorbans ölçümü 570 nm'de Elisa okuyucu (Thermo Multiscan 1500, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

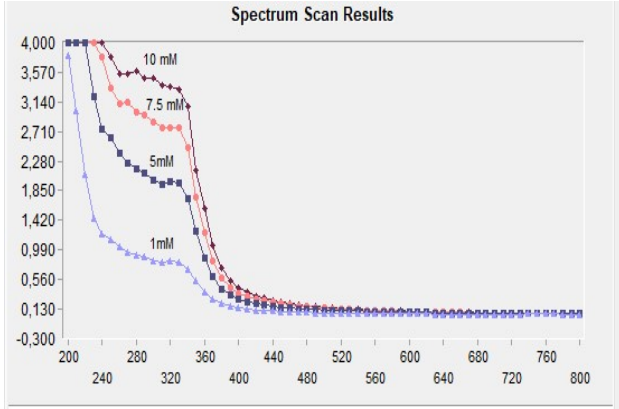
BULGULAR

UV Analizi

Nanopartikül sentezine ZnSO₄ derişiminin etkisini belirlemek için, sabit enginar ekstraktına karşı 1 mM, 5 mM, 7,5 mM ve 10 mM ZnSO₄ ile tepkime gerçekleştirilmiştir. Elde edilen UV-Vis spektrumuna bakıldığında 320-335 nm aralığında absorban artışı gözlemlenmiştir (Şekil 2).

FTIR Analizi

426 cm⁻¹ ve 540 cm⁻¹'deki bantlar ZnONPs'ye ait gerilme titreşimleridir. 3441 cm⁻¹'deki geniş bant ise ZnONPs üzerindeki enginarın organik kalıntılarına ait O-H gerilmesi ve 2887 cm⁻¹'deki pik ise C-H gerilme titreşimlerine aittir (Şekil 3).



Şekil 2. Sentezlenen çinko nanopartiküllerine ait UV Spektrumu

SEM ve EDX Analizi

Taramalı elektron mikroskobu ile elektron bombardımanına tabi tutulan ZnONPs'nin daha dayanıklı ve küresel oldukları tespit edilmiştir (Şekil 4a). ZnONPs'nin parçacık boyutunun 276-309 nm aralığında olduğu görülmüştür. Ayrıca ZnONPs'nin birleşerek yaklaşık 2 µm civarında küresel agregatlar oluşturduğu tespit edilmiştir. ZnONPs'nin EDX spektrumu çinko, karbon, fosfor, kükürt ve oksijen elementleri zirvelerini

göstermektedir. %2,32'lik çinko piki ZnONPs sentezini doğrulamaktadır (Şekil 4b).

Zeta-sizer Analizi

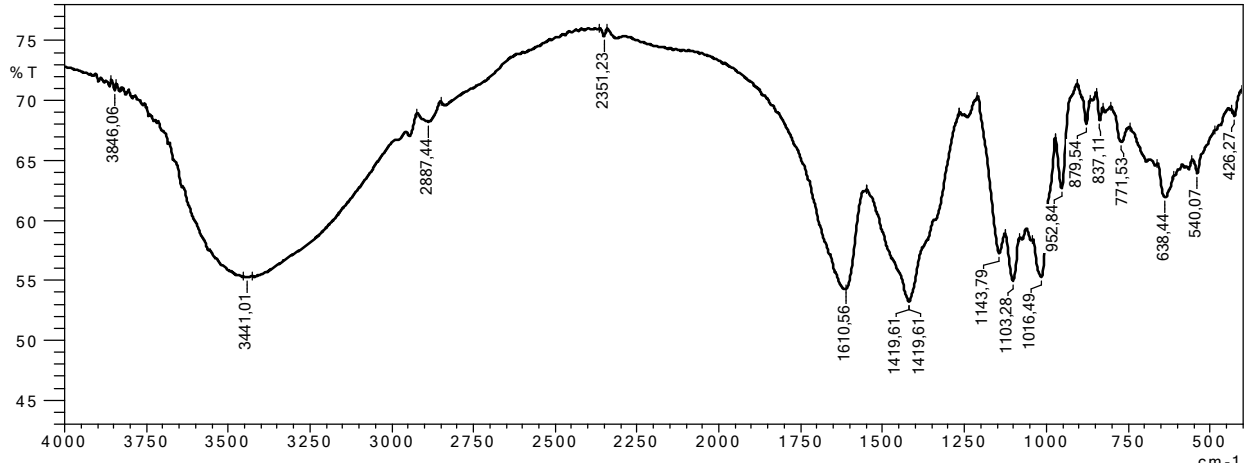
Su fazı içerisinde disperse ZnONPs'nin partikül büyüklüğü ölçümü için 5 tekrarlı 3 ölçüm gerçekleştirilmiştir. Partikül büyüklüğü için 173° açı ve 25°C sıcaklık, zeta yükü için 12° açı ve 25°C sıcaklıkta ölçümler alınmıştır. ZnONPs için ortalama partikül büyüklüğü 137,8±36,49 nm, polidispersite indeksi ise 0,03 ve zeta potansiyel yükleri ZS:-6,34+0,305 mV olarak bulunmuştur.

Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

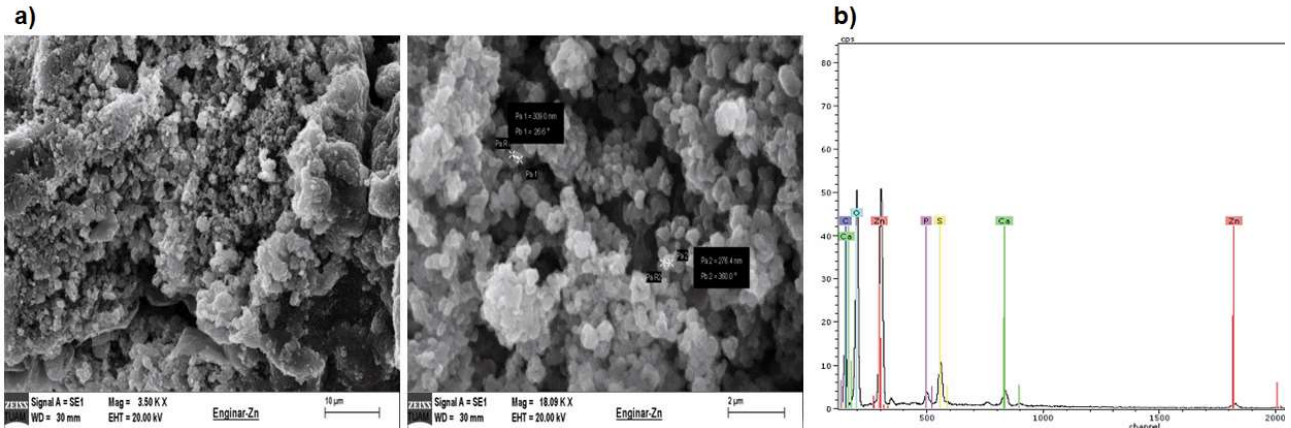
Agar kuyucuk difüzyon yönteminde enginar ekstraktıyla sentezlenen ZnONPs, *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı etki göstermiştir (Şekil 5). *E. coli*'nin 10 mg/mL'de zon çapı 8,0±0 mm, *S. aureus* zon çapı 8,0±0,1 mm bulunmuştur. ZnONPs, *E. faecalis* ve *P. aeruginosa* bakterilerine karşı etki göstermemiştir. ZnONPs'nin *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* üzerine MİK değerleri 128 µg/mL'nin üzerinde olduğu saptanmıştır.

Sitotoksite Sonuçları

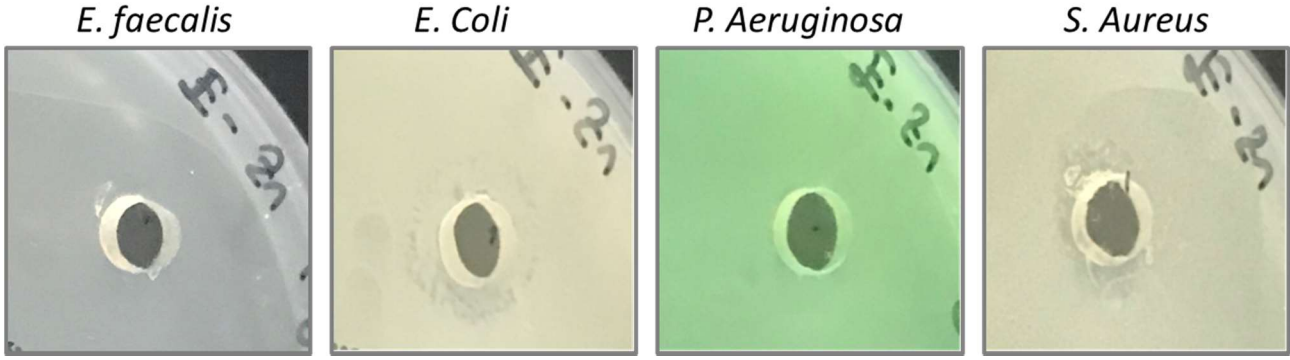
1-1000 µg/mL konsantrasyonda ZnONPs'nin HT-29 insan kolon kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT yöntemiyle ölçülmüştür. 0-24 saat yapılan inkübasyon sonrasında düşük konsantrasyonlarda hücre canlılığını sağladığı, %50'den az hücre canlılığının 10 µg/mL ZnONPs'de 24 saatte başladığı görülmektedir (Şekil 6a).



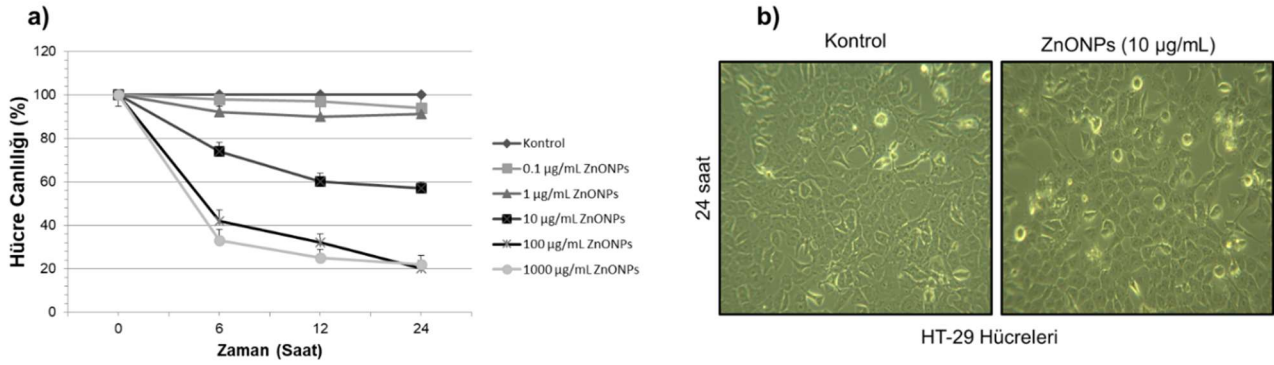
Şekil 3. Çinko oksit nanopartiküllerine ait FTIR spektrumu



Şekil 4. ZnONPs'nin SEM görüntüsü (a) ve EDX spektrumu (b)



Şekil 5. ZnONPs'nin agar kuyucuk difüzyon yönteminde bakteriler üzerine etkisi



Şekil 6. ZnONPs'nin HT-29 hücrelerinde konsantrasyona bağlı hücre canlılığı (a) ve 24 saat inkübasyon sonrası hücre görüntüsü (b)

Bununla birlikte 10 µg/mL'den daha yüksek konsantrasyonlarda 6. saatten itibaren toksik etki göstererek hücre canlılığını azalttığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda 24 saat sonrası ZnONPs 10 µg/mL konsantrasyonda hücre morfolojilerindeki değişiklikler tespit edilmiştir (Şekil 6b). Hücre yapılarında birbirleri ile iletişimin azaldığı ve hücrelerin çekirdeklerinde DNA kondensasyonunun bozulduğu mikroskopla tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Bitki ekstraktları içerdikleri zengin biyoaktif bileşenlerden dolayı metal atomlarını oksitleyebildikleri için metal oksit nanopartiküllerinin sentezinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu biyoaktif bileşenler sentez aşamasında metal oksitlerinin yüzeyine de bağlanabilmekte ve metal oksitlerinin antibakteriyel ve antikanser özellik kazanmasını sağlamaktadır (31-35). Literatürde *aloe barbadensis miller*, *Calotropis gigantean*, *Abrus precatorius*, *Aloe barbadensis*, *Cassia auriculata*, *Acalypha indica*, *Parthenium hysterophorus*, *Camellia sinensis*, *Calotropis procera*, *Musa balbisiana*, *Citrus paradise*, *Medicago sativa* gibi farklı bitki ekstraktları kullanılarak yeşil kimya yoluyla ZnONPs sentezlendiği görülmektedir (36). Enginar yaprağı (*Cynara scolymus*) ekstraktının saponinler, kafeik asit türevleri, flavanoid türevleri, yağ asitleri ve çeşitli polifenolik bileşenler içerdiği bilinmektedir (37,38). *Cynara scolymus* kullanılarak gümüş nanopartiküllerinin yeşil kimya yoluyla sentezlendiği literatürde bildirilmiştir (24,39).

İçerdiği biyoaktif bileşenlerden dolayı enginar yaprağının sulu ekstraktı bu çalışmada ZnONPs'nin sentezinde kullanılmıştır. Kimyasal metodlarla senteze alternatif olarak, enginar yaprağı ile ZnONPs'nin yeşil kimya yoluyla sentezi ilk defa bu çalışma ile gösterilmiştir. Yeşil kimya yoluyla sentezlenen ZnONPs'nin toksik kimyasallar içermemesi sebebiyle farmasötik ve tıbbi uygulamalar için kullanımının daha uygun olduğu ile ilgili görüşler mevcuttur (40).

ZnONPs'nin yapısı, UV-Vis, FTIR, SEM, TEM, EDX, Zeta sizer gibi çeşitli enstrümental yöntemlerle aydınlatılmaktadır. Bu çalışmada da UV-Vis, FTIR ve EDX dataları yeşil kimya sentezi ile enginar sulu ekstraktından ZnONPs oluşumunu desteklemektedir. Genellikle ZnONPs'nin 330 nm deki λ max değerleri partiküllerin sentezlerinin gerçekleştirildiğini göstermektedir (41-43). Literatürle değerlendirildiği zaman bu çalışmada bulunan 320-335 nm arasındaki bant aralıkları ZnONPs sentezini desteklemektedir. FTIR sonuçlarında elde edilen 426 cm^{-1} ve 540 cm^{-1} 'deki bantların ZnONPs'ye ait gerilme titreşimleri olduğu görülmüştür. ZnONPs'nin yapısında, enginarın içerdiği organik kalıntılardan kaynaklanan O-H gerilme titreşimleri 3441 cm^{-1} 'de ve C-H gerilme titreşimleri ise 2887 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir. Yine aromatik gruplara ait olan C-C gerilme titreşimleri 1419 cm^{-1} 'de görülmüştür (44-47). EDX spektrumunda görülen çinko pikinin ZnO sentezini desteklediği ve karbon, fosfor ve kükürte ait piklerin ise ZnONPs'nin yüzeyine tutunan biyoaktif bileşenlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir (13,45,48).

ZnONPs'nin nanotıp uygulamalarda etkinliğinin fazla olması ve hücre boyutunda etkileşim yapabilmesi için boyut sınırı ≤ 200 nm olması istenmektedir (49). Bu çalışmada SEM ve zeta sizer ölçümlerinde, sentezlenen nanopartiküllerin sulu ortamdaki partikül boyutunun nanotıp uygulamaları için istenen boyutlar içinde olduğu ve hücre içerisine girebilecek kapasitede yüke sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca SEM çalışmalarında sentezlenen ZnONPs'nin dayanıklı ve küresel bir yapı taşıması sebebiyle, ZnONPs'nin ilaç veya hedef molekül taşıyıcısı olarak gelecekte kullanılabilceği düşünülmektedir.

ZnONPs'nin *C. jejuni*, *S. enterica* serovar *Enteritidis*, *E. coli*, *S. aureus*, *Vibrio cholerae* gibi çeşitli bakterilerin büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir (50). Bu çalışmada referans bakteri olarak; iki gram negatif bakteri (*E. coli* ATCC 25922 ve *P. aeruginosa* DSM 22644) ve iki gram pozitif bakteri (*S. aureus* ATCC 25923 ve *E. faecalis* JH2-2) kullanılmıştır. Sentezlenen ZnONPs'nin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı göstermiş olduğu anti-bakteriyel etki, hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilere karşı etkili olabileceğini göstermiş ve literatürle uyumludur (51). *P. aeruginosa* bakterisi biyofilm oluşturma özelliği olan patojen bir bakteridir ve yüzeylerde biyofilm oluşturarak kolonize olmaktadır. ZnONPs'nin 350 µg/mL'lik konsantrasyonda *P. aeruginosa*'nın biyofilm oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (52). Antiseptiklerin içerisinde yer alan ZnONPs'nin ayrıca kozmetikte kepek önleyici şampuanlarda, cilt döküntüleri için pomatlarda, yara iyileşmesi için mineralli kremlerde ve tıbbi bandajlar gibi pek çok ürünün içeriğinde yer aldığı da bildirilmektedir (53,54). Bu sonuçlar ışığında, bu çalışmada sentezlenen ZnONPs'nin boyutunun küçüklüğü ve negatif yükü sebebiyle sabun, krem vb. anti-bakteriyel ürünlerin içeriğinde kullanılma potansiyeli bulunmaktadır.

Nanopartiküller kanser tedavisinde ilaçlar için taşıyıcı sistem geliştirme araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu konuda yeni sistemlerin geliştirilmesi ve hedeflenen moleküllerin ilgili kanser hücrelerine yönlenebilmesi konusunda nanopartiküller önemli avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte literatürde ZnONPs'nin çeşitli kanser hücre hatları üzerinde kemoterapötik etki gösterdiği bildirilmiştir (55-57). Yapılan araştırmalarda C2C12 miyoblastoma kanser hücrelerinde (58), MCF-7 meme kanser hücrelerinde (59), HepG2 hepatoselüler kanser hücrelerinde (56), Caco-2 kolon kanser hücrelerinde (60), SKOV3 over kanser hücrelerinde (61), Hela servikal kanser hücrelerinde (62), tek başlarına veya bir ilaç taşıyıcı sistem olarak apoptozu indüklediği ve kanser hücrelerinin proliferasyonu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca ZnONPs'nin anti kanser etkilerinin temelinde, hücre içerisine giren çözünmüş çinko iyonlarının konsantrasyonunun artışına bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin meydana geldiği ve bu olayın hücre içerisinde apoptotik sinyal yollarını harekete geçirdiği düşünülmektedir (63). Boyutlarının küçüklüğü sebebiyle hem ilaç taşımada hem de terapötik etkiler göstermeleri sebebiyle ilgi duyulan bu ZnONPs konusunda son yıllarda araştırmalar hızla artmaktadır. Bu çalışmada sentezlenen ZnONPs'nin HT-29 insan kolon kanseri hücreleri üzerinde doza ve zamana bağlı olarak anti-kanser etki gösterdiği ve sahip olduğu negatif yük nedeniyle hücre içerisine

girebilecek boyutta olduğu görülmüştür. Bu etkilerinden dolayı ZnONPS kolon kanseri tedavisinde yeni terapötiklerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak enginar ekstraktı kullanılarak yeşil kimya yoluyla sentezlenen ZnONPs anti-bakteriyel ve anti-kanser etkileri sebebiyle yeni ilaç taşıyıcı sistemler için hedef molekül olabilir.

KAYNAKLAR

1. Santhoskumar J, Venkat Kumar S, Rajeshkumar S. Synthesis of zinc oxide nanoparticles using plant leaf extract against urinary tract infection pathogen. Resource-Efficient Technologies. 2017;3(4):459-65.
2. Sutradhar P, Saha M. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using tomato (*Lycopersicon esculentum*) extract and its photovoltaic application. J Exp Nanosci. 2016;11(5):314-27.
3. Khan ST, Musarrat J, Al-Khedhairi AA. Countering drug resistance, infectious diseases, and sepsis using metal and metal oxides nanoparticles: current status. Colloids Surf B Biointerfaces. 2016;146:70-83.
4. Chen J, Liu X, Wang C, Yin SS, Li XL, Hu WJ, et al. Nitric oxide ameliorates zinc oxide nanoparticles-induced phytotoxicity in rice seedlings. J Hazard Mater. 2016;297:173-82.
5. Nair S, Sasidharan A, Divya Rani VV, Menon D, Nair S, Manzoor K, et al. Role of size scale of ZnO nanoparticles and microparticles on toxicity toward bacteria and osteoblast cancer cells. J Mater Sci Mater Med. 2009;20(Suppl 1):235-41.
6. Hanley C, Layne J, Punnoose A, Reddy KM, Coombs I, Coombs A, et al. Perferential killing of cancer cells and activated human T cells using ZnO nanoparticles. Nanotechnology. 2008;19(29):295103.
7. Premanathan M, Karthikeyan K, Jeyasubramanian K, Manivannan G. Selective toxicity of ZnO nanoparticles toward Gram-positive bacteria and cancer cells by apoptosis through lipid peroxidation. Nanomedicine. 2011;7(2):184-92.
8. Aksoy B, Atakan N, Aksoy HM, Tezel GG, Renda N, Ozkara HA, et al. Effectiveness of topical zinc oxide application on hypertrophic scar development in rabbits. Burns. 2010;36(7):1027-35.
9. Shokri N, Javar HA. Comparison of calcium phosphate and zinc oxide nanoparticles as dermal penetration enhancers for albumin. Indian J Pharm Sci. 2015;77(6):694-704.
10. Sahdev P, Podaralla S, Kaushik RS, Perumal O. Calcium phosphate nanoparticles for transcutaneous vaccine delivery. J Biomed Nanotechnol. 2013;9(1):132-41.
11. Parveen K, Banse V, Ledwani L. Green synthesis of nanoparticles: their advantages and disadvantages. AIP Conf Proc. 2016;1724(1):020048.
12. Agarwal H, Venkat Kumar S, Rajeshkumar S. A review on green synthesis of zinc oxide nanoparticles - An eco-friendly approach. Resource-Efficient Technologies. 2017;3(4):406-13.
13. Abdul Salam H, Sivaraj R, Venkatesh R. Green synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles from *Ocimum basilicum* L. var.


- purpurascens* Benth.-lamiaceae leaf extract. Mater Lett. 2014;131:16-18.
14. Rajendran SP, Sengodan K. Synthesis and characterization of zinc oxide and iron oxide nanoparticles using *Sesbania grandiflora* leaf extract as reducing agent. Journal of Nanoscience. 2017;2017:8348507.
 15. Yuvakkumar R, Suresh J, Nathanael AJ, Sundrarajan M, Hong SI. Novel green synthetic strategy to prepare ZnO nanocrystals using rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) peel extract and its antibacterial applications. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2014;41:17-27.
 16. Pereira C, Calhelha RC, Barros L, Ferreira ICFR. Antioxidant properties, anti-hepatocellular carcinoma activity and hepatotoxicity of artichoke, milk thistle and borututu. Ind Crops Prod. 2013;49:61-5.
 17. Nassar MI, Mohamed TK, Elshamy AI, El-Toumy SA, Abdel Lateef AM, Farrag ARH. Chemical constituents and anti-ulcerogenic potential of the scales of *Cynara scolymus* (artichoke) heads. J Sci Food Agric. 2013;93(10):2494-501.
 18. Seelinger G, Merfort I, Schempp CM. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin. Planta Med. 2008;74(14):1667-77.
 19. Machado I, Cesio MV, Dol I, Piston M. A Rapid sample preparation method for the determination of cadmium and lead in spinach and artichoke leaves using ozone. American Journal of Food Science and Technology. 2015;3(3):55-9.
 20. Tang X, Wei R, Deng A, Lei T. Protective effects of ethanolic extracts from artichoke, an edible herbal medicine, against acute alcohol-induced liver injury in mice. Nutrients. 2017;9(9):1000.
 21. Wittemer SM, Ploch M, Windeck T, Müller SC, Drewelow B, Derendorf H, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of caffeoylquinic acids and flavonoids after oral administration of artichoke leaf extracts in humans. Phytomedicine. 2005;12(1-2):28-38.
 22. Machado I, Dol I, Rodríguez-Arce E, Cesio MV, Piston M. Comparison of different sample treatments for the determination of As, Cd, Cu, Ni, Pb and Zn in globe artichoke (*Cynara cardunculus* L. subsp. *Cardunculus*). Microchem J. 2016;128:128-33.
 23. Lombardo S, Pandino G, Mauromicale G. Minerals profile of two globe artichoke cultivars as affected by NPK fertilizer regimes. Food Res Int. 2017;100(Pt 2):95-9.
 24. Sampaio S, Viana JC. Production of silver nanoparticles by green synthesis using artichoke (*Cynara scolymus* L.) aqueous extract and measurement of their electrical conductivity. Adv Nat Sci-Nanosci. 2018;9:045002.
 25. Rao KG, Ashok CH, Rao KV, Chakra CHS, Akshaykranth A. Eco-friendly synthesis of MgO nanoparticles from orange fruit waste. Int J Appl Phys Sci. 2015;2(3):1-6.
 26. Joseph S, Mathew B. Microwave-assisted green synthesis of silver nanoparticles and the study on catalytic activity in the degradation of dyes. J Mol Liq. 2015;204:184-91.
 27. Haris M, Kumar A, Ahmad A, Abuzinadah F, Basheikh M, Khan SA, et al. Microwave-assisted green synthesis and antimicrobial activity of silver nanoparticles derived from a supercritical carbon dioxide extract of the fresh aerial parts of *Phyllanthus niruri* L. Trop J Pharm Res. 2017;16(12):2967-76.
 28. Jahangirian H, Haron MJ, Ismail MHS, Rafiee-Moghaddam R, Afsah-Hejri L, Abdollahi Y, et al. Well diffusion method for evaluation of antibacterial activity of copper phenyl fatty hydroxamate synthesized from canola and palm kernel oils. Dig J Nanomater Bios. 2013;8(3):1263-70.
 29. Al-Bayati FA, Sulaiman KD. In vitro antimicrobial activity of *salvadora persica* L. extracts against some isolated oral pathogens in Iraq. Turk J Biol. 2008;32(1):57-62.
 30. Baek SH, Kim YO, Kwag JS, Choi KE, Jung WY, Han DS. Boron trifluoride etherate on silica-A modified Lewis acid reagent (VII). Antitumor activity of cannabigerol against human oral epitheloid carcinoma cells. Arch Pharm Res. 1998;21(3):353-6.
 31. Lu W, Qin X, Liu S, Chang G, Zhang Y, Luo Y, et al. Economical, green synthesis of fluorescent carbon nanoparticles and their use as probes for sensitive and selective detection of mercury(II) ions. Anal Chem. 2012;84(12):5351-7.
 32. Bar H, Bhui DK, Sahoo GP, Sarkar P, Pyne S, Misra A. Green synthesis of silver nanoparticles using seed extract of *Jatropha curcas*. Colloids Surf A Physicochem Eng Asp. 2009;348(1-3):212-6.
 33. Sangeetha G, Rajeshwari S, Venkatesh R. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles by aloe *barbadensis* miller leaf extract: Structure and optical properties. Mater Res Bull. 2011;46(12):2560-6.
 34. Ramesh M, Anbuvarannan M, Viruthagari G. Green synthesis of ZnO nanoparticles using *Solanum nigrum* leaf extract and their antibacterial activity. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2015;136(Pt B):864-70.
 35. Khatami M, Varma RS, Zafarnia N, Yaghoobi H, Sarani M, Kumar VG. Applications of green synthesized Ag, ZnO and Ag/ZnO nanoparticles for making clinical. Sustainable Chem Pharm. 2018;10:9-15.
 36. Mirzaei H, Darroudi M. Zinc oxide nanoparticles: Biological synthesis and biomedical applications. Ceram Int. 2017;43(1):907-14.
 37. Farag MA, El-Ahmady SH, Elian FS, Wessjohann LA. Metabolomics driven analysis of artichoke leaf and its commercial products via UHPLC-q-TOF-MS and chemometrics. Phytochemistry. 2013;95:177-87.
 38. Wang M, Simon JE, Aviles IF, He K, Zheng QY, Tadmor Y. Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara scolymus* L.). J Agric Food Chem. 2003;51(3):601-8.
 39. Erçi F, Cakir-Koc R, Isildak I. Green synthesis of silver nanoparticles using *thymra spicata* L. var. *spicata* (zahter) aqueous leaf extract and evaluation of their morphology-dependent antibacterial and cytotoxic activity. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2018;46(sup1):150-8.
 40. Mishra PK, Mishra H, Ekielski A, Talegaonkar S, Vaidya B. Zinc oxide nanoparticles: a promising nanomaterial for biomedical applications. Drug Discov Today. 2017;22(12):1825-34.

41. Varghese E, George M. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles. *International Journal of Advance Research in Science and Engineering*. 2015;4(1):307-14.
42. Chung IM, Rahuman AA, Marimuthu S, Kirthi AV, Anbarasan K, Rajakumar G. An investigation of the cytotoxicity and caspase-mediated apoptotic effect of green synthesized zinc oxide nanoparticles using eclipta prostrata on human liver carcinoma cells. *Nanomaterials (Basel)*. 2015;5(3):1317-30.
43. Yedurkar S, Maurya C, Mahanwar P. Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles using ixora coccinea leaf extract-A green approach. *Journal of Synthesis Theory and Applications*. 2016;5(1):1-14.
44. Aminüzzaman M, Ying LP, Goh WS, Watanebe A. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using aqueous extract of *Garcinia mangostana* fruit pericarp and their photocatalytic activity. *Bull Mater Sci*. 2018;41(2):50.
45. Elumalai K, Velmurugan S. Green synthesis, characterization and antimicrobial activities of zinc oxide nanoparticles from the leaf extract of *Azadirachta indica* (L.). *Appl Surf Sci*. 2015;345:329-36.
46. Gnanasangeetha D, Sarala Thambavani D. One pot synthesis of zinc oxide nanoparticles via chemical and green method. *Res J Material Sci*. 2013;1(7):1-8.
47. Xiong HM, Shchukin DG, Möhwald H, Xu Y, Xia YY. Sonochemical synthesis of highly luminescent zinc oxide nanoparticles doped with magnesium (II). *Angew Chem Int Ed*. 2009;48(15):2727-31.
48. Selvarajan E, Mohanasrinivasan V. Biosynthesis and characterization of ZnO nanoparticles using *Lactobacillus plantarum* VITES07. *Mater Lett*. 2013;112:180-2.
49. Rizvi SAA, Saleh AM. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharm J*. 2018;26(1):64-70.
50. Sirelkhatim A, Mahmud S, Seeni A, Kaus NHM, Ann LC, Bakhori SKM, et al. Review on zinc oxide nanoparticles: Antibacterial activity and toxicity mechanism. *Nanomicro Lett*. 2015;7(3):219-42.
51. Karvani ZE, Chehrazai P. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle on gram-positive and gram-negative bacteria. *Afr J Microbiol Res*. 2011;5(12):1368-73.
52. Sangani MH, Moghaddam MN, Forghanifard MM. Inhibitory effect of zinc oxide nanoparticles on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *Nanomed J*. 2015;2(2):121-28.
53. Kuo CL, Wang CL, Ko HH, Hwang WS, Chang KM, Li WL, et al. Synthesis of zinc oxide nanocrystalline powders for cosmetic applications. *Ceram Int*. 2010;36(2):693-8.
54. Dao DV, van den Brecht M, Koeller Z, Le TK. Effect of metal ion doping on the optical properties and the deactivation of photocatalytic activity of ZnO nanopowder for application in sunscreens. *Powder Technol*. 2016;288:366-70.
55. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(10):714-26.
56. Akhtar MJ, Ahamed M, Kumar S, Khan MM, Ahmad J, Alrokayan SA. Zinc oxide nanoparticles selectively induce apoptosis in human cancer cells through reactive oxygen species. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:845-57.
57. Priyadarshini RI, Prasannaraj G, Geetha N, Venkatachalam P. Microwave-mediated extracellular synthesis of metallic silver and zinc oxide nanoparticles using macro-algae (*Gracilaria edulis*) extracts and its anticancer activity against human PC3 cell lines. *Appl Biochem Biotechnol*. 2014;174(8):2777-90.
58. Chandrasekaran M, Pandurangan M. In vitro selective anti-proliferative effect of zinc oxide nanoparticles against co-cultured C2C12 myoblastoma cancer and 3T3-L1 normal cells. *Biol Trace Elem Res*. 2016;172(1):148-54.
59. Boroumand Moghaddam AB, Moniri M, Azizi S, Abdul Rahim R, Bin Ariff A, Navaderi M, et al. Eco-friendly formulated zinc oxide nanoparticles: induction of cell cycle arrest and apoptosis in the MCF-7 cancer cell line. *Genes (Basel)*. 2017;8(10):281.
60. Fang X, Jiang L, Gong Y, Li J, Liu L, Cao Y. The presence of oleate stabilized ZnO nanoparticles (NPs) and reduced the toxicity of aged NPs to Caco-2 and HepG2 cells. *Chem Biol Interact*. 2017;278:40-7.
61. Bai DP, Zhang XF, Zhang GL, Huang YF, Gurunathan S. Zinc oxide nanoparticles induce apoptosis and autophagy in human ovarian cancer cells. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:6521-35.
62. Hariharan R, Senthilkumar S, Suganthi A, Rajarajan M. Synthesis and characterization of doxorubicin modified ZnO/PEG nanomaterials and its photodynamic action. *J Photochem Photobiol B*. 2012;116:56-65.
63. Sharma V, Anderson D, Dhawan A. Zinc oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and ROS-triggered mitochondria mediated apoptosis in human liver cells (HepG2). *Apoptosis*. 2012;17(8):852-70.


Tonsillektomi Sonrası Boy ve Kilo Değişimi Üzerine Etkili Faktörlerin Araştırılması

Investigation of Factors Affecting Height and Weight Change after Tonsillectomy


Fatih Alper AKCAN¹

 0000-0003-2476-768X


Selim ULUCANLI²

 0000-0003-3792-5675

Şengül CANGÜR³

 0000-0002-0732-8952

İlhan ÜNLÜ¹

 0000-0002-5649-2257

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD,
Düzce

²Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Kulak Burun
Boğaz Hastalıkları, İstanbul

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD,
Düzce

Sorumlu Yazar
Corresponding Author
Fatih Alper AKCAN
f.akcan@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 13.11.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 27.02.2019
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online : 06.03.2019

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı tonsillektomi hastalarında yaş, cinsiyet, endikasyon, tonsiller grade, tonsil hacmi ve tonsil ağırlığı gibi değişkenlerin boy ve kilo gelişimi üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Tüm hastaların anamnez ve muayene bulguları kaydedildikten sonra, ameliyat öncesi boy ve kilolarına bakıldı. Postoperatif 6. ayda hastaların tekrar boy ve kiloları ölçülerek kaydedildi. Hastaların boy ve kilo gelişimleri persentil artışına göre hesaplandı. Hastaya bağlı değişkenlerin boy ve kilo gelişimine etkisi karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan toplam 45 hastanın 25'i erkek olup 20'si ise kızdır. Hastalar yaşa göre 7 yaş altı ve 7 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Cerrahi endikasyona göre hastalar uykuda solunum bozukluğu (USB), rekürren tonsillit ve USB+rekürren tonsillit olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Hastalar tonsil büyüklüğüne göre Grade 1-2, Grade 3 ve Grade 4 olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Hastalar tonsil hacmine göre 7 cc altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Hastalar tonsil ağırlığına göre 7 gr altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Bakılan hastaya bağlı değişkenlerin boy ve kilo persentil değişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü.

Sonuç: Tonsillektomi sonrası gelişmeyi etkileyen hastaya bağlı faktörler açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmamıştır. Bu konuda daha ayrıntılı bilgi edinebilmek için geniş hasta katılımının ve daha uzun takip sürelerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tonsillektomi; büyüme-gelişme; pediatrik.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of parameters such as age, sex, indication, tonsillar grade, tonsil volume, tonsil weight on height and weight development in tonsillectomy patients.

Material and Methods: After the history and examination findings of all patients were recorded, preoperative height and weight were examined. At sixth postoperative month, patients' height and weight were measured and recorded. Height and weight gain of the patients were calculated according to the increase in percentile. The effects of patient dependent parameters on height and weight were compared.

Results: Of the 45 patients, 25 were male and 20 were female. Patients were divided into two groups according to age, as below 7 years and above. The patients were evaluated in 3 groups according to the indications as sleep disturbed breathing (SDB), recurrent tonsillitis and SDB+recurrent tonsillitis. Patients were evaluated in three groups as Grade 1-2, Grade 3 and Grade 4 according to the tonsil size. The patients were divided into two groups according to the tonsil volume, below 7 cc and above. The patients were divided into two groups as below 7 grams and above according to tonsil weight. It was revealed that the variables related to the patients were not significant effect on the change of height and weight percentile.

Conclusion: There were no statistically significant differences in the evaluation of the factors that affected the development after tonsillectomy. In order to obtain more detailed information, large patient participation and longer follow-up periods are needed.

Keywords: Tonsillectomy; growth; pediatric.

GİRİŞ

Çocukluk çağında tonsilleri en çok etkileyen sorunlar, tekrarlayan enfeksiyonlar ile obstrüksiyona yol açan hipertrofilerdir. Özellikle fiziksel, psikolojik ve kognitif bozukluklara yol açabilen tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS) ve son dönemlerde tanımlanan üst solunum yolu rezistans sendromunu kapsayan uykuda solunum bozukluklarının önemi artmaktadır. Bu sorunlar sıklıkla çocukluk çağının en yaygın cerrahi işlemlerinden biri olan tonsillektomi ile sonuçlanabilmektedir (1).

Uykuda hormon salınımının düzenlendiği safha REM dönemidir. Adenotonsiller hastalıklarda görülen tıkayıcı uyku bozukluklarında REM dönemi kısalmaktadır (2). Kısalan REM dönemi salınan uyku hormonu (melatonin) miktarını da etkiler. Adenotonsiller hipertrofiye bağlı uyku bozukluklarında uykuda salınan büyüme hormonu genellikle düşer. Cerrahi tedavi ile uyku bozukluğu giderildiğinde genellikle uykuda salınan büyüme hormonu seviyeleri de düzelir (2). Ayrıca uykuda apne atakları olmaksızın, sadece solunum yolu direncinin artmasına bağlı hipoksi ile beraber solunum çabasının arttığı ve uykunun sıkça bölündüğü durumlarda da REM uykusunun kalite ve süresinin azalmasına bağlı büyüme hormonunun azalmış aktivitesi ve büyüme geriliği görülebilir (3).

Tonsiller hipertrofi ve kronik tonsillitli çocuklarda uyku bozukluklarının yanı sıra iştahsızlık ve yutma bozuklukları gibi nedenler ile sofradan erken kalkma gibi yakınmalar görülmektedir. Hipertrofik tonsillerin oluşturduğu obstrüksiyona bağlı olarak gelişen beslenme güçlüğü neticesinde kalori alımı azalarak erken dönemde kilo alımı azalır, geç dönemde ise boy artış hızı yavaşlayarak büyüme geriliği gelişebilmektedir (4). Kronik tonsillitli çocuklarda da kronik enfeksiyonlarda görülen şekilde büyüme gelişme geriliği oluşabilir. Kronik hastalıklar lineer büyüme üzerine çeşitli yollardan olumsuz etki eder. Bunlar iştah azalması sonucu yetersiz kalori alımı, yetersiz gıda emilimi, artmış enerji tüketimi, doku oksijenlenmesinde bozulma, kronik asidoz, protein kaybı, elektrolit dengesizliği, vitamin eksikliği, hücre içi metabolizmasının değişimi, endokrin işlevlerde sekonder bozulma ve psikososyal nedenler gibi sıralanabilir (4).

Bu çalışmada tonsiller hipertrofi ve kronik tonsillit nedeni ile tonsillektomi uygulanan olgularda hastaya bağlı faktörlerin büyüme gelişme üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği'nde Aralık 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında kronik tonsillit ve hipertrofik tonsile bağlı uykuda solunum bozukluğu (USB) nedeni ile opere edilen 3-13 yaşları arasındaki 25'i erkek 20'si kız olmak üzere toplam 45 hasta çalışmaya alındı.

Operasyon endikasyonu konulan hastaların ailelerinden beslenme durumu, yaş ve cinsiyet gibi demografik veriler yanında, özgeçmiş ve soy geçmişe yönelik bilgileri içeren detaylı anamnez alındı. Özgeçmişinde astım, kalp veya böbrek yetmezliği, allerjik rinit, diyabet gibi kronik hastalığa sahip olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Klinik anamnezde; bir yılda geçirilen tonsillit atağı sayısı

öğrenildi. USB tanısı; horlama, ağzı açık uyuma, tanıklı uyku apnesi şikayetlerinin varlığı ile konuldu.

Fizik muayenede tüm hastalara otoskopik muayene, odyometri, timpanometri, anterior rinoskopi ve orofarenks muayenesi yapıldı. Ayrıca anterior rinoskopide burun tıkanıklığı yapacak konka hipertrofisi ve septum deviasyonuna sahip hastalar ve nazal endoskopi yardımı ile de koanaları %25'ten daha fazla kapatan (Grade 1) adenoid dokusu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bütün hastaların operasyon öncesi boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Hastaların ameliyat sırasında çıkarılan tonsilleri hassas terazi yardımı ile tartıldı ve 0,5 cc'ye duyarlı ölçekli beher ile tonsil hacimleri hesaplandı. Postoperatif 6. ayda boy-kilo ölçümleri tekrarlandı.

Tonsil ve adenoid büyüklüğünde Brodsky ve ark. (5)'nın yapmış oldukları sınıflandırma referans alınmıştır. Bu sınıflandırmaya göre tonsil hava yolunda görünmüyorsa tonsillerin büyüklüğü 0, %25 altında hava yolu obstrüksiyonu yapıyorsa grade 1, %25-50 arasında hava yolu obstrüksiyonu yapıyorsa grade 2, %50-75 arasında hava yolu obstrüksiyonu yapıyorsa grade 3, %75 ve daha fazla obstrüksiyon yapıyorsa grade 4 olarak değerlendirilmektedir.

Boy ve kilo değişimine tonsiller grade etkisi incelenirken hastalardan tonsilleri grade 1 ve 2 olanlar aynı gruba alındı, obstrüksiyona yol açtığı düşünülen grade 3 ve grade 4 tonsili olan hastalar ise ayrı ayrı olmak üzere toplam 3 gruba ayrıldı.

Boy ve kilo değişimine yaşın etkisi değerlendirilirken okul çağı göz önünde tutularak hastalar 7 yaş altı ile 7 yaş ve üstü olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Ameliyatta çıkarılan tonsillerin ağırlığının etkisi değerlendirilirken, her iki tonsil ağırlıkları toplandı ve hasta yoğunlukları dikkate alınarak 7 gr üstü ile 7 gr ve altı olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tonsillerin hacminin etkisi değerlendirilirken ise yine aynı şekilde hasta yoğunlukları göz önünde bulundurulmak sureti ile her iki tonsilin toplam hacimleri 7 cc üstü ile 7 cc ve altı olmak üzere 2 grup yapıldı.

Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası boy-kilo gelişimleri persentil dağılım cetveline göre hesaplandı. Ameliyat öncesi ve sonrası persentil farkları not edildi. Ameliyat öncesi %3-10 boy persentilinde olan bir hastanın ameliyat sonrası boyu %10-25 persentil olarak ölçülürse +1 persentil değişimi olarak kabul edildi.

Çalışma için, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan (14.12.2015 tarih ve 187 nolu karar) onay alındı. Yapılan tüm işlemler öncesinde hasta ve yakınlarının aydınlatılmış onamları alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmeleri için SPSS v.22 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışmadaki verilerin tanımlayıcı değerleri hesaplandı. Sürekli nicel değişkenlerin normallik varsayım kontrolü Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki fark için Pearson Chi-Square, Fisher-Freeman-Halton (post hoc bonferroni test) ve Fisher's Exact test kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 45 hastanın 25'i erkek 20'si kızdır. Boy ve kilo persentil değişimleri erkek ve kız hastalar için ayrı ayrı hesaplandı. Cinsiyetin boy (p=0,664) ve kilo (p=0,456) persentil değişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü.

Hastalar yaşa göre 7 yaş altı (n=19) ve 7 yaş ve üstü (n=26) olarak 2 gruba ayrıldı. Yaşın boy (p=0,764) ve kilo (p=0,657) persentil değişimine etkisi olmadığı görüldü.

Cerrahi endikasyona göre hastalar USB (n=15), rekürren tonsillit (n=16) ve USB+rekürren tonsillit (n=14) olarak 3 grupta değerlendirildi. Cerrahi endikasyonun boy (p=0,862) ve kilo (p=0,875) persentil değişimine etkisinin olmadığı görüldü.

Hastalar tonsil büyüklüğüne göre Grade1-2 (n=7), Grade3 (n=11) ve Grade4 (n=27) olarak 3 grupta değerlendirildi. Tonsil büyüklüğünün boy (p=0,382) ve kilo (p=0,459) persentil değişimine etkisi olmadığı görüldü.

Hastalar tonsil hacmine göre 7 cc altı (n=23) ve 7 cc ve üstü (n=22) olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Tonsil hacminin boy (p=0,675) ve kilo (p=0,374) persentil değişimine etkisi olmadığı görüldü.

Hastalar tonsil ağırlığına göre 7 gr altı (n=20) ve 7 gr ve üstü (n=25) olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Tonsil ağırlığının boy (p=0,878) ve kilo (p=0,602) persentil değişimine etkisi olmadığı görüldü.

Hastaya bağlı değişkenlerin ortalama ve ortanca boy ve kilo persentil değişimi üzerine olan etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışma süresince takip edilen 45 hastanın ameliyat öncesi ölçümlerinde 4 hastanın (%8,9) boyu <%3 persentilin altında, 3 hastanın (%6,7) ise kilosu <%3 persentilin altında kalmıştır. Ameliyat sonrası dönemde hastaların

boy persentil değişimleri hesaplandığında 45 hastanın 26'sında boy artışları olmasına rağmen persentil değişimi olmamıştır. Beş hastada ise boy değerinde düşme olmamasına rağmen persentil değerinde düşme olmuştur. On dört hastada ise persentil değerinde artma, hatta 4 hastada 2 persentil artış olmuştur. Kilo gelişimleri hesaplandığında 1 hastada kilo düşüşü ile beraber 1 persentil düşüşü, 30 hastada persentilde yükselme izlenmiştir. Bu hastaların beşinde 2 persentil, birinde ise 3 persentil artışı olmuştur. Boy ve kilo persentil değişimleri üzerine yaş, cinsiyet, endikasyon, tonsiller grade, tonsil hacmi ve ağırlığının bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Çocuklardaki uyku apnesi veya hava yolu tıkanıklığının büyük bölümünü adenoid ve tonsil hastalıkları oluşturmaktadır (6). Büyüme gelişme geriliği durumları da Amerikan Çocuk Akademisi tarafından bu tıkaçıcı solunum yolu bozukluklarının bir komplikasyonu olarak görülmüştür (7). Aynı zamanda pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, yüz gelişim bozuklukları, davranış bozuklukları gibi problemler de adenotonsiller hastalık nedeni ile ortaya çıkabilen durumlardır (8,9).

Adenotonsiller cerrahi ile birlikte obstrüksiyonun ve kronik hastalık halinin ortadan kaldırılması büyüme ve gelişmeyi olumlu yönde etkilemektedir. Büyüme gelişmedeki bu artış; iştah ve yeme içmedeki artışa, gece tüketilen efor ve kaloride azalmaya ve büyüme hormonunun salınımındaki düzelmeye bağlanmaktadır (10).

Adenotonsiller cerrahi sonrası büyüme ve gelişme dikkat çekmektedir. Bunu bilimsel olarak ortaya koyan klinik çalışmalar bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, adenoid ve/veya tonsil hipertrofinine bağlı üst hava yolu tıkanıklığına sekonder gelişen büyüme geriliği prevalansının %1 ile %46 arasında değiştiği bildirilmektedir (11-13).

Tablo 1. Değişkenlere göre boy ve kilo persentil değişimi

Değişkenler	Boy Persentil Değişimi			Kilo Persentil Değişimi			
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	p	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	p	
Cinsiyet	Kız (n=20)	0,40±0,94	0,0 (-1, 3)	0,664	0,70±0,65	1,0 (0, 2)	0,456
	Erkek (n=25)	0,28±0,84	0,0 (-1, 2)		0,88±0,88	1,0 (-1, 3)	
Yaş	<7 yaş (n=19)	0,44±0,84	0,0 (-1, 2)	0,764	0,72±0,55	1,0 (-1, 2)	0,657
	≥7 yaş (n=26)	0,33±0,89	0,0 (-1, 3)		0,85±0,78	1,0 (0, 3)	
Endikasyon	USB (n=15)	0,20±0,86	0,0 (-1, 2)	0,664	0,87±0,74	1,0 (0, 2)	0,456
	Kr. Tonsillit (n=16)	0,38±0,81	0,0 (-1, 2)		0,75±0,77	1,0 (-1, 2)	
	USB+ Kr. Tonsillit (n=14)	0,43±1,02	0,0 (-1, 3)		0,79±0,89	1,0 (0, 3)	
Tonsiller Grade	Grade 1-2 (n=7)	0,14±0,38	0,0 (0, 1)	0,382	1,00±0,58	1,0 (0, 2)	0,459
	Grade 3 (n=11)	0,45±1,04	0,0 (-1, 2)		0,64±0,81	1,0 (-1, 2)	
	Grade 4 (n=27)	0,33±0,92	0,0 (-1, 3)		0,81±0,83	1,0 (0, 3)	
Tonsil hacmi	≤7 cc (n=23)	0,26±0,75	0,0 (-1, 2)	0,675	0,86±0,62	1,0 (0, 2)	0,394
	>7 cc (n=22)	0,40±1,00	0,0 (-1, 3)		0,72±0,93	1,0 (-1, 3)	
Tonsil ağırlığı	≤7 gr (n=20)	0,40±0,99	0,0 (-1, 3)	0,878	0,85±0,67	1,0 (0, 2)	0,602
	>7 gr (n=25)	0,28±0,79	0,0 (-1, 2)		0,76±0,87	1,0 (-1, 3)	

Ort±SS: ortalama±standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum, USB: uykuda solunum bozukluğu, Kr: Kronik

Ahlqvist-Rastad ve ark. (11) üst hava yolu tıkanıklığına bağlı şikayetleri olan, ek medikal problemleri olmayan 122 hastayı değerlendirdikleri çalışmada; tonsillektomi uygulamasından ortalama 12 ay sonra 64 hastada (%52), boy ve kiloda anlamlı artış olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar tonsillektomi sonrası anlamlı boy ve kilo artışını, stres hormonlarının salınımının azalmasına bağlı olarak metabolizma üzerindeki stresin azalmasına, katabolik etkinin azalması ve anabolik etkinin belirginleşmesine bağlamışlardır.

Yapılan çalışmaların çoğunda, adenotonsil hipertrofisine bağlı üst hava yolu tıkanıklığının büyüme ile ilişkisinin araştırıldığı görülmektedir. Buna karşın yineleyen/kronik enfeksiyonun, büyüme ile ilişkisine yönelik yapılan çalışma sayısı ise daha azdır (12-15). Çalışmamızda bu durum göz önünde bulundurulmuştur. Endikasyona göre gruplar arasında büyüme açısından fark olmadığı görülmüştür.

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan bu parametrelerde değişiklik saptanmasının en az 6 aylık bir süre sonunda ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (16).

Aydoğan ve ark. (3) da adenotonsiller cerrahi yapılan 38 hastada ameliyat öncesi kilo değerlerinde hiç bir hastada normal sınırların altında değer saptanmazken, sadece bir çocukta (%2,6) boyun normal değerlerin altında seyrettiği görülmüştür. Bu çalışmada hastalar puberte öncesi dönemden seçilmiştir. Buna karşın Hodges ve ark. (17) ise üst hava yolu tıkanıklığına bağlı şikayetler nedeniyle adenotonsiller cerrahi uyguladıkları çocukların, ameliyat öncesi kilo persentillerinin normalin altında olduğunu ve ameliyat sonrası kilo persentillerinde ortalama 2,5 ay içinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma sonunda yazarlar büyüme geriliği olan çocuklarda, erken dönemde uygulanacak adenotonsiller cerrahi ile çocukların genel durumunda iyileşme ve kilo alımında artış sağlanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Williams ve ark. (10) ağır üst hava yolu tıkanıklığı semptomları bulunan 41 çocuğu içeren retrospektif çalışmalarında, operasyondan ortalama 11,6 ay sonra, boy ve kilo ölçümlerini ameliyat öncesi ölçümlerle karşılaştırmışlar ve 31 hastanın (%75) kilo persantillerinde anlamlı artış saptayarak, tıkayıcı uyku bozukluklarının suboptimal büyüme ile ilişkili olduğunu ve tedavi ile büyümenin hızlanacağını bildirmişlerdir.

Birçok çalışmada cerrahi sonrası, çocuklarda boy ve kilo da istatistiksel olarak anlamlı artışlardan bahsedilmektedir (18-20). Genellikle kilo değerlerinin boya göre daha sık gelişim gösterdiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmalarda gelişimin nedeni sıklıkla uykunun düzene girmesi ile artan büyüme hormonu salınımı, iştah artışı gibi nedenlere bağlanmıştır.

Kısıtlamalar

Çalışmamızda takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının az olması en önemli kısıtlayıcı faktörler olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca hastalarda uykuda solunum bozukluğu tanısının polisomnografi ile değil anamnezle konulmuş olması bir diğer kısıtlayıcı faktördür.

SONUÇ

Tonsillektomi sonrası gelişmeyi etkileyen hastaya bağlı faktörler (yaş, cinsiyet, endikasyon, tonsiller grade, tonsil hacmi ve ağırlığı) açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmamıştır. Bu

konuda daha ayrıntılı bilgi edinebilmek için geniş hasta katılımının olduğu çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ramos SD, Mukerji S, Pine HS. Tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(4):793-807.
2. Goldstein SJ, Wu RH, Thorpy MJ, Shprintzen RJ, Marion RE, Saenger P. Reversibility of deficient sleep entrained growth hormone secretion in a boy with achondroplasia and obstructive sleep apnea. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;116(1):95-101.
3. Aydoğan M, Toprak D, Hatun S, Yüksel A, Gokalp AS. The effect of recurrent tonsillitis and adenotonsillectomy on growth in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(11):1737-42.
4. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics.* 2000;105(2):405-12.
5. Brodsky L, Moore L, Stanievich JF. A comparison of tonsillar size and oropharyngeal dimensions in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1987;13(2):149-56.
6. Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Med Clin North Am.* 1999;83(1):75-83.
7. Farber JM. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2002;110(6):1255-7.
8. Aji DY, Sarioğlu A, Sever L, Arısoy N. Pulmonary hypertension due to chronic upper airway obstruction: a clinical review and report of four cases. *Turk J Pediatr.* 1991;33(1):35-41.
9. Wilkinson AR, McCormick MS, Freeland AP, Pickering D. Electrocardiographic signs of pulmonary hypertension in children who snore. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6276):1579-81.
10. Williams EF 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;104(4):509-16.
11. Ahlqvist-Rastad J, Hultcrantz E, Melander H, Svanholm H. Body growth in relation to tonsillar enlargement and tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1992;24(1):55-61.
12. Vontetsianos HS, Davris SE, Christopoulos GD, Dacou-Voutetakis C. Improved somatic growth following adenoidectomy and tonsillectomy in young children. Possible pathogenetic mechanisms. *Hormones (Athens).* 2005;4(1):49-54.
13. Kiris M, Muderris T, Celebi S, Cankaya H, Bercin S. Changes in serum IGF-1 and IGFBP-3 levels and growth in children following adenoidectomy, tonsillectomy or adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(5):528-31.
14. Barr GS, Osborne J. Weight gain in children following tonsillectomy. *J Laryngol Otol.* 1988;102(7):595-7.
15. Conlon BJ, Donnelly MJ, McShane DP. Tonsillitis, tonsillectomy and weight disturbance. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997;42(1):17-23.
16. Yılmaz MD, Hoşal AS, Oğuz H, Yordam N, Kaya S. The effects of tonsillectomy and adenoidectomy on

- serum IGF-I and IGFBP3 levels in children. Laryngoscope 2002;112(5):922-5.
17. Hodges S, Wailoo MP. Tonsillar enlargement and failure to thrive. Br Med J (Clin Res Ed). 1987;295(6597):541-2.
 18. Koycu A, Aydin E, Tulgar Kinik S. Changes in body composition and growth pattern after adenotonsillectomy in prepubertal children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016;81:46-50.
 19. Lewis TL, Johnson RF, Choi J, Mitchell RB. Weight gain after adenotonsillectomy: a case control study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(4):734-9.
 20. D'Esposito CF, Farhood Z, Baker AB, Nguyen SA, LaRosa AC, Lal C, et al. Assessment of weight gain following adenotonsillectomy in children with Down syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017;100:103-6.

A Randomized Controlled Study of Vitamin D in the Treatment of Primary Dysmenorrhea

Primer Dismenore Tedavisinde Vitamin D ile Randomize Kontrollü Bir Çalışma

Ayşegül ÖZEL¹

0000-0002-0283-1049

Seda ATEŞ²

0000-0003-0472-3727

Osman ŞEVKET²

0000-0003-4118-876X

Mucize ÖZDEMİR³

0000-0002-2177-0771

Gülşah İLHAN⁴

0000-0002-8236-4742

Ebru DAVUTOĞLU¹

0000-0003-1634-0117

¹Umraniye Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Department, Istanbul

²Bezmialem University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Department, Istanbul

³Zeynep Kamil Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Department, Istanbul

⁴Suleymaniye Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Department, Istanbul

Sorumlu Yazar

Corresponding Author

Ayşegül ÖZEL

ozelaysegul@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 08.11.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 18.03.2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi /

Available Online : 26.03.2019

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was evaluating the effectiveness of vitamin D in the treatment of primary dysmenorrhea.

Material and Methods: A total of 142 patients between 16 and 35 years of age who were admitted to a university hospital and diagnosed with primary dysmenorrhea were included in the study in a randomized controlled manner. Cases were randomized into three groups of 667 IU vitamin D once a day, 200 IU vitamin E once a day and 400 mg ibuprofen twice a day. The treatment was given two days before the expected date of menstruation and the first three days of menstruation. Treatment was continued in two consecutive cycles. Severity of menstrual pain was measured with Visual Analogue Scale (VAS), as the primary outcome. Need for using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) during two-month study period was evaluated as the secondary outcome.

Results: There were no significant difference in age, body mass index and baseline VAS scores between groups. Pain severity of vitamin D group after treatment was found as low as in the ibuprofen group. Median VAS scores of vitamin D, vitamin E and ibuprofen groups were 5 (1-10), 7 (1-10) and 7 (2-10), respectively after treatment ($p<0.001$). Requirement of NSAIDs was significantly less in vitamin D group than the vitamin E group (27.3% vs 65.9%, $p<0.001$). There were no side effects in groups.

Conclusion: Both vitamin D and E are effective in alleviation the pain of primary dysmenorrhea, however the effect of vitamin D is clearer.

Keywords: Primary dysmenorrhea; vitamin D; menstrual pain.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı primer dismenore tedavisinde D vitamininin etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bir üniversite hastanesine başvurmış ve primer dismenore tanısı alan 16-35 yaş arası 142 hasta randomize kontrollü bir şekilde çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular günde bir kez 667 IU D vitamini, günde bir kez 200 IU E vitamini ve günde iki kez 400 mg İbuprofen alacak şekilde üç gruba randomize edildi. Beklenen adet tarihinden iki gün önce ve adet ilk üç gününde tedavi verildi. Ardışık iki siklusde tedaviye devam edildi. Birincil sonuç olarak Vizüel Analog Skala (VAS) ile menstrüel ağrının şiddeti değerlendirildi. İkincil sonuç olarak ise iki aylık araştırma süresince Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAIDs) kullanma ihtiyacı değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, beden kitle indeksi ve bazal VAS skorları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Vitamin D grubunda tedavi sonrası ağrı şiddeti, İbuprofen grubundaki kadar düşük bulundu. Tedavi sonrası median VAS skoru D vitamini grubunda 5 (1-10), E vitamini grubunda 7 (1-10) ve ibuprofen grubunda ise 7 (2-10) olarak saptandı ($p<0,001$). NSAIDs kullanma gereksinimi ise D vitamini grubunda, E vitamini grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olarak saptandı (%27,3 vs %65,9, $p<0,001$). Grupların hiç birisinde yan etkiye rastlanmadı.

Sonuç: Primer dismenorede ağrı kontrolünde hem D vitamini hem de E vitamini etkili bulunmuştur, bununla birlikte D vitaminin etkinliği daha açık görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer dismenore; D vitamini; menstrüel ağrı.

INTRODUCTION

Primary dysmenorrhea is one of the most common gynecologic problems, particularly among adolescent girls. The pain is most severe during the first and/or second day of bleeding and usually lasts up to 72 hours (1). Dysmenorrhoeic pain can spread to the thighs and back, and is usually accompanied by systemic symptoms including gastrointestinal symptoms such as diarrhea, vomiting, and nausea (2). It has been estimated that more than 55-80% of postmenarche women suffer from primary dysmenorrhoea. Thirteen to eighteen percent of them report severe dysmenorrhoea that limits workforce and daily activities (3-5). Primary dysmenorrhoea is the most important cause of recurrent school absenteeism in adolescent girls (6).

Menstrual pain is believed to be related to prostaglandins (7-9). The pathogenic trigger of dysmenorrhoea is associated with excessive uterine production of prostaglandins. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used medications in the management of primary dysmenorrhea (10,11).

The presence of vitamin D receptors and synthesizing vitamin D in the human endometrium have been shown (12,13). Several studies have demonstrated an association between vitamin D insufficiency and painful clinical conditions. A pain reducing effect of vitamin D for the uterus is possible by suppressing the synthesis of prostaglandin E2 (14). The production of arachidonic acid and the conversion to prostaglandin, is suppressed by also vitamin E via an action on the enzymes cyclooxygenase and phospholipase A2 (15,16). In pharmacological doses, vitamin therapy has no side effects and is very well tolerated by patients. We investigated whether vitamin D would reduce the pain severity of primary dysmenorrhoea.

MATERIAL AND METHODS

Two hundred women aged between 16 and 35 years were recruited from outpatient clinics of the Department of Obstetrics and Gynecology at Bezmialem University, İstanbul between November 2012 and October 2013. This study was approved by the local Ethics Committee of the Bezmialem University (28.01.2013 and 31/16) and informed consent was obtained from each participant.

Eligible participants met the following inclusion criteria: 1) Women had normal menstrual periods lasting 21 to 35 days, with menstruation lasting 3 to 7 days; 2) Women had to be healthy and taking no medications including vitamin, magnesium, calcium and oral contraceptives. 3) Women who had no history of gynecological disease, and had a normal pelvic examination and 4) Current and previous use of intrauterine devices for contraception within 6 months to registered were not allowed (17). Women whom had pelvic surgery history were excluded.

A total of 200 women were identified. Forty-six of them refused to participate and 154 were randomized. Participants were randomly assigned to the treatment groups. Six women were lost to up and six women discontinued the medication. Finally, the analysis was conducted with 142 women; 55 in vitamin D group, 44 in vitamin E group, and 43 in ibuprofen group (Figure 1).

Severity of dysmenorrhoeic pain was determined based on each women’s self-perception of the pain. Women were asked to mark on a 10 cm visual analogue scale (VAS)

anchored from “no pain at all” to “the worst pain I have ever felt” to indicate the severity of dysmenorrhoeic pain. Women who remarked their menstrual pain as >6 cm on the VAS were considered as severe dysmenorrhoeic pain (18). Use of NSAIDs was allowed and it had to be registered.

Participants were randomized into 3 groups by simple randomization using random numbers table. Fifty-five women were given 667 UI of vitamin D once a day, 44 women were given 200 IU of vitamin E once a day, and 43 women were given 400 mg ibuprofen twice a day beginning from two days before the expected date of menstruation and continuing throughout the first three days of bleeding. Treatment was continued for two following menstrual cycles.

The primary outcome was the severity of menstrual pain measured by a VAS. The secondary outcome was use of NSAIDs during two-month study period of the investigation.

Statistical Analysis

Data were analyzed by IBM® SPSS 17 statistics software. Normality assumption of continuous data were examined using Kolmogorov-Smirnov test. Statistical comparisons between groups were determined using Kruskal-Wallis test. Wilcoxon signed rank test was used for determining the variation of VAS scores before and after drug regimen for each group. Categorical variables were analyzed using Pearson Chi-Square test. Statistical significance level was considered as 0.05.

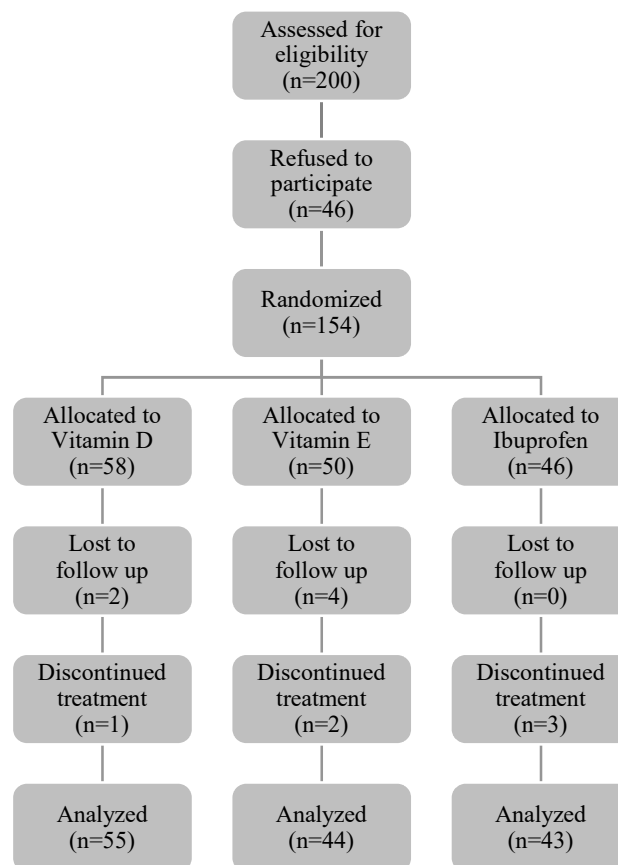


Figure 1. Flow diagram

RESULTS

The median age were 22 (16-33) in vitamin D group, 21 (17-27) in vitamin E group and 20 (16-35) in ibuprofen group. The median body mass index (BMI) was detected as 20.7 (16.1-33.5) in vitamin D group, while 21.4 (16.6-28.6) in vitamin E group, and 20.7 (18.2-27.2) in ibuprofen group. The median baseline VAS score were 9 (6-10) in vitamin D group, 8 (6-10) in vitamin E group, and 8 (6-10) in ibuprofen group. There were no significant difference in terms of age, BMI and baseline VAS scores between the three groups (Table 1).

Requirement of NSAIDs was significantly lower in vitamin D group than the vitamin E group (n=15, 27.3% vs n=29, 65.9%, p<0.001). We found significant decrease of pain severity both in the vitamin D and vitamin E groups but the reduction was greater in the vitamin D group. The median VAS scores after treatment were 5 (1-10) in vitamin D group, 7 (1-10) in vitamin E group, and 7 (2-10) in ibuprofen group (p<0.001; Table 2).

DISCUSSION

Primary dysmenorrhoea is among the most common menstrual disorders, occurring in at least 50% of reproductive-age women (11). It is also among the most common reason for work discontinuity in young women. Dysmenorrhoeic pain derives from prostaglandins, which control vasoconstriction and myometrial contraction. Oral contraceptives and NSAIDs are effective at reducing pain in many women, but these drugs have some side effects (19). Women may need alternative treatment choices with fewer adverse effects. Use of vitamin D in these patients may allow for a reduced usage of NSAIDs.

Vitamin D receptor is present in many tissues including parathyroid glands, skeleton, and the reproductive tissues. This nuclear receptor activates transcription of over 900 genes (20,21). The reduction in the pain could be attributed to the action of vitamin D on the endometrium with a

decrease in prostaglandin synthesis and an increase in prostaglandin inactivation by suppression of cyclooxygenase 2 and up-regulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, respectively. Vitamin D has also different anti-inflammatory effects, such as increasing mitogen activated protein kinase phosphatase 5 activity and inhibiting nuclear factor-β signaling, thus blocking cytokine production via p38 activation (22).

We have shown that vitamin D has a role in reducing the intensity of menstrual pain like vitamin E and ibuprofen. Intake of vitamin D significantly reduced the requirement for NSAIDs.

The effect of vitamin D on dysmenorrhoea and in other menstruation related conditions including premenstrual syndrome, endometriosis and fibromyalgia has been evaluated previously (22,23). The association and effects of vitamin D on endometriosis have been investigated recently because endometriosis often behaves like a malignant disease and carries several characteristics of an autoimmune disease. A recent study with 104 endometriosis cases (61.7% of cases have severe dysmenorrhea) showed that women with endometriosis have lower vitamin 25-OH D levels than healthy women in reproductive age. Furthermore, inadequate vitamin D levels were significantly correlated with the presence of pelvic pain in various degrees (24).

Bahrami et al (25) evaluated the effect of 50,000 IU/week vitamin D supplementation on premenstrual syndrome and dysmenorrhoea subjects. They found significantly reduction in the incidence and severity of symptoms. Karacin et al (26) demonstrated in their study that the positive correlation between VAS scores and vitamin D levels and the reduction in serum vitamin D levels of the dysmenorrhoea patients were statistically significant. Therefore, they claimed the possible role of vitamin D deficiency in the primary dysmenorrhoea.

Table 1. Baseline characteristics of the women with primary dysmenorrhoea

	Vitamin D n=55		Vitamin E n=44		Ibuprofen n=43		P
	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	
Age	22 (16-33)	23.4±5.6	21 (17-27)	21.2±2.8	20 (16-35)	20.4±4.8	0.357
BMI	20.7 (16.1-33.5)	21.4±3.7	21.4 (16.6-28.6)	21.8±2.8	20.7 (18.2-27.2)	21.4±2.7	0.546
VAS	9 (6-10)	8.5±1.2	8 (6-10)	8.2±1.3	8 (6-10)	8.1±1.3	0.470

Min: Minimum, Max: Maximum, SD: Standard Deviation, BMI: Body Mass Index, VAS: Visual Analogue Scale

Table 2. VAS scores after drug regimen for each group

	Vitamin D n=55		Vitamin E n=44		Ibuprofen n=43		P
	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	
VAS-1	9 (6-10)	8.5±1.2	8 (6-10)	8.2±1.3	8 (6-10)	8.1±1.3	0.470
VAS-2	5 (1-10)	4.9±2.4	7 (1-10)	6.5±2.1	7 (2-10)	4.0±1.1	0.641
p	<0.001		<0.001		<0.001		

Min: Minimum, Max: Maximum, SD: Standard Deviation, VAS-1: Visual Analogue Scale before treatment, VAS-2: Visual Analogue Scale after treatment

Lasco et al (17) and Ziaei et al (27,28) observed the effects of vitamin E and vitamin D versus placebo on dysmenorrhoea. They reported lower pain scores in the vitamin arms than the placebo arms. We used ibuprofen and identified that vitamin D and E could reduce menstrual pain almost as much as ibuprofen.

Strengths and Limitations

The main strength of this study is that we did not use a single high dose (300.000 IU) of vitamin D therapy for two months compared to Lasco et al. (17). If we administered their suggested dose, the average daily vitamin D intake would remain above the tolerable upper intake level set by the Institute of Medicine of 4000 IU/d. There are a few limitations of our study. First; the small number of our study population sample means our results should be considered with caution. Since this study was conducted in only one university hospital, results cannot be extended to other countries or other regions of Turkey. Second; vitamin D levels in our study population could not be measured before and after treatment due to the health insurance company not funding this endeavor.

CONCLUSIONS

We demonstrated that vitamin D can be a treatment option with fewer adverse effects for primary dysmenorrhoea. Further investigation should determine the functionality of vitamin D on primary dysmenorrhoea.

REFERENCES

- Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002123.
- Ruoff G, Lema M. Strategies in pain management: new and potential indications for COX-2 specific inhibitors. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25(Suppl 2):21-31.
- Harlow SD, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(11):1134-42.
- Robinson JC, Plichta S, Weisman CS, Nathanson CA, Ensminger M. Dysmenorrhoea and the use of oral contraceptives in adolescent women attending a family planning clinic. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(2):578-83.
- Patel V, Tanksale V, Sahasrabhojane M, Gupte S, Nevrekar P. The burden and determinants of dysmenorrhoea: A population-based survey of 2262 women in Goa, India. *BJOG.* 2006;113(4):453-63.
- Bernard K, Frayne SM, Skinner KM, Sullivan LM. Health status among women with menstrual symptoms. *J Womens Health (Larchmt).* 2003;12(9):911-9.
- Koike H, Egawa H, Ohtsuka T, Yamaguchi M, Ikenoue T, Mori N. Correlation between dysmenorrhoeic severity and prostaglandin production in women with endometriosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1992;46(2):133-7.
- Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhoea: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1999;94(4):504-8.
- Hayes EC, Rock JA. Cox-2 inhibitors and their role in gynecology. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(11):768-80.
- Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):428-41.
- Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ.* 2006;332(7550):1134-8.
- Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J Mol Endocrinol.* 2006;36(3):415-24.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d (3)-1 α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):888-94.
- Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):E2170.
- Wu D, Mura C, Beharka AA, Han SN, Paulson KE, Hwang D, et al. Age-associated increase in PGE2 synthesis and COX activity in murine macrophages is reversed by vitamin E. *Am Physiol.* 1998;275(3):C661-8.
- El Attar TMA, Lin HS. Effect of vitamin C and vitamin E on prostaglandin synthesis by fibroblasts and squamous carcinoma cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1992;47(4):253-7.
- Lasco A, Catalano A, Benvenega S. Improvement of primary dysmenorrhoea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med.* 2012;172(4):366-7.
- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain.* 1997;72(1-2):95-7.
- Bertone-Johnson ER, Manson JE. Vitamin d for menstrual and pain-related disorders in women: comment on "improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin d" *Arch Intern Med.* 2012;172(4):367-9.
- Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willet WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(5):420-30.
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology.* 2000;141(4):1317-24.
- Sayegh L, Fuleihan Gel-H, Nassar AH. Vitamin D in endometriosis: A causative or confounding factor? *Metabolism.* 2014;63(1):32-41.
- Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willet WC, Manson JE. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med.* 2005;165(11):1246-52.
- Anastasi E, Fuggetta E, De Vito C, Migliara G, Viggiani V, Manganoro L, et al. Low levels of 25-OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(12):e282-4.
- Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmacili H, Tayefi M, Ghasemi F, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems,

- dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(8):659-63.
26. Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(1):58-63.
27. Ziaei S, Faghihzadeh S, Sohrabvand F, Lamyian M, Emamgholy T. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG.* 2001;108(11):1181-3.
28. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG.* 2005;112(4):466-9.

Semptomatik Aort Darlığı Bulunan Olgularda Mekanik Kapak ve Dikişsiz Biyolojik Kapak Replasmanının Erken Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Early Results of Mechanical Valve and Sutureless Biological Valve Replacement in Patients with Symptomatic Aortic Stenosis

Özcan GÜR

0000-0001-9321-1699

Selami GÜRKAN

0000-0001-5391-9270

Namık Kemal Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD,
Tekirdağ

Sorumlu Yazar

Corresponding Author

Özcan GÜR

ozcangur@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.01.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 25.03.2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi /

Available Online : 26.03.2019

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada ileri semptomatik aort darlığı bulunan yüksek riskli hastalarda dikişsiz biyoprotez aort kapak ve mekanik kapak replasmanı erken dönem sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2015 ve Eylül 2018 tarihleri arasında 34 (18 Erkek, 16 Kadın) dikişsiz biyoprotez aort kapak replasmanı (Edwards, Intuity) ve 50 (29 Erkek, 21 Kadın) mekanik aort kapak replasmanı (Medtronic, ATS) yapılan hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri ve postoperatif 1. ay verilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Bulgular: Mekanik kapak takılan hastalarda ejeksiyon fraksiyonu (EF) 60 (38-69), New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association, NYHA) sınıflaması 3 (2-4), EuroSCORE 3 (0-7) ve ortalama gradiyent 56 (40-75) mmHg iken, dikişsiz kapak kullanılan hastalarda ise EF 52 (33-68), NYHA 4 (2-4), EuroSCORE 5 (0-7) ve ortalama gradiyent 60 (40-95) mmHg olarak saptandı. Mekanik aort kapak replasmanı yapılan hastalarda eş zamanlı olarak 9 hastaya koroner bypass, 7 hastaya mitral kapak replasmanı ve 2 hastaya triküspid ring anuloplasti yapılmıştır. Dikişsiz kapak replasmanı yapılan grupta 8 hastaya koroner bypass, 1 hastaya mitral kapak replasmanı ve 1 hastaya mitral tamir işlemi uygulanmıştır. Her iki grupta da 1 hasta postoperatif ilk 30 gün içerisinde ex olmuştur.

Sonuç: Aort darlığına bağlı operasyonlarda ileri yaş ve komorbiditelerin varlığı mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Dikişsiz aort kapağı replasmanı yüksek riskli hastalarda düşük mortalite ve morbidite, mükemmel hemodinami ve kısa implantasyon süresi ile güvenli bir biçimde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Aort darlığı; dikişsiz biyolojik kapak; mekanik kapak; mortalite.

ABSTRACT

Aim: In this study, it is aimed to compare the early results of sutureless bioprosthetic aortic valve and mechanical valve replacement in high-risk patients with severe symptomatic aortic stenosis.

Material and Methods: Between January 2015 and September 2018, 34 (18 males, 16 females) patients who underwent sutureless bioprosthetic aortic valve replacement (Edwards, Intuity) and 50 (29 males, 21 females) mechanical aortic valve replacement (Medtronic, ATS) were included in the study. It is aimed to compare the demographic data and postoperative 1st month data of patients.

Results: In patients with mechanical valve insertion, ejection fraction (EF) was 60 (38-69), New York Heart Association (NYHA) classification was 3 (2-4), EuroSCORE was 3 (0-7) and mean gradient was 56 (40-75) mmHg, while in patients with sutureless valve EF was determined as 52 (33-68), NYHA as 4 (2-4), EuroSCORE as 5 (0-7) and mean gradient as 60 (40-95) mmHg. In patients who underwent mechanical aortic valve replacement, 9 patients underwent coronary bypass, 7 patients underwent mitral valve replacement and 2 patients underwent tricuspid ring annuloplasty, simultaneously. In patients who underwent sutureless valve replacement, 8 patients underwent coronary bypass, 1 patient underwent mitral valve replacement and 1 patient underwent mitral repair. In both groups, a patient died within the first 30 days postoperatively.

Conclusion: Advanced age and the presence of comorbidities increase the mortality and morbidity in operations due to aortic stenosis. Sutureless aortic valve replacement can be safely used in high-risk patients with low mortality and morbidity, excellent hemodynamics and short implantation time.

Keywords: Aortic stenosis; sutureless biological valve; mechanic valve; mortality.

GİRİŞ

Semptomatik aort darlığı bulunan olgularda cerrahi replasman yapılması hastalığın tedavisi için en etkili yöntemdir (1,2). Hastaların yaşı, komorbiditelerin varlığı, kardiyak fonksiyonların durumu ve beraberinde başka bir işlem yapıp yapılmaması hastanın operasyon riskini doğrudan etkilemektedir. Aort kapak replasman cerrahisi uzun süredir başarılı bir biçimde yapılırsa da hastaların %32'si yüksek riskli hastalardan oluşmakta olup işlem sonrası mortalite ve morbidite oranları yüksektir (3). Yaşlı, komorbiditesi olan hastalarda transkateter aort kapak implantasyonu (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) umut olmuştur. PARTNER 1 ve 2 çalışmalarında ileri aort darlığı bulunan orta ve yüksek riskli hasta gruplarında TAVI işlemi, medikal tedaviye üstün bulunsada cerrahi ile benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (4,5). TAVI işlemi sonrası %2 aort rüptürü, %2 koroner osteal tıkanma, %6 paravalvüler kaçak, %5,5 nörolojik olay, leaflet trombozu ve kalıcı pil ihtiyacı geliştiği bildirilmiştir (6). Gelişen bu komplikasyonlar konvansiyonel AVR ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görülmektedir (7,8). Bu hasta gruplarında son dekada dikişsiz aort kapak kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Dikişsiz olarak implante edilen bu biyolojik kapakların, kısa aortik kros klemp süresi, kısa ameliyat süresi, düşük komplikasyon oranları ve minimal invaziv kalp cerrahisine uygun olması gibi önemli avantajları bulunmaktadır (9). Bu çalışmada mekanik bileaflet kapak ve biyolojik dikişsiz aort kapak replasmanı yapılan olguların erken dönem sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

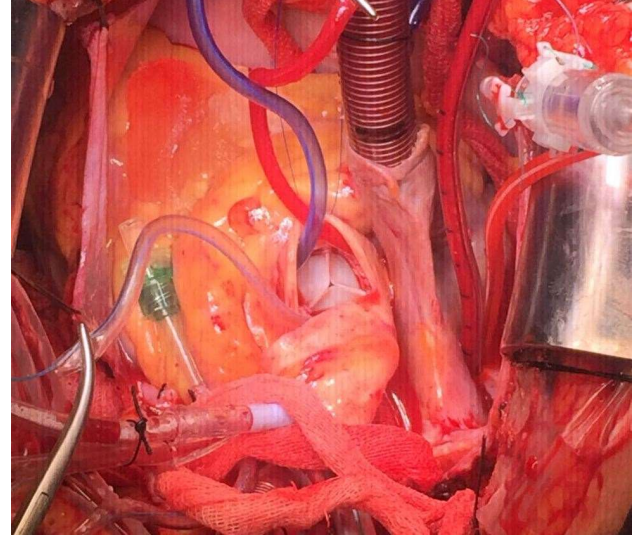
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2015 ve Eylül 2018 tarihleri arasında semptomatik ileri aort darlığı bulunan 34 dikişsiz biyoprotez aort kapak replasmanı (Edwards Intuity, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) ve 50 mekanik bileaflet aort kapak replasmanı (ATS valve) (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) yapılan hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya başlamadan önce Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı (2018/30/03/03). Çalışma retrospektif olarak veriler toplanarak tamamlandı. Çalışma sırasında hastaların New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association, NYHA) fonksiyonel kapasitesi, EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ve ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldı. İnfektif endokardit sebebiyle aort kapak cerrahisi yapılan veya beraberinde asendan aort replasmanı yapılan olgular, ekokardiyografide biküspid aort saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Cerrahi Teknik

Cerrahi teknik sternotomi sonrası arteriyel ve venöz kanülasyon yapılarak kardiyopulmoner bypassa girildi. Kros klemp ve kardiyoplejik arrest sonrası standart aortotomi yapıldı. Aort darlığına sebep olan kalsifikasyonlar ve leafletler 2 mm'lik anulus dokusu bırakılacak şekilde temizlendi. Kapak ölçeri yardımı ile kullanılacak kapak ölçüsü belirlenerek uygun ölçüde dikişsiz biyoprotez kapak açılarak üç dakika süreyle izotonik serumla yıkandı. Beraberinde koroner bypass yapılacak olguların distal anastomozları, mitral kapak replasmanı veya tamiri yapılacak olguların cerrahileri yapıldı. Ardından paraşüt tekniği kullanılarak dikişsiz

biyolojik kapak anulusa yerleştirildi. Bu teknik sırasında leafletlerin en derin kısmından 3 adet plegitli sütür geçirilerek dikişsiz biyolojik kapak sneare yardımı ile anulusa oturtuldu. Kapak ölçüsüne uygun basınçta balon indeflatör yardımı ile şişirilerek kapak yerine yerleştirildi (Kapak ölçüsüne göre 3 ile 5 atmosfer basınç aralığında). Balon indirilerek taşıyıcı sistem geri çekildi ve paraşüt tekniği için konulan dikişler yerinden alınarak koroner ostiumlar kontrol edildi. Ardından aortotominin kapatılmasına geçildi (Resim 1).



Resim 1. Dikişsiz biyolojik kapak replasmanı yapılan olgunun işlem sırasındaki görünümü

Mekanik aort kapak replasmanı yapılacak olgularda ise plejitsiz kapak sütürleri ile kapak yerine oturtularak dikişler bağlandı. Koroner ostiumlar kontrol edildikten sonra aortotominin kapatılmasına geçildi. Aortotomi kapatılarak kros klemp kaldırılmadan önce koroner bypass yapılan hastaların proksimal anastomozları yapıldı. Hava çıkarma işleminin ardından kros klemp kaldırılarak kardiyopulmoner bypasstan çıkıldı. Kanama kontrolünü takiben geçici pace maker teli ve dren yerleştirilerek sternum çelik tellerle yaklaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS for Mac v.20 istatistik paket programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösterenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu ve Student t testi veya Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin analizi Pearson ki-kare ve Fisher's exact testleri ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde p<0,05 olması durumunda anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 84 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 65,3±11,8 olarak saptandı. Hastaların 47 (%56,0)'si erkek ve 37 (%44,0)'si kadın idi. Otuz dört hastaya biyolojik dikişsiz kapak replasmanı yapılırken, 50 hastaya mekanik

bileaflet aort kapak replasmanı yapıldı. Mekanik kapak replasmanı yapılan hastalarda eş zamanlı olarak 9 hastaya koroner bypass, 7 hastaya mitral kapak replasmanı ve 2 hastaya trikuspid ring anuloplasti yapılmıştır. Dikişsiz kapak replasmanı yapılan grupta 8 hastaya koroner bypass, 1 hastaya mitral kapak replasmanı ve 1 hastaya mitral tamir işlemi uygulanmıştır.

Mekanik kapak hastalarında ortalama yaş 58,3±10,1 iken biyoprotez replasmanı yapılan olgularda ise 75,6±4,2 olarak saptandı. Mekanik kapak replasmanı yapılan hastaların 29'u erkek ve 21'i kadın, biyoprotez replasmanı yapılan olguların ise 18'i erkek ve 16'sı kadındı. Hastaların demografik verileri ve preoperatif ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her iki grup arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Preoperatif ekokardiyografik verilere bakıldığında biyolojik dikişsiz aort kapak replasmanı yapılan grup ile mekanik kapak replasmanı yapılan grup arasında yaş (p<0,001), ejeksiyon fraksiyonu (p=0,012), NYHA (p<0,001) ve ortalama gradiyent (p=0,017) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Olguların peroperatif verilerine bakıldığında, operasyon sürelerinin dikişsiz kapak grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p<0,001). Kros klemp süresi dikişsiz kapak grubunda 49 (25-117) dakika olarak saptanırken mekanik aort kapak replasmanı yapılan grupta 99 (33-171) dakika olarak saptandı. Toplam bypass süreleri karşılaştırıldığında dikişsiz kapak replasmanı yapılan grupta 64 (42-198) dakika saptanırken, mekanik kapak grubunda ise 122 (26-202) dakika saptandı. Toplam bypass süreleri arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001). Olguların postoperatif dönemde yoğun bakım yatış, revizyon ve taburculuk süreleri açısından herhangi bir fark saptanmadı. Olguların peroperatif ve postoperatif verileri Tablo 2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Olguların postoperatif 1. ay kontrollerinde mortalite (p=1,000), septum kalınlığı (p=0,276), endsistolik volüm (p=0,077), enddiastolik volüm (p=0,113) ve ortalama gradiyent (p=0,114) açısından anlamlı fark saptanmadı. Ejeksiyon fraksiyonu preoperatif dönemdeki ekokardiyografi gibi dikişsiz kapak grubunda mekanik kapak grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,001). Tablo 3'te postoperatif 1. ay takipleri ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Tüm dünyada semptomatik ileri aort darlığı sebebiyle yılda 200.000 civarında aort kapak replasmanı yapılmaktadır (10). Aort kapak replasmanı yapılması ileri aort darlığı bulunan olgularda altın standart tedavi yöntemidir (11). Operasyon için yüksek riskli hastalarda TAVI, aort kapak replasmanına alternatif bir yöntem olarak öne çıksa da dekalsifikasyon yapılmaması ve stentin anülüse uyguladığı yüksek basınç paravalvüler kaçak, kapak migrasyonu, leaflet trombozu, aort rüptürü, kalsifik materyal embolisine bağlı nörolojik olay ve kalıcı pil gereksinimi gibi ciddi komplikasyonlara sebep olmaktadır (12). Yüksek riskli bu hasta gruplarında mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması ayrıca mekanik kapak ile elde edilen uzun dönem başarılı

Tablo 1. Hastaların demografik ve preoperatif ekokardiyografik verileri

	Mekanik Kapak (n=50)	Dikişsiz Kapak (n=34)	p
Cinsiyet			
Erkek	29 (%58,0)	18 (%52,9)	0,647
Kadın	21 (%42,0)	16 (%47,1)	
Yaş	58,3±10,1	75,6±4,2	<0,001
HT	30 (%60,0)	20 (%58,8)	0,914
KBY	1 (%2,0)	1 (%2,9)	1,000
DM	30 (%60,0)	20 (%58,8)	0,914
KOAH	16 (%32,0)	14 (%41,2)	0,389
Üre (mg/dL)	34 (20-83)	38 (19-84)	0,278
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,4-1,9)	0,8 (0,7-1,6)	0,613
EF	60 (38-69)	52 (33-68)	0,012
Ort. Grd (mmHg)	56 (40-75)	60 (40-95)	0,017
Maks. Grd (mmHg)	85 (60-100)	89 (62-114)	0,173
NYHA Sınıflaması	3 (2-4)	4 (2-4)	<0,001
EuroSCORE	3 (0-7)	5 (0-7)	0,002

HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, DM: Diyabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, Ort. Grd: Ortalama Gradyent, Maks. Grd: Maksimum gradiyent, NYHA: New York Heart Association, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.

Tablo 2. Peroperatif veriler ve postoperatif yoğun bakım ve servis takipleri

	Mekanik Kapak (n=50)	Dikişsiz Kapak (n=34)	p
Kapak Ölçüsü	21 (18-27)	21 (19-23)	0,137
KKZ (dk)	99 (33-171)	49 (25-117)	<0,001
TBZ (dk)	122 (26-202)	64 (42-198)	<0,001
YBU süresi (gün)	3 (2-8)	3 (2-8)	0,640
Drenaj (mL)	350 (150-1200)	375 (250-1100)	0,602
Revizyon	6 (%12,0)	3 (%8,8)	0,733
Reentübasyon	5 (%10,0)	1 (%2,9)	0,394
Yatış süresi (gün)	7 (6-16)	7 (4-24)	0,109

KKZ: Kros Klemp Zamanı, TBZ: Toplam Bypass Zamanı, YBU: Yoğun Bakım Ünitesi Yatış, tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) kategorik değişkenler için sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların postoperatif 1. ay takiplerinde mortalite ve ekokardiyografik veriler

	Mekanik Kapak (n=50)	Dikişsiz Kapak (n=34)	p
EF	60 (45-68)	50 (30-65)	<0,001
Ort. Grd (mmHg)	15 (5-25)	12 (8-26)	0,114
Maks. Grd (mmHg)	25 (18-40)	22 (15-32)	0,004
LVESD (mm)	32 (22-44)	32 (28-44)	0,077
LVEDD (mm)	52 (42-70)	52 (48-72)	0,113
Septum Kalınlığı (mm)	12 (9-15)	12 (9-18)	0,276
Mortalite	1 (%2,0)	1 (%2,9)	1,000

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, Ort. Grd: Ortalama Gradyent, Maks Grd: Maksimum gradiyent, LVESD: Left Ventricular End Systolic Diameter, Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, LVEDD: Left Ventricular End Diastolic Diameter, Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) kategorik değişkenler için sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

sonuçlarının elde edilmesi amacıyla biyolojik dikişsiz kapakların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu kapaklarda mekanik kapak implantasyonundan farklı olarak kapağın anülüse tutunmasında kapak dikişleri kullanılmamaktadır. İleri derecede kalsifik anülüslerde kapak dikişlerinin kalsifik anülüsten geçmesi sorun olmakla beraber işlem sonrasında anülüsten yırtılması ile paravalvüler kaçak oluşumuna sebep olmaktadır (13). Kalsifik anülüsten temizlendikten sonra dikişsiz biyolojik kapağın yerleştirilmesi bu riski ortadan kaldırmakta ve kapağın altındaki etek yardımı ile mikroembolizasyon riski azaltmaktadır. Dikişsiz kapak kullanımı operasyon süresini kısaltmaktadır. Operasyon süresinin uzaması kardiyopulmoner bypass sırasında kanın yapay yüzey ile daha uzun süre temasına sebep olmakta ve inflamatuvar reaksiyon sıklığı artmaktadır. Mikroembolilere bağlı organ disfonksiyonlarına, mortalite ve morbiditenin artmasına sebep olmaktadır (14). Bu çalışmada yüksek riskli hasta grubunda dikişsiz kapak kullanıldı ve işlem süresinin konvansiyonel yöntemle göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptandı. Her iki grupta da işlem sonrası dönemde kapak disfonksiyonu, nörolojik olay, kapak trombozu gibi komplikasyonlar ile karşılaşılma. İşlem sonrası dönemde dikişsiz kapak grubu istatistiksel olarak daha yüksek riskli olmasına karşılık (NYHA, EF, EuroSCORE) revizyon oranları, yoğun bakım kalışı, reentübasyon, taburculuk süresi ve mortalite oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da 1'er hasta postoperatif dönemde düşük kardiyak output gelişmesine takip kaybedildi.

Operasyon sonrası dönemde AV blok gelişmesi ve kalıcı pil takılması hasta konforunu azaltırken morbidite oranlarını arttırmaktadır. Dikişsiz kapak takılan olgularda yetersiz dekalsifikasyon, büyük boy kapak tercih edilmesi, işlem öncesi dönemde sol dal bloğunun olması operasyon sonrası dönemde AV blok ve kalıcı pil ihtiyacı sıklığını arttırmaktadır (15,16). TAVI yapılan olgularda ise AV blok gelişme sıklığı ve kalıcı pil ihtiyacı %26'ya kadar çıkmaktadır (17). Bu çalışmada her iki grupta da kalıcı AV blok ve kalıcı pil ihtiyacına gereksinim olmamıştır.

Mekanik kapak kullanımı sonrasında hastalar ömür boyu warfarin tedavisi almaktadır. Warfarine bağlı komplikasyon özellikle yaşlı ve komorbiditesi bulunan olgularda yüksektir (2). Biyolojik dikişsiz kapaklarda ise ilk 3 ay warfarin kullanımı sonrasında hastaların warfarin kullanmasına ihtiyaç bulunmaması büyük avantaj olarak göze çarpmaktadır.

Yüksek riskli hastalarda mekanik kapak kullanımı sonucu konvansiyonel yöntemlerde mortalite %4-10 arasında değişmektedir (18). Biyolojik dikişsiz kapak takılan olgularda ise mortalite daha düşük seyretmektedir. Kocher ve ark. (19) tarafından yapılan çalışmada biyolojik dikişsiz kapak kullanımı sonrası 30 günlük mortalite %2,1 saptanırken, Shrestha ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada da 30 günlük mortalite %3,4 bulunmuştur. Bu çalışmada da 30 günlük mortalite %2,9 olarak saptandı. Mortalite açısından düşük riskli mekanik kapak kullanılan hastalar ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Dikişsiz biyolojik kapak uygulamasının olumsuz özellikleri olarak biyolojik tüm kapaklarda olduğu gibi kapağın yapısal erken dejenerasyonu sayılabilir. Bu durumda tekrar cerrahi uygulanabileceği

gibi TAVI uygulanarak "valve in valve" yapılabilir. "Valve in valve" uygulanması mekanik kapak kullanılan olgulara göre avantaj sağlamaktadır.

Sonuç olarak, ileri aort darlığı bulunan yüksek riskli hasta gruplarında biyolojik dikişsiz aort kapak kullanımının düşük mortalite ve morbidite, mükemmel hemodinamik performans ile özellikle yaşlı hastalarda ilk tercih olabileceği düşünülmektedir. Genç hastalarda kullanımı ile ilgili uzun takip süresi ve yüksek hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Eichstaedt HC, Easo J, Härle T, Dapunt OE. Early singlecenter experience in sutureless aortic valve implantation in 120 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):370-5.
2. Altintas G, Diken AI, Hanedan O, Yurdakok O, Ozyalcin S, Kucuker SA, et al. The Sorin Freedom SOLO stentless tissue valve: early outcomes after aortic valve replacement. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(1):50-5.
3. Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-43.
4. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
5. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20.
6. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007;116(7):755-63.
7. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1686-95.
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98.
9. Shrestha M, Folliguet T, Meuris B, Dibie A, Bara C, Herregods MC, et al. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(6):698-702.
10. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):82-90.
11. Walther T, Blumenstein J, van Linden A, Kempfert J. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *Heart.* 2012;98(Suppl 4):iv23-9.
12. Yan TD, Cao C, Martens-Nielsen J, Padang R, Ng M, Vally MP, et al. Transcatheter aortic valve

- implantation for high-risk patients with severe aortic stenosis: A systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1519-28.
13. Folliguet TA, Laborde F, Zannis K, Ghorayeb G, Haverich A, Shrestha M. Sutureless pericardial aortic valve replacement: results of two European centers. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(5):1483-8.
 14. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Castelvechio S, de Vincentiis C, Pistuddi V. Aortic cross-clamp time, new prostheses, and outcome in aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis.* 2012;21(6):732-9.
 15. Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, Tang AT, Monro JL, Dawkins KD. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(1):108-12.
 16. Mazine A, Teoh K, Bouhout I, Bhatnagar G, Pelletier M, Voisine P, et al. Sutureless aortic valve replacement: a Canadian multicentre study. *Can J Cardiol.* 2015;31(1):63-8.
 17. Goldenberg G, Kusniec J, Kadmon E, Golovchiner G, Zabarsky R, Nevzorov R, et al. Pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2013;112(10):1632-4.
 18. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, Dell'Amore A, Lamarra M, Contini GA, et al. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(4):940-7.
 19. Kocher AA, Laufer G, Haverich A, Shrestha M, Walther T, Misfeld M, et al. One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):110-5.

İllerin Sağlık Endeksi: Bileşik Endeks Yaklaşımı ile Bir Deneme

Health Index of The Provinces: An Experiment According to Composite Index Approach

Atalay ÇAĞLAR¹

0000-0003-4936-5783

Nur Duygu KETEN²

0000-0003-3665-3866

¹Pamukkale Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Ekonometri Bölümü, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Ekonometri AD, Denizli

Sorumlu Yazar
Corresponding Author
Atalay ÇAĞLAR
acaglar@pau.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 01.02.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 04.04.2019
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online : 05.04.2019

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı Türkiye'deki 81 ilin sağlık göstergelerine göre göreceli olarak karşılaştırılmasına olanak sağlayacak bir endeks geliştirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Önce, Altyapı, İnsan Kaynağı, Hizmet ve Sağlık Göstergesi olmak üzere dört alt endeks oluşturulmuştur. Daha sonra dört alt endeksin aritmetik ortalaması alınarak Sağlık Endeksi bulunmuştur. Alt endekslerin bulunmasında illeri göreceli olarak değerlendiren doğrusal programlama tabanlı bir model kullanılmıştır.

Bulgular: İlk ve son sırada yer alan iller; Altyapı Endeksi'nde Burdur ve Hakkari, İnsan Kaynağı Endeksi'nde Kırıkkale ve Şırnak, Hizmet Endeksi'nde Aydın ve Şırnak, Sağlık Göstergesi Endeksi'nde Muğla ve Kilis'tir. Sağlık Endeksi'nde ilk beş sıradaki iller Trabzon, Malatya, Burdur, Denizli, Bolu iken son beş sıradaki iller Van, Muş, Ağrı, Hakkari, Şırnak olarak bulunmuştur. İlk on sıradaki illerin 3 tanesi Ege (Denizli, Muğla, Uşak), 2'şer tanesi Akdeniz (Burdur, Isparta) ve Doğu Karadeniz (Trabzon, Rize), 1'er tanesi Ortadoğu Anadolu (Malatya), Doğu Marmara (Bolu) ve Kuzeydoğu Anadolu (Erzurum) ilidir. Son on ilin bölgesel dağılımı incelendiğinde, 4 tanesi Ortadoğu Anadolu (Bingöl, Van, Muş, Hakkari), 2'şer tanesi Kuzeydoğu Anadolu (Kars, Ağrı) ve Güneydoğu Anadolu (Şanlıurfa, Şırnak), 1'er tanesi Doğu Marmara (Bilecik) ve Batı Karadeniz (Kastamonu) Bölgesi'ndedir.

Sonuç: Bu çalışmada illerin sağlık göstergelerine ilişkin alt boyutları değerlendiren alt endeksler ve bu boyutların bileşiminden oluşan genel bir değerlendirme sağlayan Sağlık Endeksi hesaplanmıştır. Her bir gösterge için oluşturulan sıralamalar incelendiğinde, Doğu ve Güneydoğu bölgesinde yer alan illerin birkaç istisna dışında son sıralarda bulunması dikkat çekmektedir.

Anahtar kelimeler: Sağlık; bölgesel sağlık planlaması; sağlık hizmetleri dağılımı; sağlık hizmetlerine ulaşılabilirlik; sağlık durumu eşitsizlikleri.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to develop an index that will allow relatively compare 81 provinces in Turkey according to health indicators.

Material and Methods: Firstly, four sub-indexes were created as Infrastructure, Human Resources, Service and Health Indicator. Then, Health Index was found taking arithmetic mean of four sub-indexes. A linear programming based model was used evaluating provinces relatively.

Results: The first and last provinces are Burdur and Hakkari for Infrastructure Index, Kırıkkale and Şırnak for Human Resource Index, Aydın and Şırnak for Service Index, Muğla and Kilis for Health Indicator Index. The first five provinces were found as Trabzon, Malatya, Burdur, Denizli, Bolu while the last five provinces Van, Muş, Ağrı, Hakkari, Şırnak for Health Index. Of the top ten provinces, three are Aegean (Denizli, Muğla, Uşak), two are Mediterranean (Burdur, Isparta) and East Blacksea (Trabzon, Rize), one is Middle East Anatolia (Malatya), East Marmara (Bolu) and Northeast Anatolia provinces (Erzurum). When regional distribution of the last ten provinces is examined, four are Middle East Anatolia (Bingöl, Van, Muş, Hakkari), two are Northeast Anatolia (Kars, Ağrı) and Southeast Anatolia (Şanlıurfa, Şırnak), one is from East Marmara (Bilecik) and West Blacksea region (Kastamonu).

Conclusion: In this study, sub-indexes evaluating sub-dimensions of provinces' health indicators and the Health Index which provides a general evaluation consisting of combination of these dimensions were calculated. When rankings for each indicator are examined, it is noteworthy that provinces in East and Southeast regions with a few exceptions are in the last place.

Keywords: Health; regional health planning; healthcare rationing; health services accessibility; health status disparities.

GİRİŞ

İktisadi gelişmenin sağlanabilmesi, toplumların refah içinde yaşayabilmeleri, bireylerin yaşam kalitelerinin yüksek olması toplumun sağlıklı nüfus yapısına sahip olması ile doğrudan ilişkilidir. Sağlıklı toplum ise nüfusun sağlık hizmetlerinden faydalanabilmesi ve bu hizmetlerin etkili bir şekilde sunulabilmesi ile mümkündür. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sağlık sadece hastalık ve sakatlık durumunun olmaması değil, bedensel, ruhsal ve sosyal açıdan tam iyiliği ifade etmektedir (1). Sağlıklı bireylerden oluşan sağlıklı bir toplum üretken ve verimli olacaktır. Toplumun tüm katmanlarının, farklı bölge veya illerdeki bireylerin sağlık hizmetlerine eşit bir şekilde ulaşabilir olması önemlidir. Ancak, başta coğrafi farklılıklar olmak üzere tüm bölgelerde her zaman aynı koşulların sağlanabildiğini söylemek mümkün olamamaktadır. Bu farklılıkların ortadan kaldırılması hem bölgelerde yaşam kalitesinin artmasını, hem de başta göç olmak üzere toplumsal altyapıyı sekteye uğratabilecek sorunların oluşmasının önüne geçilmesini sağlayacaktır.

Sağlık hizmetleri, toplum ve bireylerin sağlığının korunması, hasta olan kişi veya hastalıkların teşhisi, tedavisi ve bakımının kamu ya da özel kişiler tarafından sağlanması amacıyla verilen hizmetlerdir (2). En değerli varlık olarak nitelenebilecek insanın hayatı üzerinde önemli bir rol oynaması nedeni ile de sağlık hizmetlerine gereken önemin gösterilmesi gerekmektedir. Tüm bunlar düşünüldüğünde, sağlık hizmetleri toplumların sosyo-ekonomik gelişmişlik düzeylerini etkilediği gibi bir gelişmişlik göstergesi olarak da nitelenebilir. Toplumların ve ülkelerin sağlık problemleri ve sağlık olanakları farklıdır. Bu nedenle, her ülke veya toplumun sağlık hizmetleri için tahsis ettiği kaynaklar da değişmektedir. Daha fazla kaynak tahsisi sağlayan ülkelerin ya da toplumların sağlık göstergeleri genel olarak daha iyi olmaktadır (3). Yüksek gelirli ülkelerde yapılan kamu sağlık harcamaları ve kişi başı sağlık harcaması diğer ülkelerden daha yüksektir. Bunun yanında, düşük gelirli ülkelerin daha fazla cepten harcama yaptıkları söylenebilir (4). Dolayısıyla, yüksek gelirli ülkelerin sağlık hizmetlerinin etkin bir biçimde kullanılması için ayırmış oldukları kaynakların diğer ülkelerden yüksek olması tıbbi alandaki hizmetlerden daha fazla yararlandıklarını gösterirken, düşük gelirli ülke vatandaşlarının tıbbi hizmetlerden yararlanamamasının yanında kendi ceplerinden daha fazla harcama yapmaları gerektiğini göstermektedir. Sağlık hizmetlerine ayrılan kaynakların miktarının yanında etkin ve verimli kullanılmaları olası olumsuzlukların ve eşitsizliklerin önüne geçilebilmesi adına önemlidir.

Ülkemizde sağlık hizmetlerinin tarihçesi incelendiğinde, zamanla sağlık sisteminin, sağlık algısının ve sağlık yapısının değiştiği görülmektedir. Türkiye'de sağlık sistemi Cumhuriyet öncesi ve sonrası olmak üzere iki dönemde ayrıntılı ele alınabilir. Dönemsel olarak yapılan bu ayırım sağlık sisteminin gelişiminin algılanması açısından da önem arz etmektedir. Cumhuriyet döneminde gerek personel eksikliği gerek yeterli bilginin olmaması nedeniyle sağlık hizmetlerinin yaygın olmadığı ve sadece gücü yeten ailelerin, bireylerin tedavilerinin özel hekimler tarafından ücretli olarak sağlandığı söylenebilir (5). Cumhuriyetin ilk 15 yılında yapılan düzenlemeler ve çıkarılan kanunlar bugünkü sağlık hizmetlerinin de

temelini oluşturmuştur. Örneğin illerde il sağlık müdürlükleri, ilçelerde hükümet tabiplikleri kurulması, tedaviden çok birinci basamağı oluşturan koruyucu hekimlik anlayışını ön plana çıkaran düzenlemeler bu dönemde gerçekleşmiştir (6). 2003 yılında Sağlıkta Dönüşüm Programı'nın uygulanması ile sağlık sisteminde liberal anlamda değişiklikler de sağlanmış ve sağlık hizmetlerinin maliyetlerinin ve halkın beklentilerinin artması sağlıkta dönüşüm programının sürecini hızlandırmıştır (7).

Geçmişten bugüne yapılan çalışmalar meyvesini vermiş, her geçen yıl sağlık göstergelerinde iyileşmeler yaşanmıştır. İstatistiklere göre doğumda beklenen yaşam süresi 1950 ile 1955 yılları arasında 43,6 yıl, 1960 ile 1965 yılları arasında 52,1 yıl, 1970 ile 1975 yılları arasında 57,9 yıl (8) iken 2015 ile 2017 yılları arasında ise 78 yıl olarak gerçekleşmiştir (9). 2000'li yılların başında binde 31,5 olan bebek ölüm hızı 2011 yılında binde 11,6'ya, 2016 yılında binde 9,9'a, 2017 yılında 9,2'ye gerilemiştir (10). 2009 yılında binde 5,1 olan Türkiye'deki kaba ölüm hızı ise 2013 yılında binde 4,9'a düşmüş, daha sonra artış göstererek 2016 ve 2017 yıllarında binde 5,3 olmuştur (11).

Sağlık sistemi, ülkenin kalkınması ve toplumun refah düzeyinin geliştirilmesi amacı ile önem arz etmektedir. Sağlık hizmetlerinin yaygınlaştırılması, bölgeler arasında sağlık hizmetlerine ulaşmada eşitsizliklerin ortadan kaldırılması arzu edilir. Ancak, sağlık hizmetlerinin bireye ve topluma sağladığı fayda ve ne derece etkin olup olmadığı bölgeden bölgeye, ilden ile değişiklik göstermektedir. Bu nedenle bölgelerin, illerin sağlık hizmetlerine ulaşma durumunun çeşitli göstergelerle incelenmesi, verilen hizmetlerin etkinliğinin gözlenmesi karar vericilere doğru politikalar geliştirebilmek adına yol gösterecektir. Yapılabilecek karşılaştırmalı çalışmalarda altyapıdan insan kaynağına pek çok bileşenin dikkate alınması ve hem bu bileşenlerdeki durum tespitinin yapılması hem de genel olarak değerlendirme sağlayacak bir ölçünün geliştirilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda, oluşturulacak yapının yıllara göre izlenerek olası gelişmelerin, ilerlemelerin ya da gerilemelerin ortaya konulması politikaların etkinliğini göz önüne serecektir. Bu çalışmada, Türkiye'deki illerin sağlık hizmetlerinin etkinliğinin göreceli olarak belirlenebilmesi amacıyla genel bir sağlık endeksi oluşturulması amaçlanmaktadır. Oluşturulan sağlık endeksi, her birinde farklı göstergelere yer verilen dört alt bileşen için elde edilen alt endeksler yardımıyla hesaplanmıştır. Böylece iller hem alt endekslerdeki durumlarına ve hem de genel sağlık endeksindeki durumlarına göre karşılaştırılmıştır.

Türkiye'nin AB uyum sürecinde üç ayrı İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırması (İBBS) yapılmıştır. Düzey 1 (12 Bölge), Düzey 2 (26 Bölge) ve Düzey 3 (81 il) olarak tanımlanmış sınıflandırma ortak sorunlara sahip, sosyoekonomik ve kültürel olarak birbirine yakın ve coğrafi olarak benzer özellikler gösteren iller dikkate alınarak belirlenmiştir (12). Düzey 3 için yapılan bu çalışmanın sonuçlarını Düzey 1 ve Düzey 2 için de yorumlamak mümkündür. Çalışma bulguları Düzey 3 yanında Düzey 1 için de irdelenmiştir. Çalışmanın sonraki bölümünde sağlık hizmetlerinin etkinliğine ilişkin literatür bilgisi verilmiştir. Daha sonra kullanılan veri ve yöntemden bahsedilmiş, son olarak da elde edilen bulgular ve bulgular ışığında sonuçlara yer verilmiştir.

Literatür Taraması

Sağlık sektörüne ilişkin farklı konularda karşılaştırmalı olan çok sayıda bölgesel çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalar uluslararası seviyede ülkelerin karşılaştırılmasına dayanırken, bazı çalışmaların ülkelerin içindeki yerel bölgeler, iller, eyaletler ve çok sayıda çalışmanın da sağlık birimlerini (sağlık ocağı, hastane, vb.) incelemeyi amaçladığı görülmektedir. Türkiye için yapılan çalışmaların da önemli bir kısmının sağlık ocağı, hastane, vb. sağlık birimlerinin karşılaştırılması üzerine kurgulandığı söylenebilir (2,3,13-27). Türkiye'deki illerin ve/veya bölgelerin karşılaştırılmasına ilişkin son dönemde yapılan bazı çalışmalara ilişkin bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

Karabulut ve Emsen (28), Doğu Anadolu Bölgesi'nde sağlık sektörünün ve sağlık hizmetlerinin ne derece etkin olduğunu incelemişler ve buna yönelik bir model önerisinde bulunmuşlardır. Çalışmada, Doğu Anadolu Bölgesi'nin Türkiye'deki diğer bölgelere göre sağlık hizmetleri açısından geride kaldığı ve bu durumun çözüme kavuşabilmesi amacı ile finansman, denetim ve örgütsel yapı olarak üç temel boyutlu bir model önerisi yapılmış ve sağlığa yönelik kaynakların daha etkin kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Temür ve Bakırcı (29), Türkiye'deki 81 ilde yer alan 846 hastanenin 2003, 2004, 2005, 2006 yılları için etkinlikleri iller ve bölgeler bazında Veri Zarflama Analizi ile incelemişlerdir. CCR modeli sonuçlarına göre incelenen dönemde tam etkinlik skoruna sahip illerin yarısından fazlasının Doğu ve Güneydoğu bölgesinde bulunan iller olduğu belirlenmiştir. Ayrıca iller için potansiyel iyileştirmeler ve referans kümede yer alma sıklığına ilişkin bulgular paylaşılmış, şüpheli veriler yerine doğru bilgilerin sağlanması ile daha doğru değerlendirmeler yapılabileceği vurgulanmıştır.

Bilen ve Öncel (30), Türkiye'deki sağlık hizmetlerinin etkinliğini dünya ile karşılaştırmalı olarak analiz etmişlerdir. Çalışmada, Türkiye'de etkin bir sağlık hizmeti verilememesinin en önemli nedeninin sağlık hizmetlerinin finansman kaynağı olan sosyal güvenlik sistemlerinin önemli düzeyde finansman açıklarıyla karşı karşıya kalması olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde, sağlık hizmetlerinin her kesimde aynı seviyede verilmediği ve bu durumun geri kalan bölgeler için sorun olabileceği de ifade edilmiştir.

Çelik (31) Türkiye'nin 81 ilini sağlık göstergeleri açısından kümelemiş ve en kötü durumda olan illeri belirlemiştir. 2010 yılına ilişkin 10 sağlık göstergesinin kullanıldığı çalışmada Kümeleme Analizi ile uygulama yapılmıştır. Sonuç olarak, Kilis, Şanlıurfa ve Muş illeri ayrı bir grupta, Hakkari ve Şırnak illeri ayrı bir grupta kümelenebilir. Kars, Batman ve Kütahya kendi arasında kümelenebilir. İzmir ili Adıyaman, Hatay, Mersin illeri ile aynı kümede yer almış ve sağlık göstergeleri bakımından benzer özellikler göstermiştir. Sağlık göstergeleri açısından en kötü durumda olan illerin Hakkari, Şırnak, Şanlıurfa, Kilis, Ağrı, Kars, Muş ve Van olduğu ifade edilmiştir. Bu illerde hastane sayısının az olduğu, yatak sayısının, doktor sayısının, hemşire sayısının ve hastane için gerekli olan araç ve gereç sayılarının yetersiz olduğu ifade edilmiştir.

Çınaroğlu ve Avcı (32) 2011 yılı istatistik verilerinden elde edilen 26 farklı sağlık göstergesi ile 12 istatistiki

bölge birimini Hiyerarşik Kümeleme Yöntemi kullanarak kümelemişlerdir. Çalışma sonucunda 12 istatistiki bölge 5 kümeye ayrılmıştır. Birbirine uzaklığı en az olan bölgelerin Doğu Marmara ve Ege bölgeleri olduğu bulunmuştur. Seçilen sağlık göstergeleri bakımından birbirine uzaklığı en fazla olan (en uzak) iki bölgenin sağlık ile ilgili göstergeler bakımından en düşük değerlere sahip olan Güneydoğu Anadolu Bölgesi ile kaynak dağılımında diğer bölgelere göre daha avantajlı bir konumda bulunan Batı Anadolu bölgeleri olduğu belirlenmiştir.

Çağlar ve Gülel (33), Türkiye'de il bazlı olarak sağlık hizmetlerinin sunumunun etkinlik ve memnuniyet oranına olan etkisini Veri Zarflama Analizi ve Mekânsal modeller ile değerlendirmişlerdir. Ayrıca, bu çalışmada illerdeki sağlık hizmetlerinden memnuniyet oranına ilk aşamada elde edilen etkinlik skorunun ve seçilen bazı değişkenlerin etkisi mekânsal modeller ile incelenmiştir. Sonuç olarak, teknik etkinlik skorunun memnuniyet oranı üzerinde pozitif bir etkiye sahip olduğu ve illerdeki memnuniyet oranında mekânsal etkinin bulunduğu belirlenmiştir.

Yılmaz ve ark. (34) Türkiye'de sağlık hizmeti sunumunda il düzeyinde performansların ölçülmesi için Veri Zarflama Analizi'ni kullanmışlardır. 2012 yılına ait olan veri seti ile 81 ilin etkinlik ölçümü yapılmış, etkin olan ve etkin olmayan iller belirlenmiştir. Çalışmada etkin olmayan her il için hangi kaynakta ne kadar iyileştirme yapmaları gerektiği tanımlanmıştır. Sonuç olarak, Türkiye'de başta hekim ve hemşire olmak üzere sağlık insan gücü dağılımının dengesiz ve atıl yatak sayısının önemli oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tekin (35), Türkiye'de yer alan illeri temel sağlık göstergeleri açısından sınıflandırmıştır. Çalışmada Kümeleme Analizi kullanılarak 2013 yılı sağlık verileri ile 81 il gruplandırılmış ve karşılaştırmıştır. Çalışmada İstanbul, Ankara, İzmir, Eskişehir, Muğla, Antalya, Kocaeli ve Bursa sağlık gelişmişlik düzeyine göre yapılan sıralamada ilk grupta yer alırken Muş, Şırnak, Ağrı, Mardin, Van, Şanlıurfa, Hakkari, Bitlis, Diyarbakır, Siirt, Bingöl, Kars ve Iğdır illerinin son grupta kaldığı gözlemlenmiştir. İlave olarak, Doğu ve Batı illeri arasındaki gelişmişlik farkının sağlık göstergelerinden kaynaklandığı ifade edilmiştir.

Şantaş ve Şantaş (36), Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) sağlık istatistikleri ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 2016 yılı sağlık verileriyle Türkiye'nin OECD ülkeleri ile karşılaştırılmasının yanında Türkiye'deki bölge ve il bazında da inceleme yapmışlardır. Faktör Analizi'nin kullanıldığı çalışmada sağlık hizmeti altyapısı, sağlık statüsü ve sağlık hizmet kullanımı olarak üç boyutta inceleme yapılmıştır. Son olarak boyutlardan hareketle genel bir endeks elde edilmiştir. Analiz sonucunda Türkiye'nin OECD ülkeleri arasında sağlık statüsünde 32., altyapıda 35. ve hizmet kullanımında 12. sırada olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bölge bazlı sıralamada ise birinci sırada Batı Anadolu Bölgesi, son sırada ise Güneydoğu Anadolu Bölgesi olduğu ifade edilmiştir. İl bazlı yapılan analizler Sağlık Hizmeti Altyapısı ve Sağlık Hizmeti Kullanımı olmak üzere iki boyutta yapılmıştır. İllere ilişkin incelemede Tunceli ilk sırada yer alan il iken son sırada İstanbul bulunmaktadır.

Berk ve Çerçioğlu (37) il düzeyindeki sağlık hizmetlerinin

beş yıllık (2011-2015) verilerine dayalı olarak, Türkiye'nin sağlık reformu sonrasındaki dönemde sağlık hizmetleri sektörünün üretken verimliliğini analiz etmişlerdir. Veri Zarflama Analizi ve Malmquist Endeksi kullanılan çalışmada ekonomik kalkınma düzeyinin ve hastanelerin etkinlik performansının mutlaka birlikte hareket etmediği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, halkın sağlık hizmetlerine erişimini geliştirmek için ve kaynak planlaması, tahsisi ve kullanımını artırmak için yerel (il sağlık idaresi) ve merkezi sağlık otoritelerinin (Sağlık Bakanlığı) çabalarının da yetersiz olduğu yönünde değerlendirme bulunmaktadır.

Tunca (38) Türkiye'de 81 ilin 2013-2016 dönemi için sağlık etkinliğini Bootstrap Veri Zarflama Analizi ile incelemiştir. Hesaplanan düzeltilmiş etkinlik skorlarına göre göreceli az gelişmiş iller en düşük etkinlik skorlarına sahip bulunmuştur. Bölgesel sonuçlar Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nin en düşük, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin ise en yüksek sağlık etkinliğine sahip olduğuna işaret etmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma Verileri

Çalışmada, Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 2016 yılı Sağlık İstatistikleri kitapçığında yer alan veriler kullanılmıştır. İnceleme Altyapı, İnsan Kaynağı (Personel), Hizmet ve Sağlık Göstergesi (Gösterge) alt endeksleri altındaki 23 değişken (gösterge) ile yürütülmüştür (Tablo 1). Her bir alt endeks ile illerin ilgili boyuttaki göreceli karşılaştırılması ve durumlarının ortaya konulması amaçlanmaktadır. Altyapı Endeksi ile fiziksel

olanakların, İnsan Kaynağı (Personel) Endeksi ile insan gücünün, Hizmet Endeksi ile verilen hizmetlerin iller için göreceli olarak değerlendirilmesi sağlanmaktadır. Verilerdeki sayısal büyüklüklerin sonucu etkilememesi için veriler nüfus ile standartlaştırılmıştır. Sağlık Gösterge Endeksi ise ilin mevcut sağlık göstergeleri itibarıyla durumunu ortaya koymaktadır.

Alt endekslerdeki bazı değişkenlerin katkısı minimum (negatif) yönlü bazı değişkenlerin ise maksimum (pozitif) yönlüdür. Yani bazı değişkenlerin değeri küçük olduğunda, bazılarının ise değeri büyük olduğunda daha iyi olarak nitelendirilmektedir. Çalışmada ele alınan değişkenlerin hepsinin maksimum yönlü olması istendiğinden minimum (negatif) yönlü göstergelerden olan kaba doğum hızı ve bebek ölüm hızı değişkenlerinin tersi alınmış ve maksimum yönlü olmaları sağlanarak modele dahil edilmiştir.

Bileşik Endeks Yöntemi

Zhou ve ark. (39), çok sayıda girdi ve çıktıyı tek bir değerde birleştirmek için Veri Zarflama Analizi'ne benzer bir yaklaşım kullanarak 18 Asya-Pasifik Ekonomik İşbirliği ülkesinin Sürdürülebilir Enerji Endeksi'ni önerdikleri bileşik endeks modeli ile hesaplayarak ülkeleri sıralamışlardır. Bu çalışmada, Zhou ve ark. (39) tarafından önerilen bileşik endeks yaklaşımı kullanılarak Türkiye'deki illerin sağlık hizmetlerinin etkinliklerinin göreceli olarak belirlenmesi amaçlanmıştır. Sağlık hizmetlerine ilişkin veriler kullanılarak Zhou ve ark. (39) tarafından önerilen yaklaşımla her bileşene ilişkin bir endeks hesaplanmıştır. Daha sonra dört alt endeksin aritmetik ortalaması alınarak bir genel Sağlık Endeksi oluşturulmuştur.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan değişken (gösterge) listesi

ALT ENDEKS	DEĞİŞKENLER (GÖSTERGELER)
ALTYAPI	100 000 Kişiye Düşen Hastane Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen Yatak Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen Nitelikli Yatak Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen Yoğun Bakım Yatak Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen Aile Hekimliği Birimi Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen 112 İstasyon Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen 112 Ambulans Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen Uzman Hekim Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen Pratisyen+Asistan Hekim Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen Diş Hekimi Sayısı
İNSAN KAYNAĞI (PERSONEL)	100 000 Kişiye Düşen Eczacı Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen Hemşire Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen Ebe Sayısı
	100 000 Kişiye Düşen Diğer Sağlık Personeli Sayısı
HİZMET	Kişi Başı Birinci Basamak Başvuru
	Kişi Başı İkinci ve Üçüncü Basamak Başvuru
	Kişi Başı Diş Hekimine Başvuru
	Kişi Başı Yatılan Gün Sayısı
	10 000 Kişiye Düşen Ameliyat Sayısı
	Yatak Devir Hızı
SAĞLIK GÖSTERGESİ (GÖSTERGE)	Doğuşta Beklenen Yaşam
	Kaba Ölüm Hızı
	Bebek Ölüm Hızı

Çalışma yürütülürken her il için ayrı ayrı çözümlenmesi gereken ve Zhou ve ark. (39) tarafından önerilen modellerden birincisi Eşitlik (1)'deki gibidir:

$$gI_i = \max \sum_{j=1}^n w_{ij}^g I_{ij} \quad (1)$$

$$\sum_{j=1}^n w_{ij}^g I_{kj} \leq 1, \quad k = 1, \dots, m$$

$$w_{ij}^g \geq 0, \quad j = 1, \dots, n$$

Burada, I_{ij} i. ilin j. göstergesini ifade etmektedir. w_{ij}^g ise göstergelere ilişkin ağırlıklardır. Eşitlik (1)'de her il için kendi performanslarını en iyi yapan ağırlık kümesi elde edilir ve bu ağırlıklarla her ilin en iyi skoru (gI_i) bulunur. Zhou ve ark. (39) tarafından önerilen ikinci model ise,

$$bI_i = \min \sum_{j=1}^n w_{ij}^b I_{ij} \quad (2)$$

$$\sum_{j=1}^n w_{ij}^b I_{kj} \geq 1, \quad k = 1, \dots, m$$

$$w_{ij}^b \geq 0, \quad j = 1, \dots, n$$

şeklinde. Burada, I_{ij} i. ilin j. göstergesini; w_{ij}^b ise göstergelere ilişkin ağırlıkları göstermektedir. Eşitlik (2)'de her ilin kendi performanslarını en kötü yapan (dezavantajlı) ağırlık kümesi elde edilir ve bu ağırlıklarla her ilin en kötü skoru (bI_i) bulunur. Zhou ve ark. (39) önerdikleri modelde $w_{ij}^g \geq 0$ ve $w_{ij}^b \geq 0$ olarak tanımlanmıştır. Ancak, çalışmada her göstergenin mutlak bir katkısının olması istendiğinden her bir gösterge için her iki modeldeki ağırlıklar $w_{ij}^g \geq 0,0001$ ve $w_{ij}^b \geq 0,0001$ olarak alınmıştır.

Eşitlik (1) ve Eşitlik (2)'den elde edilen skorlar yardımıyla Eşitlik (3)'ten her il için alt endeks değerleri hesaplanır:

$$CI_i(\lambda) = \lambda \frac{gI_i - gI^-}{gI^* - gI^-} + (1 - \lambda) \frac{bI_i - bI^-}{bI^* - bI^-} \quad (3)$$

Burada; gI^* ve bI^* ; maksimum gI ve maksimum bI değerlerini, gI^- ve bI^- ; minimum gI ve minimum bI değerlerini göstermektedir. Dikkat edilirse, Eşitlik (3)'te, Eşitlik (1) ve Eşitlik (2)'den elde edilen skorlar, minimum-maksimum kriterine göre normalize edilmektedir. Eşitlik (3)'te $\lambda, 0 \leq \lambda \leq 1$ arasında değer alabilmektedir ve en iyi ağırlıklara göre hesaplanan skorun katkısının ne kadar olacağını belirlemektedir. Benzer biçimde, $1 - \lambda$, en kötü ağırlıklara göre hesaplanan skorun katkısını ifade

etmektedir. $\lambda = 1$ iken en iyi ağırlıklar kümesine yönelik bir endeks oluşturulur ve en kötü ağırlıklar kümesinden elde edilen skor göz ardı edilir. $\lambda = 0$ alınır ise en kötü ağırlıklar kümesine yönelik bir endeks oluşturulurken, en iyi ağırlıklar kümesinden elde edilen skor göz ardı edilir (39). λ değeri karar vericinin iyimser/kötümser yaklaşımına ya da ülke koşullarına göre 0 ile 1 arasında belirlenebilir.

Çalışmada dört alt bileşenin her biri için alt endeksler belirlenirken Eşitlik (1), Eşitlik (2) ve Eşitlik (3) ayrı ayrı uygulanmıştır. Her bir alt endeks bulunurken 81 ilin ilgili bileşendeki göstergelerine ilişkin verilerle modeller ayrı ayrı çözümlenmiştir. Örneğin, Adana ($i = 1$) ili için Sağlık Göstergesi (Gösterge) Endeksi belirlenirken Eşitlik (1)'deki model Eşitlik (4)'teki gibi yazılmıştır (Sağlık Gösterge Endeksi'ndeki Doğuşta Beklenen Yaşam için DBY, Kaba Ölüm Hızı için KÖH ve Bebek Ölüm Hızı için BÖH kısaltmaları kullanılmıştır):

$$gI_1 = \max (w_{1DBY}^g * 77,428 + w_{1KÖH}^g * 0,201 + w_{1BÖH}^g * 0,100) \quad (4)$$

$$w_{1DBY}^g * 77,428 + w_{1KÖH}^g * 0,201 + w_{1BÖH}^g * 0,100 \leq 1 \quad (Adana)$$

:

$$w_{1DBY}^g * 77,494 + w_{1KÖH}^g * 0,158 + w_{1BÖH}^g * 0,100 \leq 1 \quad (Kilis)$$

$$w_{1DBY}^g \geq 0,0001, \quad w_{1KÖH}^g \geq 0,0001, \quad w_{1BÖH}^g \geq 0,0001$$

Adana için Eşitlik (4) ile verilen modelde 81 ili temsilen 81 kısıt bulunmaktadır. Modelin çözümü ile ağırlıklar $w_{1DBY}^g = 0,0123, w_{1KÖH}^g = 0,0762, w_{1BÖH}^g = 0,0001$ olmak üzere model tarafından bulunmakta ve nihayetinde amaç fonksiyonunun değeri $gI_1 = 0,9660$ olarak hesaplanmaktadır. Adana ($i = 1$) için Sağlık Göstergesi (Gösterge) Endeksi belirlenirken Eşitlik (2)'deki model Eşitlik (5)'teki gibi yazılmıştır:

$$bI_1 = \min (w_{1DBY}^b * 77,428 + w_{1KÖH}^b * 0,201 + w_{1BÖH}^b * 0,100) \quad (5)$$

$$w_{1DBY}^b * 77,428 + w_{1KÖH}^b * 0,201 + w_{1BÖH}^b * 0,100 \geq 1 \quad (Adana)$$

:

$$w_{1DBY}^b * 77,494 + w_{1KÖH}^b * 0,158 + w_{1BÖH}^b * 0,100 \geq 1 \quad (Kilis)$$

$$w_{1DBY}^b \geq 0,0001, \quad w_{1KÖH}^b \geq 0,0001, \quad w_{1BÖH}^b \geq 0,0001$$

Adana için Eşitlik (5) ile verilen modelde de 81 ili temsil eden 81 kısıt bulunmaktadır. Modelin çözümü ile ağırlıklar $w_{1DBY}^b = 0,0131, w_{1KÖH}^b = 0,0001, w_{1BÖH}^b = 0,0001$ ve amaç fonksiyonunun değeri $bI_1 = 1,0183$ olarak bulunmuştur.

Sağlık Göstergesi Endeksi'nin belirlenebilmesi amacıyla Adana'dan sonra kalan 80 il için de Eşitlik (1) ve Eşitlik (2)'deki modeller oluşturulmuştur. Dikkat edilirse, Adana için yazılan Eşitlik (4) ve Eşitlik (5)'teki modellerde amaç

fonksiyonları Adana'ya ilişkin verilerden oluşmaktadır. Dolayısıyla, diğer iller için oluşturulan modellerde de incelenen ile ait veriler amaç fonksiyonunu oluştururken kısıtlar Eşitlik (4) ya da Eşitlik (5)'te verilenlerle aynıdır. 81 il için hesaplamalar tamamlandıktan sonra bulunan amaç fonksiyonu değerlerinin en büyük ($gl^* = 1$, $bl^* = 1,0538$) ve en küçük ($gl^- = 0,9462$ ve $bl^- = 1$) olanları belirlenmiştir. Sağlık Göstergesi Endeksi oluşturulurken, son olarak Eşitlik (3)'te $\lambda = 0,50$ alınmış ve alt endeks değerleri hesaplanmıştır. Örneğin Adana ($i = 1$) için Sağlık Göstergesi Endeksi:

$$CI_1(0,50) = 0,50 \frac{0,9660 - 0,9462}{1 - 0,9462} + (1 - 0,50) \frac{1,0183 - 1}{1,0538 - 1} = 0,3533 \quad (6)$$

bulunur. Benzer hesaplamalar diğer iller için de yapılarak, iller hesaplanan Sağlık Göstergesi alt endeks değerlerine göre sıralanmıştır. Benzer işlemler diğer üç alt endeks için tekrarlanarak 81 ile ait tüm alt endeks değerleri belirlenmiştir. Elde edilen dört alt endeksin her il için ortalaması alınarak genel bir Sağlık Endeksi elde edilmiştir. Görüldüğü üzere modellerin çözümlenmesinde karar vericinin ya da bir uzman görüşünün kullanılmasına gerek yoktur. Ayrıca, sonuçlara sadece λ değerinin belirlenmesinde müdahale edilmektedir. Bu ise farklı λ değerleri kullanılarak sonuçların detaylı irdelenmesine, bir duyarlılık analizi uygulanmasına ya da ülke koşullarına göre yöntemle esneklik kazandırılmasına olanak sağlamaktadır.

BULGULAR

Çalışmada, Türkiye'deki illerin sağlık hizmetlerinin etkinliğinin belirlenebilmesi amacı ile genel bir sağlık endeksinin oluşturulmasında Zhou ve ark. (39) tarafından önerilen bileşik endeks yaklaşımı esas alınmıştır. Önerilen model ile dört farklı alt bileşene ilişkin alt endeksler, alt endekslerin aritmetik ortalaması ile bulunan Sağlık Endeksi, illerin alt endeks ve genel Sağlık Endeksi'ndeki sıralamaları verilmiştir (Tablo 2). İller son sütunda yer alan Sağlık Endeksi'ndeki sıralarına göre yazılmıştır.

İlk endeks olan Altyapı Endeksi'ne göre ilk beşte yer alan iller Burdur, Ardahan, Erzurum, Artvin ve Kilis iken son beşte yer alan iller Hatay, Sakarya, Şırnak, Şanlıurfa ve Hakkari olarak bulunmuştur. Altyapı Endeks değeri 0,80'nin üzerinde 9 il (Burdur, Ardahan, Erzurum, Artvin, Kilis, Kırıkkale, Tunceli, Uşak, Eskişehir), 0,70 ile 0,80 arasında 10 il (Elazığ, Denizli, Karaman, Mersin, Malatya, Rize, Sivas, Trabzon, Amasya, Çorum) bulunmaktadır. İstanbul dışındaki 11 Düzey 1 bölgesinden en az 1 ilin Altyapı Endeksi 0,70'in üzerindedir. Altyapı Endeks değeri 0,70'in üzerinde olan illerin 3 tanesi Ortadoğu Anadolu (Tunceli, Elazığ, Malatya) Bölgesi'ndendir. Altyapı Endeksi'nde 0,30'un altında endeks değerine sahip 16 il (Ankara, Antalya, Muğla, Düzce, Adana, Aksaray, Çanakkale, İstanbul, Muş, İzmir, Ağrı, Hatay, Sakarya, Şırnak, Şanlıurfa, Hakkari) bulunmaktadır. Karadeniz Bölgesi illerinden hiç birisinin Altyapı Endeksi değeri 0,30'un altında değildir. Son sırada bulunan Hakkari'nin Altyapı Endeks değeri son derece küçük iken, son 16 il arasında Ankara, Antalya, İstanbul, İzmir gibi illerin bulunması dikkat çekicidir. Bu sonuç, endekste

kullanılan göstergelerin 100 000 kişi başına olarak standartlaştırılması nedeniyle genel olarak nüfus yoğunluğu fazla olan iller için dezavantajlı bir durum olduğunu göstermektedir. Sonuçların kolaylıkla yorumlanabilmesi ve görsel olarak bir değerlendirme yapılabilmesi için Altyapı Endeksi değerine göre renklendirilerek illerin haritası hazırlanmıştır (Şekil 1).

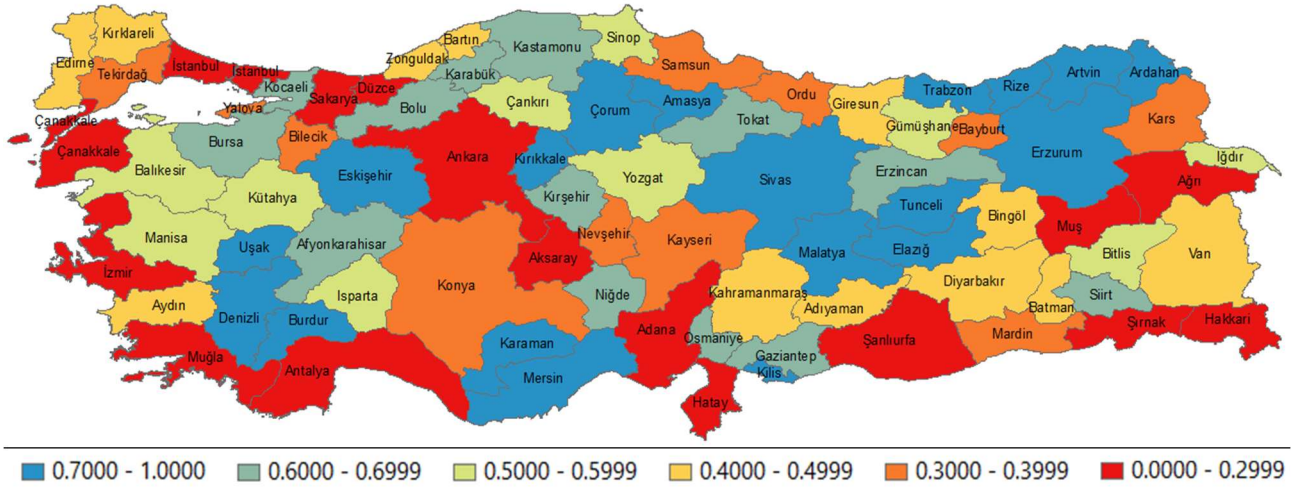
İnsan Kaynağı Endeksi'ne ait sonuçlar incelendiğinde ilk beşte yer alan ve son beşte yer alan iller, sırasıyla, Kırıkkale, Bolu, Isparta, Edirne ve Trabzon ile Şanlıurfa, Muş, Hakkari, Ağrı ve Şırnak olarak bulunmuştur. İnsan Kaynağı Endeks değeri 0,80'nin üzerinde 6 il (Kırıkkale, Bolu, Isparta, Edirne, Trabzon, Malatya), 0,70 ile 0,80 arasında 7 il (Erzurum, Eskişehir, Ankara, Antalya, Burdur, Sivas, Tunceli) bulunmaktadır. Türkiye'deki 12 Düzey 1 bölgesinden 8 tanesinde en az bir ilin İnsan Kaynağı Endeks değeri 0,70'in üzerindedir. İnsan Kaynağı Endeks değeri 0,70'in üzerinde olan illerin 3 tanesi Akdeniz (Isparta, Antalya, Burdur), 2'ser tanesi Doğu Marmara (Bolu, Eskişehir), Orta Anadolu (Kırıkkale, Sivas) ve Ortadoğu Anadolu (Malatya, Tunceli) bölgesindedir.

İnsan Kaynağı Endeksi'nde 0,30'un altında endeks değerine sahip 17 il (Gümüşhane, Niğde, Tekirdağ, Adıyaman, Batman, Gaziantep, Bitlis, Iğdır, Hatay, Van, Siirt, Mardin, Şanlıurfa, Muş, Hakkari, Ağrı, Şırnak) bulunmaktadır. Son sırada bulunan Şırnak'ın İnsan Kaynağı Endeks değeri 0 iken, son 17 il Düzey 1 seviyesindeki 7 farklı bölgeye aittir. İnsan Kaynağı Endeksi'nde 0,30'un altında endeks değerine sahip 17 ilin 7 tanesi (Adıyaman, Batman, Gaziantep, Siirt, Mardin, Şanlıurfa, Şırnak) Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndendir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi illerinden Kilis 17. sırada yer alarak bu bölgelerdeki diğer illerden ayrılmaktadır. Batı Karadeniz Bölgesi illerinden ise en kötü endeks skoruna sahip il 50. sırada bulunan Çorum'dur. Bu alt endekste Ankara 9., İzmir 14. ve İstanbul 53. sıradadır. Sonuçların görsel olarak irdelenebilmesi için İnsan Kaynağı Endeksi değerine göre renklendirilerek illerin Türkiye haritası üzerindeki gösterimi verilmiştir (Şekil 2).

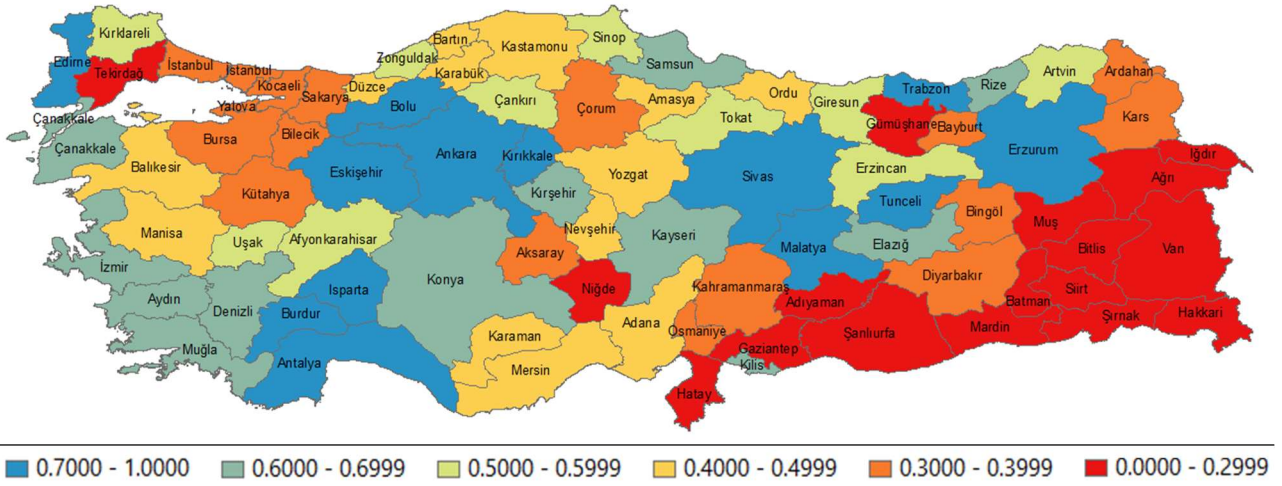
Hizmet Endeksi sonuçlarına göre ilk beşte yer alan iller Aydın, Kayseri, Denizli, Osmaniye ve Malatya iken son beşte yer alan iller Kars, Kastamonu, Tunceli, Hakkari ve Şırnak olmuştur. Hizmet Endeksi'nde Aydın 1 olmak üzere tam skora sahip iken son sıradaki Şırnak'ın endeks değeri 0 olmuştur. Bu sonuç her iki ilin Eşitlik (1) ve Eşitlik (2) ile verilen modellerin her ikisinde aynı değere sahip olduğunu göstermektedir. Hizmet Endeksi'nde 0,80'in üzerinde endeks değerine sahip 14 il (Aydın, Kayseri, Denizli, Osmaniye, Malatya, Gaziantep, Kilis, Kırşehir, Yalova, Antalya, Karabük, Hatay, Siirt, Aksaray), 0,70 ile 0,80 arasında 14 il (Uşak, Adana, Batman, Mersin, Samsun, Bartın, Afyonkarahisar, Isparta, Muğla, Niğde, Adıyaman, Trabzon, Bursa, Şanlıurfa) bulunmaktadır. Akdeniz Bölgesi illerinden en kötü endeks değerine sahip il 36. sırada bulunan Burdur olmuştur. Kütahya dışındaki Ege Bölgesi illeri ilk 45. sırada yer almıştır. 6. sırada olan Malatya ve 46. sırada bulunan Elazığ dışındaki Ortadoğu Bölgesi illerinin tamamı en iyi 65. sırada yer bulmuştur. Hizmet Endeksi 0,30'un altında olan 8 il (Ardahan, Gümüşhane, Artvin, Kars, Kastamonu, Tunceli, Hakkari, Şırnak) bulunmaktadır. Son 15 sıradaki illerin 5'i Ortadoğu Anadolu (Muş, Bingöl, Bitlis, Tunceli,

Tablo 2. İllerin alt endeksleri, sağlık endeksi ve sıralamaları

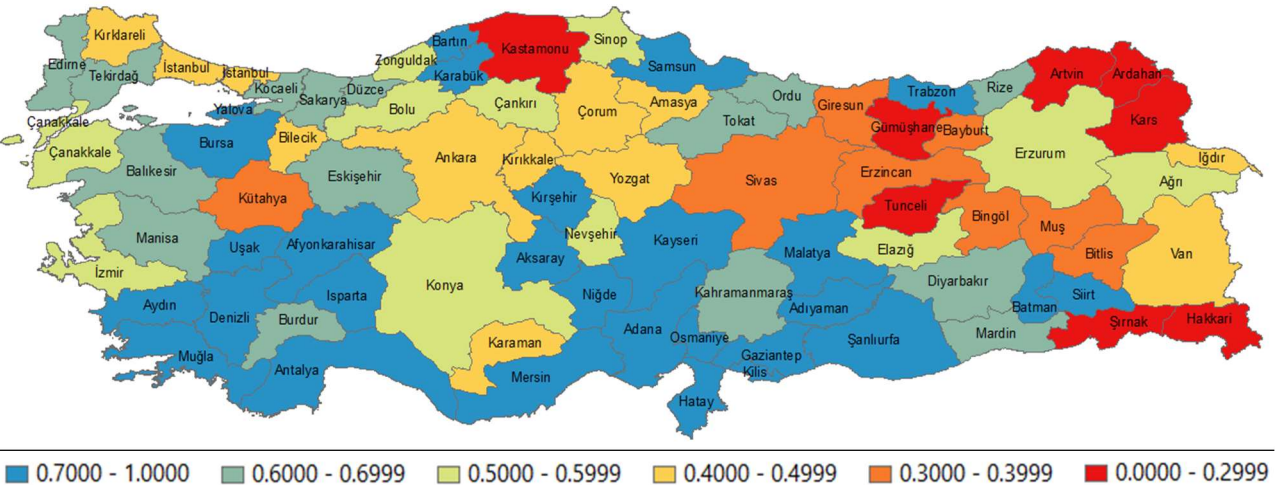
İller	Bölge	Altyapı		İnsan Kaynağı		Hizmet		Sağlık Göstergesi		Sağlık Endeksi	
		Skor	Sıra	Skor	Sıra	Skor	Sıra	Skor	Sıra	Skor	Sıra
Trabzon	Doğu Karadeniz	0,7332	17	0,9358	5	0,7065	26	0,5708	21	0,7366	1
Malatya	Ortadoğu Anadolu	0,7672	14	0,8116	6	0,9190	5	0,4021	52	0,7250	2
Burdur	Akdeniz	0,9178	1	0,7043	11	0,6344	36	0,6029	18	0,7149	3
Denizli	Ege	0,7782	11	0,6793	16	0,9548	3	0,4444	44	0,7142	4
Bolu	Doğu Marmara	0,6975	20	0,9884	2	0,5397	50	0,6294	15	0,7137	5
Isparta	Akdeniz	0,5486	36	0,9883	3	0,7164	22	0,4969	30	0,6875	6
Rize	Doğu Karadeniz	0,7519	15	0,6488	21	0,6871	31	0,6492	13	0,6842	7
Erzurum	Kuzeydoğu Anadolu	0,8884	3	0,7921	7	0,5243	53	0,4786	34	0,6709	8
Muğla	Ege	0,2859	68	0,6781	18	0,7142	23	1,0000	1	0,6695	9
Uşak	Ege	0,8278	8	0,5719	28	0,7884	15	0,4858	32	0,6685	10
Antalya	Akdeniz	0,2883	67	0,7163	10	0,8514	10	0,7873	8	0,6608	11
Tunceli	Ortadoğu Anadolu	0,8566	7	0,7014	13	0,1443	79	0,9190	2	0,6554	12
Kırıkkale	Orta Anadolu	0,8624	6	0,9926	1	0,4412	62	0,3106	66	0,6517	13
Aydın	Ege	0,4287	53	0,6758	19	1,0000	1	0,4839	33	0,6471	14
Edirne	Batı Marmara	0,4790	46	0,9503	4	0,6307	38	0,4756	36	0,6339	15
Eskişehir	Doğu Marmara	0,8150	9	0,7617	8	0,6128	41	0,3264	63	0,6290	16
Kırşehir	Orta Anadolu	0,6375	28	0,6029	25	0,8575	8	0,4103	49	0,6271	17
Mersin	Akdeniz	0,7731	13	0,4152	47	0,7641	18	0,5307	26	0,6208	18
Osmaniye	Akdeniz	0,6704	25	0,3851	52	0,9219	4	0,4737	37	0,6128	19
Elazığ	Ortadoğu Anadolu	0,7960	10	0,6468	22	0,5827	46	0,4196	48	0,6113	20
Kilis	Güneydoğu Anadolu	0,8740	5	0,6789	17	0,8722	7	0,0000	81	0,6063	21
Karabük	Batı Karadeniz	0,6423	27	0,4531	43	0,8311	11	0,4503	42	0,5942	22
Ankara	Batı Anadolu	0,2935	66	0,7590	9	0,4927	56	0,7938	7	0,5847	23
Adıyaman	Güneydoğu Anadolu	0,4996	43	0,2692	68	0,7089	25	0,8612	4	0,5847	24
Batman	Güneydoğu Anadolu	0,4235	54	0,2378	69	0,7666	17	0,8851	3	0,5782	25
Artvin	Doğu Karadeniz	0,8876	4	0,5220	34	0,2704	76	0,6312	14	0,5778	26
Kayseri	Orta Anadolu	0,3717	59	0,6274	24	0,9839	2	0,3277	62	0,5777	27
Karaman	Batı Anadolu	0,7755	12	0,4353	45	0,4292	64	0,6004	20	0,5601	28
Sivas	Orta Anadolu	0,7413	16	0,7031	12	0,3734	66	0,4090	50	0,5567	29
Diyarbakır	Güneydoğu Anadolu	0,4563	49	0,3207	64	0,6335	37	0,7681	9	0,5446	30
Erzincan	Kuzeydoğu Anadolu	0,6801	22	0,5366	31	0,3178	73	0,6264	17	0,5403	31
Kocaeli	Doğu Marmara	0,6169	31	0,3656	56	0,6661	32	0,4962	31	0,5362	32
Izmir	Ege	0,2302	75	0,6940	14	0,5867	45	0,6269	16	0,5345	33
Tokat	Batı Karadeniz	0,6770	24	0,5669	29	0,6021	43	0,2773	71	0,5308	34
Amasya	Batı Karadeniz	0,7098	18	0,4739	38	0,4822	58	0,4491	43	0,5287	35
Samsun	Batı Karadeniz	0,3569	61	0,6405	23	0,7547	19	0,3576	57	0,5274	36
Yozgat	Orta Anadolu	0,5672	34	0,4909	36	0,4353	63	0,6012	19	0,5237	37
Siirt	Güneydoğu Anadolu	0,6900	21	0,1650	75	0,8042	13	0,4325	46	0,5229	38
Bursa	Doğu Marmara	0,6132	32	0,3926	51	0,7015	27	0,3699	54	0,5193	39
Çorum	Batı Karadeniz	0,7016	19	0,3941	50	0,4943	55	0,4778	35	0,5169	40
Konya	Batı Anadolu	0,3486	62	0,6533	20	0,5351	52	0,5288	27	0,5165	41
Yalova	Doğu Marmara	0,3303	63	0,3316	63	0,8550	9	0,5352	25	0,5130	42
Niğde	Orta Anadolu	0,6795	23	0,2929	66	0,7111	24	0,3525	61	0,5090	43
Kahramanmaraş	Akdeniz	0,4842	44	0,3514	60	0,6998	29	0,4688	40	0,5010	44
Afyonkarahisar	Ege	0,6187	30	0,5024	35	0,7190	21	0,1616	78	0,5004	45
Gaziantep	Güneydoğu Anadolu	0,6304	29	0,2291	70	0,8843	6	0,2514	74	0,4988	46
Manisa	Ege	0,5346	38	0,4619	41	0,6028	42	0,3875	53	0,4967	47
Aksaray	Orta Anadolu	0,2695	71	0,3653	57	0,8000	14	0,5442	24	0,4948	48
Mardin	Güneydoğu Anadolu	0,3841	56	0,1445	76	0,6442	35	0,8019	6	0,4937	49
Ordu	Doğu Karadeniz	0,3213	65	0,4343	46	0,6998	30	0,4979	29	0,4883	50
Gümüşhane	Doğu Karadeniz	0,5217	41	0,2983	65	0,2887	75	0,8269	5	0,4839	51
İğdir	Kuzeydoğu Anadolu	0,5588	35	0,1865	72	0,4904	57	0,6957	11	0,4829	52
Sinop	Batı Karadeniz	0,5264	39	0,5333	32	0,5092	54	0,3567	58	0,4814	53
Zonguldak	Batı Karadeniz	0,4310	52	0,5741	26	0,5988	44	0,2901	70	0,4735	54
Bartın	Batı Karadeniz	0,4767	47	0,4018	48	0,7221	20	0,2930	69	0,4734	55
Adana	Akdeniz	0,2745	70	0,4806	37	0,7752	16	0,3533	59	0,4709	56
Balıkesir	Batı Marmara	0,5263	40	0,4619	42	0,6651	33	0,1843	77	0,4594	57
Giresun	Doğu Karadeniz	0,4360	51	0,5731	27	0,3424	70	0,4723	39	0,4560	58
Çanakkale	Batı Marmara	0,2673	72	0,6846	15	0,5487	48	0,3075	67	0,4520	59
Çankırı	Batı Karadeniz	0,5356	37	0,5377	30	0,5380	51	0,1937	76	0,4512	60
Bayburt	Kuzeydoğu Anadolu	0,3854	55	0,3645	58	0,3445	69	0,6997	10	0,4485	61
Nevşehir	Orta Anadolu	0,3670	60	0,4622	40	0,5469	49	0,4054	51	0,4454	62
Kırklareli	Batı Marmara	0,4569	48	0,5321	33	0,4428	61	0,3171	65	0,4373	63
Bitlis	Ortadoğu Anadolu	0,5092	42	0,2080	71	0,3250	72	0,6504	12	0,4232	64
Düzce	Doğu Marmara	0,2846	69	0,4729	39	0,6242	39	0,2939	68	0,4189	65
Sakarya	Doğu Marmara	0,2007	78	0,3474	61	0,6529	34	0,4725	38	0,4184	66
Ardahan	Kuzeydoğu Anadolu	0,9081	2	0,3971	49	0,2947	74	0,0696	80	0,4174	67
İstanbul	İstanbul	0,2629	73	0,3795	53	0,4494	60	0,5676	22	0,4148	68
Hatay	Akdeniz	0,2014	77	0,1770	73	0,8199	12	0,4589	41	0,4143	69
Tekirdağ	Batı Marmara	0,3746	57	0,2887	67	0,6137	40	0,3688	55	0,4115	70
Kütahya	Ege	0,5712	33	0,3604	59	0,3703	67	0,2658	73	0,3919	71
Bingöl	Ortadoğu Anadolu	0,4816	45	0,3378	62	0,3381	71	0,3602	56	0,3794	72
Kastamonu	Batı Karadeniz	0,6699	26	0,4438	44	0,2409	78	0,1615	79	0,3790	73
Bilecik	Doğu Marmara	0,3280	64	0,3758	54	0,4564	59	0,3533	60	0,3784	74
Şanlıurfa	Güneydoğu Anadolu	0,1984	80	0,1107	77	0,7000	28	0,5000	28	0,3773	75
Kars	Kuzeydoğu Anadolu	0,3725	58	0,3656	55	0,2481	77	0,4295	47	0,3539	76
Van	Ortadoğu Anadolu	0,4510	50	0,1757	74	0,4285	65	0,2715	72	0,3317	77
Muş	Ortadoğu Anadolu	0,2491	74	0,0805	78	0,3692	68	0,5444	23	0,3108	78
Ağrı	Kuzeydoğu Anadolu	0,2225	76	0,0432	80	0,5511	47	0,2083	75	0,2563	79
Hakkari	Ortadoğu Anadolu	0,0456	81	0,0544	79	0,1328	80	0,4435	45	0,1691	80
Şırnak	Güneydoğu Anadolu	0,2006	79	0,0000	81	0,0000	81	0,3236	64	0,1311	81



Şekil 1. Altyapı Endeksi'ne göre illerin Türkiye haritasında gösterimi



Şekil 2. İnsan Kaynağı (Personel) Endeksi'ne göre illerin Türkiye haritasında gösterimi



Şekil 3. Hizmet Endeksi'ne göre illerin Türkiye haritasında gösterimi

Hakkari), 4'ü Kuzeydoğu Anadolu (Bayburt, Erzincan, Ardahan, Kars), 3'ü Doğu Karadeniz (Giresun, Gümüşhane, Artvin), 1'er tanesi ise Ege (Kütahya), Batı Karadeniz (Kastamonu) ve Güneydoğu Anadolu (Şırnak)

Bölgesi'ndendir. Hizmet Endeksi'nde İzmir 45., Ankara 56. ve İstanbul 60. sıradadır. Hizmet Endeksi sonuçlarına göre renklendirilen illerin bulunduğu harita hazırlanmıştır (Şekil 3).

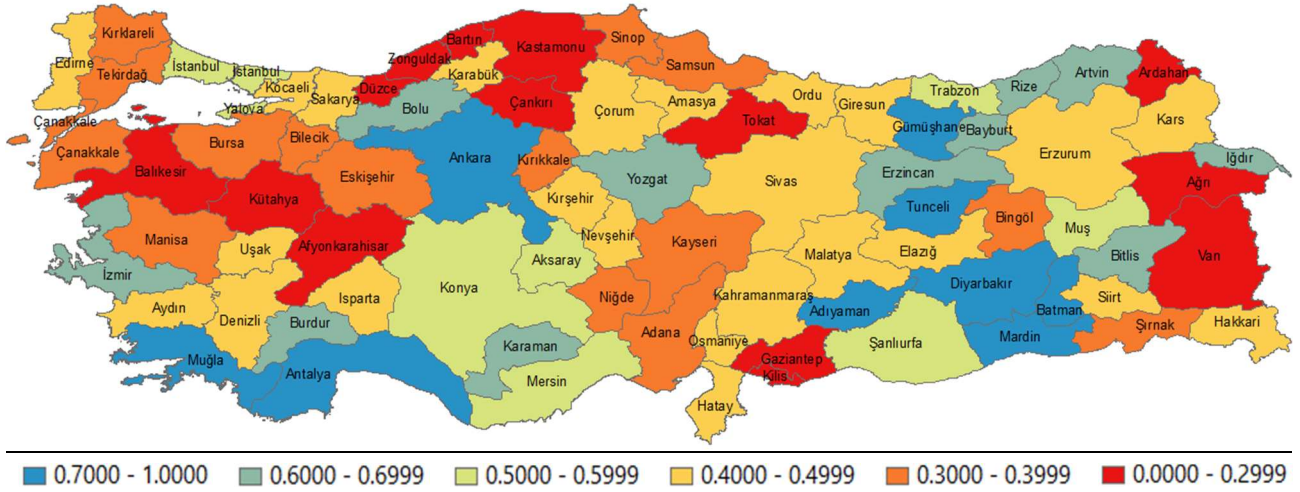
Sağlık Göstergesi (Gösterge) Endeksi ile illerin mevcut sağlık göstergeleri açısından göreceli olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu endeksteeki göstergeler, daha önceki yıllarda ilk üç alt endeksteeki faaliyetlerin bir sonucu olarak görülebilir. Gösterge Endeksi'nde ilk beş sırada yer alan iller Muğla, Tunceli, Batman, Adıyaman ve Gümüşhane iken son beş sırada yer alan iller Balıkesir, Afyonkarahisar, Kastamonu, Ardahan ve Kilis olmuştur. Gösterge Endeksi'nde Muğla 1 olmak üzere tam skora sahip iken son sıradaki Kilis'in endeks değeri 0 olmuştur. Gösterge Endeksi'nde 0,80'in üzerinde endeks değerine sahip 6 il (Muğla, Tunceli, Batman, Adıyaman, Gümüşhane, Mardin), 0,70 ile 0,80 arasında 3 il (Ankara, Antalya, Diyarbakır) bulunmaktadır. 0,70'in üzerinde endeks değerine sahip illerden 4 tanesi Güneydoğu Anadolu Bölgesi (Batman, Adıyaman, Mardin, Diyarbakır) ilidir. Batı Karadeniz Bölgesi illerinden en yüksek sırada olan Çorum (35. sırada) iken, Doğu Karadeniz illerinden en kötü sırada olan Giresun'dur (39. sırada). Batı Marmara illerinden Edirne 36. sıra ile bölge illeri arasında en yüksek sırada olmaktadır. Batı Anadolu illerinden en kötü sıraya sahip il 27. sıradaki Konya olmuştur. Gösterge Endeksi 0,30'un altında olan 14 il (Düzce, Bartın, Zonguldak, Tokat, Van, Kütahya, Gaziantep, Ağrı, Çankırı, Balıkesir, Afyonkarahisar, Kastamonu, Ardahan, Kilis) bulunmaktadır. Son 14 sıradaki illerin 5'i Batı Karadeniz Bölgesi (Bartın, Zonguldak, Tokat, Çankırı, Kastamonu) ilidir. Son 20 sırada hiç Akdeniz Bölgesi ili bulunmamaktadır. Gösterge Endeksi'nde Ankara 7., İzmir 16. ve İstanbul 22. sıradadır. İlk üç alt endekste olduğu gibi Sağlık Göstergesi Endeksi sonuçlarına göre illerin renklendirildiği Türkiye haritası verilmiştir (Şekil 4).

Altyapı, İnsan Kaynağı (Personel), Hizmet ve Gösterge alt endekslerinin aritmetik ortalaması alınarak oluşturulan Sağlık Endeksi ile iller için genel bir değerlendirme yapılması ve illerin sağlık göstergeleri açısından sıralanması amaçlanmıştır. Sağlık Endeksi'ne göre ilk on sıradaki iller sırasıyla Trabzon, Malatya, Burdur, Denizli, Bolu, Isparta, Rize, Erzurum, Muğla ve Uşak'tır. Sağlık Endeksi'ne göre son on sırada yer alan iller ise Kütahya, Bingöl, Kastamonu, Bilecik, Şanlıurfa, Kars, Van, Muş, Ağrı, Hakkari ve Şırnak olarak belirlenmiştir. Sağlık Endeks değeri 0,70'in üzerinde 5 il (Trabzon, Malatya, Burdur, Denizli, Bolu) bulunurken, 0,30'un altında 3 il (Ağrı, Hakkari, Şırnak) bulunmaktadır. İlk on sıradaki illerin 3 tanesi Ege (Denizli, Muğla, Uşak), 2'ser tanesi Akdeniz (Burdur, Isparta) ve Doğu Karadeniz (Trabzon, Rize), 1'er tanesi Ortadoğu Anadolu (Malatya), Doğu Marmara (Bolu) ve Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi (Erzurum) ilidir. Son on ilin bölgesel dağılımı incelendiğinde 4 tanesi Ortadoğu Anadolu (Bingöl, Van, Muş, Hakkari), 2'ser tanesi Kuzeydoğu Anadolu (Kars, Ağrı) ve Güneydoğu Anadolu (Şanlıurfa, Şırnak) ve 1'er tanesi Doğu Marmara (Bilecik) ve Batı Karadeniz (Kastamonu) Bölgesi'ndendir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden olan Kilis 21., Batı Karadeniz Bölgesi'nden olan Karabük 22. ve Batı Anadolu Bölgesi'nden olan Ankara 23. sıra ile kendi bölgelerinde en üst sırada yer alan iller olmuştur. Sağlık Endeksi'nde Ankara 23., İzmir 33. ve İstanbul 68. sıradadır. Gösterge Endeksi'nde 22. sıra ile en iyi derecesini yapan İstanbul, diğer endekslerde genel olarak geri sıralarda yer almıştır (diğer

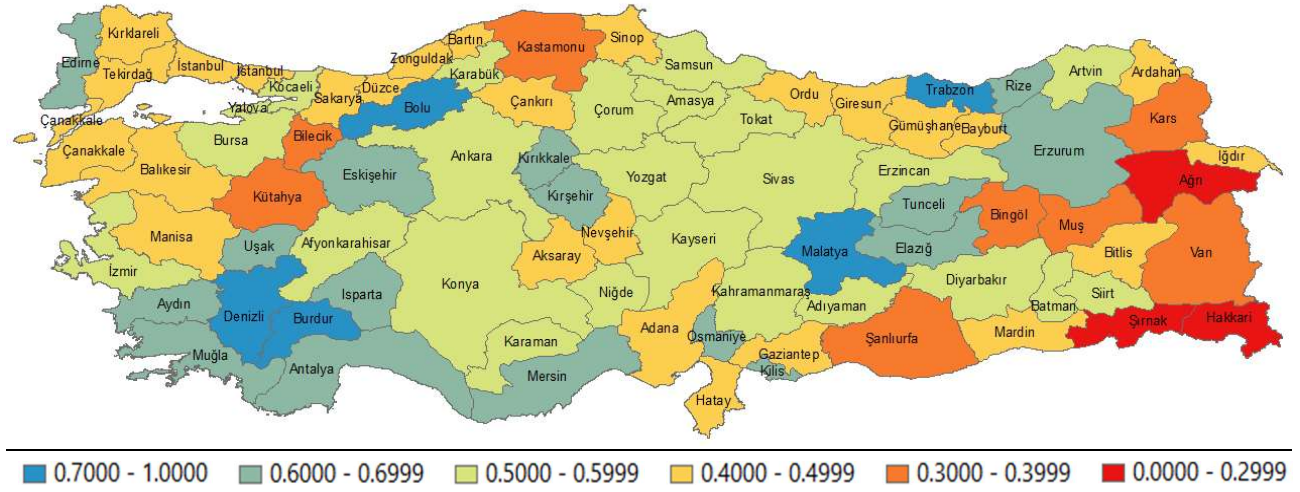
endekslerde en iyi derecesi 53 olmuştur). İzmir en kötü sırayı Altyapı Endeksi'nde almıştır. Ankara ise en kötü sıraları Altyapı ve Hizmet alt endekslerinde görmüştür. İllerin Sağlık Endeksi'ndeki sıraları ile alt endekslerdeki sıraları karşılaştırıldığında bazı iller için çarpıcı sonuçlar göze çarpmaktadır. Örneğin, Sağlık Endeksi'nde 4. sırada olan Denizli için Gösterge Endeksi sırası 44 ile oldukça gerilerdedir. Benzer şekilde, diğer üç endekste en kötü 17. sırada olan Kilis, Gösterge Endeksi'nde 81. sırada olması nedeniyle genel sıralamada 21. sıraya gerilemiştir. Benzer şekilde genel sıralamada 12. olan Tunceli'nin daha üst sıralarda yer almamasının nedeni 79. sırada bulunduğu Hizmet Endeksi skorudur. Sağlık Endeksi'ne göre 14. sırada olan Aydın ise buradaki yerini Hizmet Endeksi'ndeki ilk sırasına borçludur. Sağlık Endeksi'nde son sıralardaki illerin alt endekslerde de genel olarak son sıralarda bulunduğu görülmektedir. İstisna olarak Hizmet Endeksi'nde 23. sırada olan Muş görülebilir. İllerin sıralamalarda daha yukarılarda olması için zayıf görüldükleri endekslerde iyileştirmeler sağlanmalıdır. Elde edilen sonuçların daha rahat yorumlanabilmesi ve coğrafi olarak iller arasındaki farklılıkları ortaya koyabilmesi için Sağlık Endeksi değerine göre renklendirilerek illerin haritası hazırlanmıştır (Şekil 5).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 2016 yılı Sağlık İstatistikleri verilerinden yararlanılarak iller için sağlık göstergelerine dayalı olarak bir Sağlık Endeksi belirlenmiştir. Önce Altyapı, İnsan Kaynağı (Personel), Hizmet ve Gösterge olarak isimlendirilen alt endeksler hesaplanmış ve bu alt endekslerin aritmetik ortalaması alınarak Sağlık Endeksi geliştirilmiştir. Alt endekslerin belirlenmesi için Zhou ve ark. (39) tarafından önerilen bileşik endeks yaklaşımı kullanılmıştır. Kullanılan yaklaşım uzman görüşü gerektirmeyen, koşullara göre esneklik taşıyabilecek doğrusal programlama tabanlıdır. Yöntemle incelenen birimler göreceli olarak değerlendirilmektedir. Çalışmada oluşturulan Sağlık Endeksi'ne göre Trabzon, Malatya, Burdur, Denizli, Bolu ilk beş sırada iken son beş sırada bulunan iller Van, Muş, Ağrı, Hakkari ve Şırnak olmuştur. Sağlık Endeksi 0,40'ın altında olan on bir ilin sekiz tanesi, yedi coğrafi bölgeden ikisi olan Doğu veya Güneydoğu Anadolu Bölgesi illeridir (Bingöl, Şanlıurfa, Kars, Van, Muş, Ağrı, Hakkari, Şırnak). Kalan üç il ise Batı Karadeniz (Kastamonu), Marmara (Bilecik) ve Ege Bölgesi (Kütahya) ilidir. Ayrıca, her bir gösterge için oluşturulan endeks sıralamaları incelendiğinde Doğu ve Güneydoğu bölgesinde yer alan illerin birkaç istisna dışında son sıralarda bulunması dikkat çekmektedir. Bu sonuç ile Doğu Anadolu Bölgesi'nin il ve bölgesel anlamda sağlık hizmetlerinden etkin bir biçimde yararlanamadığı, bu nedenle de sağlık hizmetlerinde geri kaldığı söylenebilir. Bu durumun ortadan kaldırılabilmesi amacı ile gerekli tedbirler alınmalı ve düzenlemeler yapılmalıdır. Yine, İstanbul'un ülke nüfusunun beşte birini barındırdığı ve Ankara ve İzmir ile birlikte ülkenin farklı bölgelerinden gelenlere de hizmet sağladığı unutulmamalıdır. Benzer şekilde bazı büyükşehirlerin çevre illerden gelenlere de hizmet sağladığı bir gerçektir. Dolayısıyla, sağlık hizmetlerini eşit, herkesin ulaşabileceği bir hale getirirken bu illerin mevcut durumunu da göz ardı etmemek gerekir.



Şekil 4. Sağlık Göstergesi (Gösterge) Endeksi'ne göre illerin Türkiye haritasında gösterimi



Şekil 5. Sağlık Endeksi'ne göre illerin Türkiye haritasında gösterimi

Sağlık Endeksi ile alt endeksler arasındaki Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı hesaplanmıştır. Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı, Sağlık Endeksi ile Altyapı Endeksi arasında 0,594 ($p < 0,001$), İnsan Kaynağı (Personel) Endeksi arasında 0,702 ($p < 0,001$), Hizmet Endeksi arasında 0,458 ($p < 0,001$) ve Sağlık Göstergesi Endeksi arasında 0,392 ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur. Doğal olarak, tüm alt endekslerle istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olan Sağlık Endeksi'nin en yüksek ilişkili olduğu alt endeks İnsan Kaynağı (Personel) Endeksi'dir. O halde sağlık açısından illerin farklılaşmasında en etkili faktörün insan kaynağı olduğu söylenebilir.

Bu çalışmadan önce ya da aynı dönemde sağlık açısından illeri irdeleyen başka çalışmalarda yapılmıştır. Çalışma bulgularının benzer çalışmalarla birlikte irdelenmesi faydalı olacaktır. Kalkınma Bakanlığı tarafından hazırlanan Sosyo Ekonomik Gelişme Endeksi (SEGE)-2011 çalışması ile Türkiye'de bulunan illerin sosyo-ekonomik gelişmişlik sıralamaları mali göstergeler, sağlık göstergeleri, eğitim göstergeleri, istihdam göstergeleri, demografik göstergeler gibi farklı değişkenler yardımıyla belirlenmiştir. SEGE-2011'de sağlığa ilişkin beş değişken

kullanılmıştır. SEGE-2011'de yüz bin kişi başına düşen hastane yatağı sayısına göre Edirne, Bolu, Elazığ ve Isparta en yüksek değerlere sahiptir. Mardin, Şırnak ve Ağrı ise son üç sırada gelmektedir. Şanlıurfa ve Ağrı on bin kişiye düşen hekim sayısında son iki sıradadır. Yeşilkart sahibi nüfusun toplam il nüfusu içerisindeki payına göre Ağrı, Van, Bitlis ve Hakkâri illeri başta gelmektedir (40). Bu çalışmada ise Bolu ve Isparta illeri Sağlık Endeksi'nde ilk sıralarda yer almaktadır ve SEGE-2011 bulguları ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Şantaş ve Şantaş (36) tarafından yapılan çalışmada iller açısından yapılan incelemeler iki kategoride incelenmiş ve illere ilişkin sıralamalar Faktör Analizi ile elde edilmiştir. 2016 yılı verileriyle yapılan çalışma ile bu çalışma arasında kullanılan boyutlar ve yöntem açısından farklılık bulunmaktadır. Şantaş ve Şantaş (36) ile bu çalışmada illerin sıralamaları arasındaki fark ± 5 olan iller Aksaray, Burdur, Hatay, Isparta, Karabük, Karaman, Kırıkkale, Ordu, Sakarya, Siirt, Sivas, Şanlıurfa, Tekirdağ, Tokat, Van ve Zonguldak'tır. Her iki çalışmada ilk on il arasında sadece Burdur bulunurken, son on sırada ortak olanlar ise Van ve Şanlıurfa olarak gerçekleşmiştir.

Eğitim gibi sağlık hizmetlerinin iyileşmesi yaşam kalitesini artıracak, insanların bölgelerinde bulunma arzularını artıracak ve başta göç olmak üzere pek çok olası altyapı problemini önleyecektir. Eşitsizliklerin ortadan kaldırılması için benzer endekslerin her yıl tekrarlanarak gelişmelerin, gerilemelerin, ilerlemelerin, uygulanan politikaların sonuçlarının irdelenmesi doğru olacaktır. 2017 yılı toplam sağlık harcamasının 140 647 Milyon TL ve toplam sağlık harcamasının gayri safi yurtiçi hasılaya oranının %4,5 olduğu düşünüldüğünde konunun önemi çok daha iyi anlaşılacaktır.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
- Çelebi KA, Cura S. Etkinlik göstergeleri açısından sağlık sistemleri: karşılaştırmalı bir analiz. Maliye Dergisi. 2013;(164):47-67.
- Songur C. Sağlık göstergelerine göre Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü Ülkelerinin kümeleme analizi. Sosyal Güvenlik Dergisi. 2016;6(1):197-224.
- Tekingündüz S, Kurtuldu A, Işık Erer T. Sağlık hizmetlerinde eşitsizlik ve etik. Aksaray Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2016;8(4):32-43.
- Çavmak Ş, Çavmak D. Türkiye’de sağlık hizmetlerinin tarihsel gelişimi ve sağlıkta dönüşüm programı. Sağlık Yönetimi Dergisi. 2017;1(1):48-57.
- Kasapoğlu A. Türkiye’de sağlık hizmetlerinin dönüşümü. Sosyoloji Araştırmaları Dergisi. 2016;19(2):131-74.
- Sağlık Bakanlığı. Stratejik Plan 2010-2014. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2010.
- Korkusuz MR, Burtan Doğan B. Sağlık hakkının sosyal güvenlik sistemindeki yeri ve önemi ile gelişim sürecindeki eğilimler. Dicle Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2011;1(1):65-83.
- Türkiye İstatistik Kurumu [Internet]. Hayat Tabloları, 2018. [Erişim tarihi: 23/03/2019]. Erişim adresi: http://www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=2294.
- Türkiye İstatistik Kurumu [Internet]. Ölüm İstatistikleri, 2018. [Erişim tarihi: 23/03/2019]. Erişim adresi: http://www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=1453.
- Türkiye İstatistik Kurumu [Internet]. Ölüm İstatistikleri, 2018. [Erişim tarihi: 23/03/2019]. Erişim adresi: http://www.tuik.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=1454.
- Şengül Ü, Eslemian S, Eren M. Türkiye’de istatistikî bölge birimleri sınıflamasına göre düzey 2 bölgelerinin ekonomik etkinliklerinin VZA yöntemi ile belirlenmesi ve tobit model uygulaması. Yönetim Bilimleri Dergisi. 2013;11(21):75-99.
- Retzlaff-Roberts D, Chang CF, Rubin RM. Technical efficiency in the use of health care resources: a comparison of OECD countries. Health Policy. 2004;69(1):55-72.
- Sığırlı D, Ediz B, Cangür Ş, Ercan İ, Kan İ. Türkiye ve Avrupa Birliği’ne üye ülkelerin sağlık düzeyi ölçütlerinin çok boyutlu ölçkleme analizi ile incelenmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2006;13(2):81-5.
- Zhang N, Hu A, Zheng J. Using data envelopment analysis approach to estimate the health production efficiencies in China. Frontiers of Economics in China. 2007;2(1):1-23.
- Ng YC. The productive efficiency of the health care sector of China. Rev Reg Stud. 2008;38(3):381-93.
- Ersöz F. OECD’ye üye ülkelerin seçilmiş sağlık göstergelerinin kümeleme ve ayırma analizi ile karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2008;29(6):1650-9.
- Barata AN, Tokuda Y, Martins HMG. Comparing healthcare systems: considering Japan and Portugal. Rev Port Sau Pub. 2012;30(2):180-92.
- Kocaman M, Mutlu ME, Bayraktar D, Araz ÖM. OECD ülkelerinin sağlık sistemlerinin etkinlik analizi. Endüstri Mühendisliği Dergisi. 2012;23(4):14-31.
- Alptekin N. Comparison of Turkey and European Union Countries’ health indicators by using fuzzy clustering analysis. International Journal of Business and Social Research. 2014;4(10):68-74.
- Alptekin N, Yeşilaydın G. OECD ülkelerinin sağlık göstergelerine göre bulanık kümeleme analizi ile sınıflandırılması. İşletme Araştırmaları Dergisi. 2015;7(4):137-55.
- Elola FJ, Daponte A. Health indicators and the organisation of healthcare systems in Western Europe. Am J Public Health. 1995;85(10):1397-401.
- Medeiros J, Schwierz C. Efficiency estimates of health care systems. Brussels: Directorate General Economic and Financial Affairs, European Commission; 2015.
- Boz C, Sur H, Söyük S. The similarities and differences analysis of OECD countries in terms of health system indicators. ACU Sağlık Bil Derg. 2016;76(3):154-64.
- Yeşilyurt Ö, Salamov F. Türk devletleri sağlık sistemlerinde etkinliğin ve etkinliğe etki eden faktörlerin süper etkinlik ve Tobit modelleriyle değerlendirilmesi. Balkan ve Yakın Doğu Sosyal Bilimler Dergisi. 2017;3(2):128-38.
- Keskin Hİ. Türkiye’de sağlıkta dönüşüm programı ve kamu hastanelerinin etkinliği. Akdeniz İİBF Dergisi. 2018;18(38):124-50.
- Campos-Lucena MS, Sanz-Diaz MT, Morente FV, Ovando RY. The efficiency of health services in Spain based on data envelopment analysis (DEA). The singularity of health efficiency. Int J Collab Res Intern Med Public Health. 2018;1(1):776-91.
- Karabulut K, Emsen ÖS. Doğu Anadolu Bölgesinde sağlık sektörü ve bir model önerisi. C.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi. 2003;4(1):19-30.
- Temür Y, Bakırcı F. Türkiye’de sağlık kurumlarının performans analizi: Bir VZA Uygulaması. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2008;10(3):262-81.
- Bilen M, Öncel A. Sağlık hizmetleri ve kurumsal etkinlik analizi: Sosyal güvenlik reformu ekseninde bir değerlendirme. Sosyal Siyaset Konferansları. 2006;2006(51):101-43.
- Çelik Ş. Kümeleme analizi ile sağlık göstergelerine göre Türkiye’deki illerin sınıflandırılması. Doğu Üniversitesi Dergisi. 2013;14(2):175-94.
- Çınaroğlu S, Avcı K. İstatistikî bölge birimlerinin seçilen sağlık göstergeleri bakımından kümelmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2014;17(2):89-97.
- Çağlar A, Gülel FE. Sağlık hizmetlerinden memnuniyet: Etkinlik ve mekânsal etkileşim analizi.

- Journal of Life Economics. 2015;2(2):29-58.
34. Yılmaz A, Beylik U, Öner N, Akca N. Türkiye'de sağlık hizmeti faaliyetlerinin performansı üzerine bir değerlendirme: Şehirlerarası karşılaştırma. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2015;18(2):205-18.
35. Tekin B. Temel sağlık göstergeleri açısından Türkiye'deki illerin gruplandırılması: Bir kümeleme analizi uygulaması. Çankırı Karatekin Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2015;5(2):389-416.
36. Şantaş F, Şantaş G. Türkiye'nin, bölgelerin ve illerin sağlık değişkenleri açısından mevcut durumu ve sıralanması. Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2018;11(3):2419-32.
37. Berk E, Çerçioğlu H. Türkiye'deki sağlık hizmetleri sektörünün şehirlerin panel verilerine dayalı olarak etkinlik ve verimliliklerinin ölçümü. Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University. 2018;18(2):1-18.
38. Tunca H. Türkiye'de illerin sağlık etkinliğinin belirlenmesi: Bootstrap veri zarflama analizi. Şahin ÖU, Köseoğlu N, editörler. Teoride ve uygulamada sağlık ekonomisi ve politikaları: Güncel sorunlar ve araştırmalar. 1. baskı. Çanakkale: Rating Academy Yayınları; 2018. s.239-76.
39. Zhou P, Ang HW, Poh KL. A mathematical programming approach to constructing composite indicators. Ecol Econ. 2007;62(2):291-7.
40. Kalkınma Bakanlığı. İllerin ve bölgelerin sosyo-ekonomik gelişmişlik sıralaması araştırması SEGE-2011. Ankara: Bölgesel Gelişme ve Yapısal Uyum Genel Müdürlüğü; 2013.

Hiperkarbik Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlığı ve Başarısızlığın Uzun Dönem Takip Sonuçları

Noninvasive Mechanical Ventilation Failure and Long-Term Follow-up Results of Failure in Hypercarbic Respiratory Failure

Eylem ACARTÜRK TUNÇAY

0000-0002-5046-1943

Sinem GÜNGÖR

0000-0002-1163-125X

Birsen OCAKLI

0000-0001-6145-8638

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İstanbul

Sorumlu Yazar
Corresponding Author
Birsen OCAKLI
birsencakli@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.12.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 22.04.2019
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online : 25.04.2019

ÖZ

Amaç: Akut solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) kullanımı önemli bir seçenek haline gelmiştir. Bu çalışmanın amacı hiperkarbik solunum yetmezliği (HSY)'nde NIMV başarısızlık sebepleri ve takip sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Geriye dönük gözlemsel kohort çalışma üçüncü basamak göğüs hastalıkları hastanesinin yoğun bakım ünitesinde yapıldı. HSY ile NIMV başarısızlığı olan Ocak-Aralık 2016 arasındaki tüm hastalar çalışmaya alındı. Erken ve geç NIMV başarısızlığı olan gruplarda demografik özellikler, yoğun bakım verileri ve mortalite incelendi. Verilerin analizinde uygun istatistiksel test ve analizler kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 218 hastanın büyük çoğunluğu (n=158, %72,5) kronik obstrüktif akciğer hastalığı idi. Olguların %56'sında erken dönem NIMV başarısızlığı görülmekteydi. En sık görülen başarısızlık nedenleri asidozun devam etmesi veya derinleşmesi ve parsiyel karbondioksit basıncında artış olmasıydı. Mortalite, yoğun bakımda %20, taburculuk sonrası 28 günde ise %9 olarak saptandı. NIMV başarısızlığını asidozun devam etmesinin 4,1 kat (%95 güven aralığı (GA) 1,711-9,882; p=0,002), hava yolunu koruyamamanın 10,4 kat (%95 GA 1,224-89,264; p=0,032), bilinç bulanıklığının ise 2,3 kat (%95 GA 1,023-5,295; p=0,044) artırdığı bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada olguların yarısında erken NIMV başarısızlığı görülmüş olup en sık başarısızlık sebeplerinin ise asidozun devam etmesi ve parsiyel karbondioksit basıncında artma olduğu bulundu. Yoğun bakım ve 28 günlük mortaliteler değerlendirildiğinde, NIMV başarısızlığı olan hastaların yoğun bakımdan taburcu olduktan sonra da yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Noninvaziv ventilasyon; solunum yetmezliği; yoğun bakım; tedavi başarısızlığı.

ABSTRACT

Aim: Use of noninvasive mechanical ventilation (NIMV) in acute respiratory failure has been an important option. The aim of this study is to evaluate causes of NIMV failure and follow-up results in hypercarbic respiratory failure (HRF).

Material and Methods: Retrospective observational cohort study was performed in intensive care unit of tertiary chest disease hospital. All patients with NIMV failure due to HRF between January-December 2016 were included in the study. Demographic characteristics, intensive care data and mortality were evaluated in early and late NIMV failure groups. Appropriate statistical tests and analyzes were used for analysis of data.

Results: The majority of 218 patients (n=158, 72.5%) included in the study was chronic obstructive pulmonary disease. Early NIMV failure was seen 56% of cases. The most common causes of failure were progression or worsening of acidosis and increase in partial carbon dioxide pressure. Mortality was detected as 20% in intensive care unit and 9% after discharge in 28-days. Factors increased NIMV failure was found as progression of acidosis by 4.1 fold (95% confidence interval (CI) 1.711-9.882, p=0.002), inability to protect airway by 10.4 fold (95% CI 1.224-89.264, p=0.032) and blurred consciousness by 2.3 fold (95% CI 1.023-5.295, p=0.044).

Conclusion: Early NIMV failure was observed in half of cases and most common causes of failure were found as progression of acidosis and increase in partial carbon dioxide pressure. When intensive care and 28-day mortality are evaluated, it is thought that patients with NIMV failure should be followed-up closely after discharge from intensive care.

Keywords: Noninvasive ventilation; respiratory failure; intensive care; treatment failure.

GİRİŞ

Akut solunum yetmezliğinde seçilmiş hasta gruplarında noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) kullanımı günümüzde giderek artmaktadır (1). NIMV ile entübasyon oranının azaldığı, yoğun bakım yatış süresinin kısaldığı ve mortalitenin azaldığı bildirilmektedir. Aynı zamanda NIMV yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışında, acil serviste ve serviste de uygulanabilmekte olup, uygulama esnasında sedasyona gerek duyulmamaktadır. Hasta konforu açısından avantajlıdır. Bilinci açık olan, havayolunu koruyan, klinik açıdan stabil olan ve maske uygulanması için kontrendikasyon olmayan hastalar NIMV için uygundur (2).

Uygun hasta ve klinik endikasyonla başlandığında NIMV çoğunlukla solunum yetmezliği tedavisinde başarılı bir yöntemdir. NIMV başarısının en önemli göstergeleri solunum sayısı ve PaCO₂ değerinde düşme, pH ve oksijenasyonda düzelmedir (3). Altta yatan nedene göre değişimle beraber NIMV başarısızlığı %5-60 olarak bildirilmiştir (1,4-6). NIMV başarısızlığı endotrakeal entübasyon veya ölüm olarak tanımlanmaktadır (7). NIMV başarı ve başarısızlığı ile ilgili çok çeşitli çalışmalar mevcut olup bu çalışmalarda NIMV endikasyonları, komplikasyonları, başarı ve başarısızlığını etkileyen faktörler incelenmiştir (4-8). Yapılan çalışmalarda dakikalar ile bir saat içinde ortaya çıkan başarısızlıklar *hızlı başarısızlık*, 1-48 saat içerisinde ortaya çıkan başarısızlıklar *erken başarısızlık*, 48 saatten sonra ortaya çıkan başarısızlıklar ise *geç başarısızlık* olarak tanımlanmıştır (8,9).

Bu çalışmada, hiperkarbik solunum yetmezliği (HSY)'nde NIMV başarısızlığı ve başarısızlığın uzun dönem takip sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Geriye dönük gözlemsel kohort tipindeki bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı. HSY nedeniyle YBÜ'ye başvuran, NIMV başarısızlığı (ölüm ya da entübasyon) olan Ocak 2016 ile Aralık 2016 arasındaki tüm hastalar çalışmaya alındı. Helsinki deklarasyonu ile uyumlu olarak, çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 05.10.2018 tarih ve 050 sayılı karar ile onay alındı. Çalışma geriye dönük olduğu için hastalardan aydınlatılmış onam alınamadı ancak hasta kimlik bilgileri gizlendi.

Hastaların demografik özellikleri yanında, ek hastalıkları, HSY nedenleri, arter kan gazı (AKG), APACHE II, Glaskow koma skalası (GKS), YBÜ yatış günü, uzun ve kısa dönem mortalitesi ve NIMV başarısızlık nedenleri kaydedildi.

Hastalar

HSY nedeniyle YBÜ'ye başvuran hastalar içerisinde NIMV uygulanması için uygun olanlar çalışmaya alındı. HSY ile yoğun bakıma başvuran olguların hepsine NIMV'ye ek olarak standart medikal tedavi (oksijen desteği, gerekli durumlarda sistemik kortikosteroid, inhale bronkodilatör ilaçlar, antibiyotik ve diüretik) uygulandı. Solunum fizyoterapisti tarafından olgulara, solunum fizyoterapi desteği verildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaşından büyük hastalar
- HSY olan hastalar
- Bilinci açık (GKS: 15) hastalar
- Yeterli öksürük refleksi ve yutma fonksiyonu olan hastalar
- Hemodinamik olarak stabil hastalar
- Maske-yüz uyumu olan hastalar

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Pnömotoraks
- Sekresyonlarını atamayan ve havayolunu koruyamayan olgular
- NIMV uygulaması esnasında koopere olamayan olgular
- Yüz deformitesi olan olgular
- Tedavisi devam etmekte iken kendi isteği ile taburcu olan olgular

Tanımlar

Solunum Yetmezliği

- pH <7,35, PaCO₂ >45 mmHg, PaO₂ <55 mmHg veya PaO₂/FiO₂ ≤200 olması
- Klinik olarak solunum sayısının 25/dk'nın üzerinde olması,
- Paradoksal solunum, yardımcı solunum kas kullanımı olarak tanımlandı (10).

NIMV endikasyonları

- Yardımcı solunum kaslarının kullanılmasını gerektiren ve paradoksal karın hareketlerine yol açan orta ve ağır dispne,
- Takipne (>25/dakika),
- AKG'de pH <7,35, pCO₂ >45 mmHg veya PaO₂/FiO₂ <200 mmHg

Bu parametrelerden en az ikisinin olması yeterlidir (11).

NIMV Uygulaması

Olgulara yoğun bakım ventilatörü ile NIMV uygulandı. Olguların toleransına ve yüz uygunluğuna göre oronasal veya tam yüz maskesi tercih edildi. Olguların yemek yeme ve su içmesi, balgam çıkarması için NIMV'ye ara verildi. Klinik ve AKG değerleri düzeldikçe NIMV süresi kısaltıldı. Pozitif inspiratuar havayolu basıncı (IPAP), hasta tolere edebildiği müddetçe 7-10 ml/kg tidal volüm oluşturacak şekilde ayarlandı. Ekspiryum sonu pozitif basınç ise başlangıç değeri 5 cm H₂O olacak şekilde ayarlandı ve FiO₂ ihtiyacı <0,50 olana kadar 1 cm H₂O artırıldı. NIMV uygulanırken nemlendirici kullanılmadı.

Oksijen Tedavisi

Hastalara oksijen saturasyonu >%88-90 olacak şekilde oksijen tedavisi verildi.

NIMV başarısızlığı

NIMV başarısızlığı ise NIMV veya esnasında olgunun eksitus olması veya olguda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının olması olarak tanımlandı (7).

Entübasyon İhtiyacı

- NIMV altında PaCO₂ basıncının artması (≥6 mmHg) ve pH'nın düşmesi (pH ≤0,04)
- Havayolunu koruyamaya (koma, epileptik nöbet) ve yoğun sekresyon artışına bağlı NIMV uygulanamaması
- Hemodinamik instabilite (uyanıklığın azalması ve nabız dakika sayısı <50 atım/dk olması sistolik kan basıncının <70 mmHg olması)
- Maskeyi tolere edemeyecek seviyede ajitasyon (12).

NIMV uygulamasından sonra 48 saat içinde NIMV başarısızlığı gelişirse erken NIMV başarısızlığı olarak, eğer 48 saatten sonra gelişirse geç NIMV başarısızlığı olarak tanımlandı (8,9).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Hastaların demografik ve klinik verilerini değerlendirmek için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak normal dağılım kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde Student's t-testi kullanılarak değerler ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerde Mann Whitney-U kullanıldı, değerler ortanca ve çeyreklikler (1. ve 3. çeyrek değerleri) ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact testleri ile değerlendirildi. Geç dönemde NIMV başarısızlığı risk analizi için çoklu lojistik regresyon analizi uygulandı. Çoklu lojistik regresyon analizinde, bağımlı değişken geç dönemde görülen NIMV başarısızlığı idi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı olanlar ile literatürdeki çalışmalardan geç dönemde başarısızlığa neden olabileceği bilinen nedenler modele bağımsız değişken olarak dahil edildi. Modelin uygunluğu için Hosmer & Lemeshow testi ve Nagelkerke R² değeri kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığı (GA)'nda değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak dikkate alındı.

BULGULAR

Çalışmaya YBÜ'de NIMV uygulanan 218 olgu alındı. Olguların %57,8'i erkek olup yaş ortalaması 70,5±11,4 idi. Yetmiş iki olgu aktif sigara içicisi idi. Ek hastalıklar değerlendirildiğinde 186 olguda en az bir ek hastalık varlığı söz konusu olup en sık hipertansiyon (%49,5), daha sonra sırasıyla konjestif kalp yetmezliği (%29,8) ve diyabetes mellitus (%28,4) görülmekteydi. Olguların tüm demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri (n=218)

Demografik Özellikler	n (%)
Yaş (yıl), ortalama±SS	70,5±11,4
Beden Kitle indeksi (kg/m ²), ortanca (Ç1-Ç3)	23 (20-28)
Cinsiyet	
Erkek	126 (57,8)
Kadın	92 (42,2)
Aktif sigara içici	72 (33,0)
Biyomas	17 (7,8)
Ek hastalık varlığı*	186 (85,3)
Konjestif kalp yetmezliği	65 (29,8)
Diyabetes mellitus	62 (28,4)
Hipertansiyon	108 (49,5)
Koroner arter hastalığı	37 (17,0)
Atriyal fibrilasyon	37 (17,0)
Kronik böbrek yetmezliği	20 (9,2)
Malignite	25 (11,5)
Uzun süreli oksijen tedavisi	138 (63,3)
Evde non-invaziv mekanik ventilasyon	66 (30,3)

*: Birden fazla ek hastalığı bulunan olgu mevcuttur, SS: Standart sapma, (Ç1-Ç3): 1. ve 3. çeyrek değerleri

Olguların yoğun bakım yatış anındaki verileri değerlendirildiğinde, yoğun bakım ağırlığını gösteren skor olan APACHE II ortancası 26 bulundu. Yoğun bakımda hiperkarbik solunum yetmezliği nedeniyle NIMV uygulanan olguların büyük çoğunluğunu kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA, n=158, %72,5) oluşturmakta olup, onu sıklık sırasına göre obezite hipoventilasyon sendromu (OHS, n=18, %8,3), bronşektazi (n=13, %6), pnömoni (n=9, %4,1), malignite (n=8, %3,7), interstisyel akciğer hastalığı (IAH, n=7, %3,2) ve kifoskolyoz (n=5, %2,3) izlemekteydi. Olguların YBÜ yatış süresi ortalaması 13,9±0,7 idi ve yoğun bakımda yatarken mortalite %20 olarak saptandı. Taburculuk sonrası 28 günlük mortalite ise %9 idi. Olguların YBÜ verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

NIMV başarısızlık nedenleri incelendiğinde en sık başarısızlık sebebinin AKG'de asidozun devam etmesi ve parsiyel karbondioksit basıncında artma olduğu bulundu. NIMV başarısızlık nedenleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2. Olguların yoğun bakım verileri (n=218)

APACHE II, ortanca (Ç1-Ç3)	26 (22-29)
Charlson indeksi, ortanca (Ç1-Ç3)	5 (4-6)
Glaskow koma skalası, ortalama±SS	14,3±0,1
Tanımlar, n (%)	
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	158 (%72,5)
Obezite hipoventilasyon sendromu	18 (%8,3)
Bronşektazi	13 (%6,0)
Pnömoni	9 (%4,1)
Malignite	8 (%3,7)
İnterstisyel akciğer hastalığı	7 (%3,2)
Kifoskolyoz	5 (%2,3)
Yatış arteriyel kan gazı değerleri	
pH, ortanca (Ç1-Ç3)	7,28 (7,23-7,32)
PaCO ₂ (mmHg), ortanca (Ç1-Ç3)	71 (61-82)
PaO ₂ /FiO ₂ , ortanca (Ç1-Ç3)	202 (163-272)
Erken başarısızlık, n (%)	124 (%56,8)
Geç başarısızlık, n (%)	94 (%43,1)
Yoğun bakım yatış süresi (gün), ortalama±SS	13,9±0,7
Yoğun bakımda mortalite, n (%)	44 (%20,2)
Taburculuk sonrası 28 günde mortalite, n (%)	19 (%8,7)

APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation, PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, PaO₂/FiO₂: Parsiyel oksijen basıncı/fraksiyone oksijen, SS: Standart sapma, (Ç1-Ç3): 1. ve 3. çeyrek değerleri

Tablo 3. NIMV başarısızlık nedenleri*

Nedenler	n (%)
Arter kan gazında asidoz devam etmesi	127 (58,3)
Asidozun derinleşmesi	111 (50,9)
PaCO ₂ artışı	99 (45,4)
Solunum arresti	88 (40,4)
Maske intoleransı	49 (22,5)
Hemodinamik instabilite	41 (18,8)
Bilinç bulanıklığı	38 (17,4)
Ajitasyon/deliryum	21 (9,6)
Hava yolunu koruyamama	10 (4,6)

*: Birden fazla neden olan olgu mevcuttur, NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

Erken ve geç dönemde NIMV başarısızlığı olan grupların demografik özellikleri ve yoğun bakım verilerinin karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir. APACHE II skoru, erken dönemde NIMV başarısızlığı olan grupta 28 (24-31) geç dönemde NIMV başarısızlığı olan gruptan 23 (21-27) daha yüksekti ($p<0,001$). Erken ve geç dönemde NIMV başarısızlığı olan gruplarda SOFA skorları (sırasıyla, 10 (7-12) ve 10 (10-11)) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,476$). Erken dönemde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) görülme oranı ($n=7$, %5,6) geç döneme göre daha fazlaydı ($p=0,020$). Erken dönemde NIMV

başarısızlığı olan grupta pH değeri ($7,27\pm0,05$) geç döneme göre ($7,31\pm0,07$) daha düşüktü ($p<0,001$). Yoğun bakım yatış süresi geç dönemde NIMV başarısızlığı olan grupta (13 (9-21) gün), erken döneme göre (10 (6-15) gün) daha uzun idi ($p=0,001$). Erken ve geç dönemde NIMV başarısızlığı olan gruplarda yoğun bakım mortalitesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,170$).

Erken ve geç dönemde NIMV başarısızlığı olan gruplar tanı ve ek hastalıklara göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Erken ve geç dönemde NIMV başarısızlığı olan grupların demografik özellikleri, yoğun bakım verileri, tanı ve ek hastalıklarının karşılaştırılması

	Erken NIMV Başarısızlığı (n=124)	Geç NIMV Başarısızlığı (n=94)	P
Yaş (yıl), ortalama±SS	71,8±11,6	70,2±11,2	0,690
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	72 (58,1)	54 (57,4)	0,927
Kadın	52 (41,9)	40 (42,6)	
Beden kitle indeksi (kg/m ²), ortalama±SS	27,1±7,8	25,0±7,1	0,038
Sigara Kullanımı, n (%)			
Aktif sigara içici	40 (32,2)	32 (34,0)	0,894
Bırakmış	42 (33,9)	29 (30,9)	
Sigara içmeyen	42 (33,9)	33 (35,1)	
Biyomas maruziyeti, n (%)	5 (4,0)	12 (12,8)	0,017
Glaskow koma skalası, ortalama±SS	14,2±1,6	14,2±1,9	0,284
APACHE II, ortanca (Ç1-Ç3)	28 (24-31)	23 (21-27)	<0,001
pH, ortalama±SS	7,27±0,05	7,31±0,07	<0,001
PaCO ₂ (mmHg), ortalama±SS	73,1±16,7	72,0±14,7	0,616
PaO ₂ /FiO ₂ , ortanca (Ç1-Ç3)	169 (126-230)	177 (139-258)	0,156
SOFA, ortanca (Ç1-Ç3)	10 (7-12)	10 (10-11)	0,476
ARDS, n (%)	7 (5,6)	0 (0,0)	0,020
Sepsis, n (%)	89 (71,8)	74 (78,7)	0,242
Yoğun bakım yatış süresi (gün), ortanca (Ç1-Ç3)	10 (6-15)	13 (9-21)	0,001
Yoğun bakım mortalitesi, n(%)	21 (16,9)	23 (24,5)	0,170
Ek hastalık varlığı, n (%)	106 (85,5)	80 (85,1)	0,938
Ek hastalıklar*, n (%)			
Konjestif kalp yetmezliği	37 (29,8)	28 (29,8)	0,993
Diabetes mellitus	38 (30,6)	24 (25,5)	0,407
Hipertansiyon	63 (50,8)	45 (47,9)	0,668
Koroner arter hastalığı	20 (16,1)	17 (18,1)	0,703
Atrial fibrilasyon	21 (16,9)	16 (17,0)	0,987
Alzheimer	3 (2,4)	5 (5,3)	0,295
Serebrovasküler olay	4 (3,2)	5 (5,3)	0,504
Parkinson	1 (0,8)	4 (4,3)	0,168
Kronik böbrek hastalığı	11 (8,9)	9 (9,6)	0,859
Malignite	11 (8,9)	14 (14,9)	0,167
Benign prostat hiperplazisi	10 (8,1)	7 (7,4)	0,866
Yatış tanıları*, n (%)			
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	88 (71,0)	70 (74,5)	0,567
Kifoskolyoz	5 (4,0)	0 (0,0)	0,071
Obezite hipovekilasyon sendromu	19 (15,3)	12 (12,8)	0,592
Bronşiektazi	6 (4,8)	7 (7,4)	0,421
İntersitisyel akciğer hastalığı	5 (4,0)	2 (2,1)	0,701
Kanser	2 (1,6)	6 (6,4)	0,078
Pnömoni	5 (4,0)	4 (4,3)	0,999

*: Birden fazla ek hastalık ve tanı olan olgu mevcut, NIMV: Noninvasif mekanik ventilasyon, APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation, PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, PaO₂/FiO₂: Parsiyel oksijen basıncı/fraksiyone oksijen, SOFA: Sequential organ failure assessment score, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, SS: Standart sapma, (Ç1-Ç3): 1. ve 3. çeyrek değerleri

Tablo 5. Erken ve geç NIMV başarısızlığı olan gruplarda NIMV başarısızlık nedenlerinin karşılaştırılması

	Erken NIMV başarısızlığı (n=124)	Geç NIMV Başarısızlığı (n=94)	p
NIMV Başarısızlık Nedenleri*, n (%)			
PaCO ₂ artışı	61 (49,2)	38 (40,4)	0,198
Asidozun derinleşmesi	71 (57,3)	40 (42,6)	0,031
Asidozun devam etmesi	86 (69,4)	41 (43,6)	<0,001
Solunumsal arrest gelişmesi	59 (47,6)	29 (30,9)	0,013
Kardiyak arrest gelişmesi	37 (29,8)	12 (12,8)	0,003
Hava yolunu koruyamama	1 (0,8)	9 (9,6)	0,003
Ajitasyon/delirium	9 (7,3)	12 (12,8)	0,172
Bilinç bulanıklığı	15 (12,1)	23 (24,5)	0,017
Maske intoleransı	23 (18,5)	26 (27,7)	0,110
Hemodinamik instabilite	26 (21,0)	15 (16)	0,348
Kusma	7 (5,6)	13 (13,8)	0,038
Epileptik nöbet	4 (3,2)	5 (5,3)	0,504

*: Birden fazla neden olan olgu mevcut, NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

Erken ve geç dönemde NIMV başarısızlığı olan gruplarda NIMV başarısızlık nedenleri karşılaştırıldığında (Tablo 5), asidozun derinleşmesi ve devam etmesi, solunumsal/kardiyak arrest gelişmesi, erken dönemde geç döneme göre daha fazla görüldü (sırasıyla, p=0,031; p<0,001; p=0,013 ve p=0,003). Geç dönemde NIMV başarısızlığı olan grupta havayolunu koruyamama, bilinç bulanıklığı ve kusma erken döneme göre daha fazla idi (sırasıyla p=0,003; p=0,017 ve p=0,038).

Geç dönemde NIMV başarısızlığı risk faktörlerini incelemek için yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde modele ait Ki-kare değeri 44,212 ve p<0,001 idi. Model özetinde Nagelkerke R² değeri ve Hosmer & Lemeshow testine ait p değeri sırasıyla 0,246 ve 0,060 idi. Modelin gücü Nagelkerke R²'ye göre çok iyi olmamakla birlikte güncel literatürü tartışmak açısından önemlidir.

Geç dönemde NIMV başarısızlığı gelişmesi için risk faktörleri incelendiğinde, asidozun devam etmesinin NIMV başarısızlığını 4,1 kat (%95 GA 1,711-9,882; p=0,002), hava yolunu koruyamamanın 10,4 kat (%95 GA 1,224-89,264; p=0,032), bilinç bulanıklığının ise 2,3 kat (%95 GA 1,023-5,295; p=0,044) arttırdığı görüldü (Tablo 6). Çalışmada geç dönem NIMV başarısızlığı için en önemli risk faktörünün hava yolunu koruyamama olduğu bulundu.

Tablo 6. Geç NIMV başarısızlığı için risk faktörleri

	OR (%95 GA)	p
PaCO ₂ artışı	3,460 (0,975-12,278)	0,055
Asidozun derinleşmesi	0,600 (0,187-1,929)	0,391
Asidozun devam etmesi	4,112 (1,711-9,882)	0,002
Solunumsal arrest gelişmesi	0,842 (0,415-1,710)	0,634
Kardiyak arrest gelişmesi	0,559 (0,223-1,398)	0,214
Hava yolunu koruyamama	10,453 (1,224-89,264)	0,032
Ajitasyon/delirium	0,942 (0,339-2,620)	0,909
Bilinç bulanıklığı	2,327 (1,023-5,295)	0,044
Maske intoleransı	1,772 (0,870-3,607)	0,115
Hemodinamik instabilite	0,626 (0,273-1,438)	0,270
Kusma	1,997 (0,655-6,084)	0,224
Epileptik nöbet	2,139 (0,470-9,736)	0,325

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı

TARTIŞMA

NIMV başarısızlığını değerlendiren bu çalışmada olguların yarısında ilk 48 saat içinde başarısızlık görülürken, en sık başarısızlık nedeni arteriyel kan gazında asidozun devam etmesi veya derinleşmesi ile parsiyel karbondioksit (PaCO₂) düzeyinin artması olduğu görüldü. Ayrıca NIMV başarısızlığı olan olgularda yoğun bakım mortalitesi %20 ve 28 gün mortalitesi %9 olarak tespit edildi.

Nicolini ve ark. (5) tarafından yapılan HSY nedeniyle NIMV uygulanan 1809 vakayı içeren çok merkezli, prospektif klinik çalışmada NIMV başarısızlık oranı %6,6 bildirilmiş olup olguların yaklaşık yarısı erkek ve yaş ortalaması 79 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda NIMV başarısızlığı saptanan olguların cinsiyet ve yaş dağılımı literatür ile uyumlu bulundu. NIMV başarısını etkileyen hasta ile ilgili faktörlerin başında ek hastalıklar gelir. Çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkların NIMV başarısızlığı ile beraberliğinin sık gözlendiği bildirilmiştir (7,13). Bizim çalışmamızda en sık görülen ek hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (n=108, %49,5), konjestif kalp yetmezliği (n=65, %29,8) ve diabetes mellitus (n=62, %28,4) idi.

NIMV başarısı için önemli faktörlerden biri de hastanın başlangıçtaki hastalık ağırlık düzeyidir. APACHE II, hastalık şiddeti göstergesi olarak kullanılan skorlama yöntemlerinden biri olup, yapılan çalışmalarda APACHE II değerinin yüksek olması NIMV başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (4,6,8,14). Confalonieri ve ark. (14) çok merkezli, 1033 KOAH atağı olgusunu içeren çalışmalarında APACHE II skorunun 29'dan fazla olmasının NIMV başarısızlığını ön görmede önemli bir belirteç olduğu tespit etmişlerdir. Hastalık şiddetini gösteren diğer bir belirteç Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score, SAPS) olup bu skorun 34'ten yüksek olması hipoksemik solunum yetmezliğinde NIMV başarısızlığı için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (15,16). Nicolini ve ark. (5) çalışmalarında SAPS değerinin NIMV başarısızlığı gözlenen olgularda takip süresi boyunca progresif ve anlamlı olarak yükseldiğini tespit etmişlerdir. Merkezimizde hastalık ağırlık göstergesi olarak APACHE II skoru kullanılmakta olup, NIMV başarısızlığı olan olgularda APACHE II ortanca değeri diğer çalışmalarla uyumlu olarak 26 saptandı.

Rehberlerde NIMV kontrendikasyonları solunumsal ve kardiyak arrest, NIMV tolere edememe, bilinç düzeyinde azalma, masif aspirasyon veya kusma, sekresyonlarını atamama, ciddi hemodinamik bozukluk ve ciddi aritmi olarak belirlenmiştir (17,18). ERS/ATS konsensus bildirgesinde bilinç düzeyinde azalma NIMV için göreceli kontrendikasyon olarak bildirilmiştir. Bilinç düzeyinde azalmaya neden olan karbondioksit yüksekliğinin NIMV etkisiyle düşürülebileceği de ifade edilmiştir (2). Confalonieri ve ark. (14) NIMV uygulama öncesi başarısızlık riskini en çok arttıran faktörün GKS'nin 11 ve altında olması (Odds ratio:4,4) olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca GKS'nin 12-14 arasında olmasının NIMV başarısızlığını 2,2 kat arttırdığı da tespit edilmiştir. Kaya ve ark. (6) akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde NIMV başarısızlığı ile ilişkili faktörleri değerlendirdikleri çalışmalarında GKS düzeyini NIMV başarısız grupta (13 ± 1.1) başarılı gruba (14 ± 0.1) göre anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Bizim çalışmamızda olguların ortalama GKS değeri $14,3\pm 0,1$ idi.

2017 yılında Avrupa ve Amerika Solunum derneklerinin ortak yayınladıkları akut solunum yetmezliğinde noninvaziv ventilasyon klinik uygulama rehberinde NIMV'nin, hiperkapnik KOAH atağında, kardiyojenik pulmoner ödemde, immüsuprese hastada gelişen pnömonide, postoperatif hastada gelişen solunum yetmezliğinde, palyatif bakımda, yüksek riskli hastada ekstübasyon sonrası ve hiperkapnik hastada weaning sürecinde kullanılması önerilmektedir (2). Bhatti ve ark. (19) NIMV uygulanan 1095 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında başarısızlık oranını %10 bulmuş olup, başarısız olan olguların çoğunluğunu KOAH ve pnömoni olgularının oluşturduğu görülmektedir. NIMV başarısızlığının zamanlaması, nedenleri ve risk faktörlerini araştıran bir çalışmada özellikle ARDS'ye bağlı solunum yetmezliğinde erken dönemde NIMV başarısızlığı sık görülürken, akut akciğer ödemeine bağlı solunum yetmezliğinde NIMV başarısızlığının nadir görüldüğü belirtilmiştir (8). Türkiye'de NIMV başarısızlığı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızda da olduğu gibi NIMV başarısızlığı sıklıkla KOAH olgularında gözlenirken, bunu OHS ve kifoskolyoz izlemektedir (4,6,20).

NIMV başlanan hastaların başlangıç AKG değerleri başarı ve başarısızlığı değerlendirmek için önemli bir faktördür. Takiplerde düzelen pH ve klinik olarak takipnenin gerilemesi NIMV başarısını gösterir. Confalonieri ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada GKS <11, APACHE II >28, solunum sayısı >29/dakika ve pH <7,25 olan olgularda NIMV başarısızlık oranı yüksek bulunmuştur. Kaya ve ark. (6), NIMV başarısızlığında etkili faktörleri inceledikleri çalışmalarında NIMV başarılı ve başarısız hastaların başlangıç AKG değerlerinde anlamlı farklılıklar olmamakla beraber NIMV uygulandıktan 1 saat sonraki AKG'de NIMV başarılı grupta pH değerini anlamlı olarak yüksek, PaCO₂ değerinin ise anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. NIMV başarısız grupta ise pH ve PaCO₂ düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Nicolini ve ark. (5), 1809 KOAH tanılı hastayı 10 yıl boyunca takip ettikleri prospektif çalışmalarında NIMV başarısızlık oranını %6,6 olarak saptamışlardır. Bu çalışmanın önemli sonuçları olarak ek hastalıkların az olması, daha hafif hastalık şiddeti ve NIMV uygulamanın ilk saatinde AKG

değerlerinde düzelmeye saptanmasını başarının önemli göstergeleri olarak belirtmişlerdir. Buna ek olarak NIMV'nin birinci saatinde pH değerinde yükselme olmaması da hastane mortalitesi ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur. Bunlara ek olarak diğer çalışmalarda NIMV başarısızlığını etkileyen bağımsız faktör olarak başlangıç ve takiplerdeki PaO₂/FiO₂ düzeyinin düşük olması bildirilmektedir (4,8). Bizim çalışmamızda ise en sık karşılaşılan NIMV başarısızlık nedenlerinin asidozun devam etmesi (n=127, %58,3) veya derinleşmesi (n=111, %50,9) ile PaCO₂ düzeyinin artması (n=99, %45,4) olduğu görüldü.

NIMV başarısızlığı, ilk 48 saatte erken başarısızlık ve 48 saatten sonra geç başarısızlık olarak değerlendirilmektedir. NIMV başarısızlıklarının yaklaşık %65'i erken dönemde görülür (8,14). Bizim olgularımızın %56'sında erken başarısızlık görülmekte idi. Çalışmalarda geç başarısızlık oranı yaklaşık %15 olarak bildirilmekte olup erken ve geç NIMV başarısızlık grubu karşılaştırıldığında pH ve PaCO₂ değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemektedir (7,8). Bizim çalışmamızda ise PaCO₂ artışının erken ve geç dönemde NIMV başarısızlığını etkilemediği saptanırken, asidozun devam etmesi ve derinleşmesinin erken dönemde daha sık görüldüğü bulundu. Bunun yanında geç NIMV başarısızlığı görülen grupta pnömoni sıklığı ve hastane mortalitesi daha fazla görülmektedir (7,8). Çalışmamızda erken ve geç dönemde NIMV başarısızlığı olan grupta yatış tanıları ve ek hastalıklar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yakın zamanda yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda erken ve geç dönemde NIMV başarısızlığı olan gruplarda mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Erken ve geç dönemde NIMV başarısızlığı olan gruplardaki hastaların farklılıkları, NIMV ekipman seçimi ve uygulayan ekibin deneyimi bu durumu açıklayabilir. Hastaların kliniğinden bağımsız olarak çalışmamızda, NIMV başarısızlık sebepleri asidozun devam etmesi/derinleşmesi ve PaCO₂ düzeyinde artış olarak bulundu.

Confalonieri ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada başarısızlık erken ve geç dönem NIMV başarısızlığı olarak ayrılmamış olsa da, KOAH olgularında GKS≤11 olmasının NIMV başarısızlığını 4,4 kat, APACHE II skorunun ≥29 olmasının 3,3 kat ve pH <7,25 olmasının 1,9 kat artırdığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise geç dönem NIMV başarısızlığı için risk faktörleri incelendiğinde; geç dönem NIMV başarısızlığını havayolunu koruyamamanın 10,4 kat, asidozun devam etmesinin 4,1 kat ve bilinç bulanıklığının ise 2,3 kat artırdığı saptandı.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. Öncelikle çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak planlandığından elde edilen bilgilerin genelleştirilmesi uygun olmayabilir. Ancak mevcut hastaların aynı göğüs hastalıkları ve yoğun bakım hekimleri tarafından aynı protokol ile takip edilmesi nedeniyle çalışma sonuçlarının benzer hastalar için değerli olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Günümüzde, entübasyon/re-entübasyon oranlarını azaltması, hastane yatış süresini kısaltması ve mortaliteyi azaltması nedeniyle akut solunum yetmezliğinde NIMV kullanım oranı ve uygulama yerleri artmaktadır. Artan hasta sayısı ve deneyimle birlikte günlük pratikte

kullanımı yaygınlaşan NIMV'nin başarısızlığını öngörmek ve buna yönelik önlemler almak çok önemlidir. Bu çalışmada, NIMV başarısızlığının yarısından fazlasının ilk 48 saatte olduğu ve en önemli nedeninin asidozun devam etmesi veya derinleşmesi ile PaCO₂ düzeyinin artması olduğu görüldü. NIMV başarısızlığı olan olgularda beklenildiği üzere mortalite yüksektir ancak bu çalışmada taburculuk sonrası ilk 28 gün mortaliteleri %9 saptanmıştır. Bu nedenle NIMV başarısızlığı olan olguların yoğun bakım taburculuğu sonrasında yakın takip edilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ*. 2011;183(3):E195-214.
- Rochweg B, Brochard L, Elliott WM, Hess D, Hill SN, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602426.
- Garpestad E, Brennan J, Hill NS. Noninvasive ventilation for critical care. *Chest*. 2007;132(2):711-20.
- Çiledağ A, Kaya A, Erçen Diken Ö, Önen ZP, Şen E, Demir N. The risk factors for late failure of non-invasive mechanical ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Tuberk Toraks*. 2014;62(3):177-82.
- Nicolini A, Ferrera L, Santo M, Ferrari-Bravo M, Del Forno M, Sclifò F. Noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: factors related to noninvasive ventilation failure. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(10):525-31.
- Kaya A, Çiledağ A, Çaylı İ, Önen ZP, Şen E, Gülbay B. Associated factors with non-invasive mechanical ventilation failure in acute hypercapnic respiratory failure. *Tuberk Toraks*. 2010;58(2):128-34.
- Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax*. 2000;55(10):819-25.
- Ozyilmaz E, Ozsancak Ugurlu A, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med*. 2014;14:19.
- Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest*. 1998;114(6):1636-42.
- Phua J, Kong K, Lee KH, Shen L, Lim TK. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med*. 2005;31(4):533-9.
- Bach JR, Brougner P, Hess DR, Hill NS, McIntyre N, Pearson D, et al. Consensus statement: noninvasive positive pressure ventilation. *Respir Care*. 1997;42:365-9.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 2):S77-121.
- Scala R, Bartolucci S, Naldi M, Rossi M, Elliott MW. Co-morbidity and acute decompensations of COPD requiring non-invasive positive-pressure ventilation. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1747-54.
- Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2005;25(2):348-55.
- Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1718-28.
- Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35(1):18-25.
- Diagnosis and Assessment. In: Decramer M, Vestbo J, editors. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease updated 2014*. Content Ed Net; 2014. p. 9-17.
- Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, et al. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu. *Turk Thorac J*. 2014;15(suppl 2):19-25.
- Bhatti H, Ramdass A, Cury JD, Jones LM, Shujaat A, Louis M, et al. Operator dependent factor implicated in failure of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) for respiratory failure. *Clin Respir J*. 2017;11(6):901-5.
- Bacakoğlu F, Taşbakan MS, Kaçmaz Başoğlu Ö, Öz AT, Ürkmez S, Midilli M, et al. The factors affecting noninvasive mechanical ventilation failure in COPD exacerbations. *Turk J Med Sci*. 2012;42(1):103-12.

Şizofrenide Psikojenik Polidipsi için Amisülpirid Tedavisi: Olgu Sunumu

Amisulpiride Treatment for Psychogenic Polydipsia in Schizophrenia: A Case Report

Ayşegül ŞAHİN EKİCİ

0000-0001-5788-1484

Sengül ŞAHİN

0000-0002-5371-3907

Gülçin ELBOĞA

0000-0003-3903-1835

Abdurrahman ALTINDAĞ

0000-0001-5531-4419

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Gaziantep

ÖZ

Psikojenik polidipsi veya kendiliğinden indüklenen su zehirlenmesi, kompulsif su içimini tanımlamak için kullanılır. Mental hastalıklarda nadir görülen bir durum değildir. En sık kronik şizofrenide görülür. Tedavisi etiyolojiye ve tablonun ciddiyetine göre düzenlenir. Hafif vakalarda su kısıtlaması ve hastanın eğitimi yeterlidir, ağır olgularda tedavide su kısıtlaması, tuz solüsyonu infüzyonu, diüretikler, hiponatremi kaynaklı nöbetlerin kontrolünün sağlanması için antikonvülsan ilaç uygulaması yapılır. Akut klinik tablonun tedavisinden sonra altta yatan primer psikiyatrik hastalığın tedavisi yeniden düzenlenmelidir. Bu yazıda şizofreni tanısıyla 14 yıldır takip edilen ve psikojenik polidipsi tanısı alan ve amisülpirid tedavisi ve sıvı kısıtlaması ile başarıyla tedavi edilen 39 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Psikojenik polidipsi; şizofreni; amisülpirid.

ABSTRACT

Psychogenic polydipsia or self-induced water poisoning is used to describe compulsive drinking. It is not a rare condition in mental disorders. Chronic schizophrenia is the most common reason. Treatment should be organized according to the etiology and severity of the case. In mild cases, water restriction and patient education is sufficient, but In severe cases, are recommended water restriction, salt solution infusion, diuretics and application of anticonvulsant drugs to control hyponatremia-induced seizures. The treatment of the underlying primary psychiatric disease should be rearranged after the treatment of the acute clinic symptoms. In this article, we present a 39-year-old male patient with a diagnosis of chronic schizophrenia with psychogenic polydipsia and was treated successfully with amisulpride and fluid restriction.

Keywords: Psychogenic polydipsia; schizophrenia; amisulpride.

GİRİŞ

Psikojenik polidipsi veya kendiliğinden indüklenen su zehirlenmesi, kompulsif su içimini tanımlamak için kullanılır. Antidiüretik Hormon (ADH) üretiminde ya da salınımında bozukluk olmaksızın susuzluk hissi kontrolünde bozulma vardır. Polidipsi ve poliüriyi takiben hiponatremi gelişebilir. Su intoksikasyonuna bağlı bulantı kusma, deliryum, nöbet ve komaya kadar ilerleyen bulgular ortaya çıkabilir (1). Psikojenik polidipsinin psikiyatri kliniklerinde yatan hastaların %6-20'sinde görüldüğü, en sıklıkla şizofrenide (%80) olmak üzere mental retardasyonda, bipolar bozuklukta, alkol bağımlılığında, yeme bozukluklarında ve organik mental bozuklukta da görülebileceği bildirilmiştir (2,3). Tedavide sıvı kısıtlamasının yanı sıra demoklokin, propranolol, kaptopril ve nalokson gibi çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Özellikle psikotik hastalarda olmak üzere tedavide antipsikotik kullanımı ile iyileşen olgular bildirilmiştir (1-5). Yapılan literatür taramasında bir atipik antipsikotik olan amisülpiridin kullanımıyla ilgili çalışma bulunamamıştır. Bu yazıda şizofreni tanısıyla takipli psikojenik polidipsi hastasının amisülpirid tedavisi ve sıvı kısıtlaması ile başarılı bir şekilde tedavisi sunulmaktadır. Olgunun yazılı olarak bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

Sorumlu Yazar

Corresponding Author

Ayşegül ŞAHİN EKİCİ
asahinekici@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.12.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 11.02.2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi /

Available Online : 20.02.2019

OLGU SUNUMU

Otuz dokuz yaşında erkek hasta polikliniğe son 2 aydır artış gösteren, saldırganlık, öz bakımında azalma, komşuları tarafından kötülük göreceğine dair yoğun persekusyon ve paranoid sanrılarılarının olması nedeniyle başvurdu. Alınan anamnezde hastanın evin etrafını saran askerler gördüğü, yiyeceklerine zehir katıldığını düşündüğü için 4 aydır yalnızca domates, salatalık ve ekmeke yediği öğrenildi. Babası, hastalığının başlangıç döneminde bir televizyon programında su içmenin önemini anlatan bir doktor tavsiyesi duyduktan sonra hastanın sık sık su içtiğini, vücudundaki zehrin ve ilaçların ancak bu şekilde temizlendiğine inandığını söyledi. Şebeke suyunu içmek istemiyor, yalnızca paketli şişe su içiyordu. Ondört yıldır şizofreni tanısıyla takipli hasta, 2 yıldır bütün ilaçlarını almayı reddediyordu.

Ruhsal muayenesinde; duygudurum irritabl, duygulanım labil, çağrışımları dağınık, düşünce içeriğinde paranoid, persekusyon ve referans sanrıları mevcut, algıda işitsel ve görsel halüsinasyonlar var, düşünce sürecinde enkoherans ve verbigerasyon olup yargılama bozulmuş, içgörüsü yoktu.

Zuklopentiksol dekonoat 200 mg/15 günde bir enjeksiyon, olanzapin 20 mg/gün ve günde iki defa 10 mg haloperidol ampul + 5 mg biperiden enjeksiyon tedavisi başlandı. Eksitasyonları ve saldırganlığı azalan hastanın haloperidol + biperiden enjeksiyonu kesildi.

Servis gözlemi ve vizitleri sırasında çok miktarda su içmesi ve sık idrara çıkması olan hastanın takiplerinde yaklaşık sıvı alımının 12 lt/gün olduğu belirlendi. Yapılan tetkiklerinde serum sodyum değeri: 132 mEq/lt olarak saptandı. İdrar dansitesi 1000 olarak ölçüldü. Psikojenik polidipsi öntanısı ile hastaya sıvı kısıtlama testi yapıldı. Aldığı sıvı miktarı 4lt/güne kadar azaltıldı. Sıvı kısıtlama testiyle idrar dansitesi 1010 değerine yükseldi.

Psikotik bulgularında belirgin gerilemesi olmayan ve aşırı sıvı tüketimi devam eden hastanın tedavisinde; klozapin 25 mg/gün başlanarak gün aşırı 25 mg artış yapıp 200 mg/güne çıkıldı. Klozapin tedavisi sırasında polidipsi tablosu devam etti. Sedasyon ve hipersalivasyon yan etkileri sebebiyle daha fazla doz artışını tolere edemediği için klozapin ve diğer oral tedavileri kesilerek tedavisine amisülpirid 800 mg/gün eklendi. Tedavisine eklenen amisülpirid sonrası psikotik bulguları geriledi. Sıvı kısıtlama konusunda uyumu arttı. Şebeke suyunun zehirli olduğuna dair olan paranoid sanrıları kalmadı.

TARTIŞMA

Olgumuzda klozapin tedavisine yanıt alınamaması sonrasında hastaya amisülpirid tedavisi başlanmış, tedavi sonrası hastada psikojenik polidipsi tablosu gerilemiş olup takiplerde sıvı tüketimi 5 lt/güne kadar inmiştir.

Tipik antipsikotikler polidipsik davranışın kötüleşmesi ile ilişkilidir, yakın zamanda atipik antipsikotiklerin yararlı olduğu bildirilmiştir. Ancak sonuçlar hala karışık ve tartışmalıdır. Risperidon ve olanzapinin açıkça etkili olmadığı anlaşılmaktadır; klozapin semptomları iyileştirilebilir, ketiapin bugüne kadar yeterince incelenmemiştir (3).

Antipsikotiklerin psikojenik polidipside etki mekanizmasının tam olarak nasıl olduğu bilinmemektedir. Amisülpirid bu hastada sıvı almayla ilgili güçlü hezeyanı iyileştirmede klozapin haloperidol ve olanzapinden daha etkili olup, hezeyanları düzeltmesinin mevcut tabloyu iyileştirmede katkısı olabilir.

Sonuçta atipik bir antipsikotik olan amisülpiridin, klozapin gibi psikojenik polidipsi olguları üzerinde alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği görülmekte, ancak terapötik kullanımı için sistematik değerlendirme ve kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bhatia MS, Goyal A, Saha R, Doval N. Psychogenic polydipsia-management challenges. Shanghai Arch Psychiatry. 2017;29(3):180-3.
2. Altındağ A, Yanık M, Nebioğlu M. Bipolar bozuklukta psikojenik polidipsi: Bir olgu sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2004;14(2):79-82.
3. Costanzo ES, Antes LM, Christensen AJ. Behavioral and medical treatment of chronic polydipsia in a patient with schizophrenia and diabetes insipidus. Psychosom Med. 2004;66(2):283-6.
4. Rao N, Venkatasubramanian G, Korpade V, Behere R, Varambally S, Gangadhar B. Risperidone treatment for polydipsia and hyponatremia in schizophrenia: a case report. Turk Psikiyatri Derg. 2011;22(2):123-5.
5. Kruse D, Pantelis C, Rudd R, Quek J, Herbert P, McKinley M. Treatment of psychogenic polydipsia: comparison of risperidone and olanzapine, and the effects of an adjunctive angiotensin-II receptor blocking drug (irbesartan). Aust N Z J Psychiatry. 2001;35(1):65-8.

Çocuk Acil Serviste Supraventriküler Taşikardi Yönetimi: Bir Olgu Sunumu

Supraventricular Tachycardia Management in Pediatric Emergency Department: A Case Report

Muhammet Mesut Nezir ENGİN

0000-0002-0874-6857

Ramazan Cahit TEMİZKAN

0000-0001-8821-6292

Önder KILIÇASLAN

0000-0002-9311-006X

Kenan KOCABAY

0000-0002-4030-1145

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Düzce

ÖZ

Supraventriküler taşikardi, çocukluk yaş grubunda görülebilen önemli kardiyak sorunlardan biridir ve sıklığı 1/250 - 1/1000 arasında değişir. Huzursuzluk, emme bozukluğu, taşipne, taşikardi ve kalp yetersizliği ile bulgu verebilir. Genellikle supraventriküler taşikardili hastalarda eşlik eden bir doğumsal kalp hastalığı yoktur, antiaritmikler ile kontrol altına alınabilir. Kontrol altına alınamayan vakalar ağır seyretmektedir ve kalp yetmezliği bulguları ile ortaya çıkabilir. Tedavide acil yaklaşım çok önemlidir ve tedavide kullanılan farklı ilaçlar acil servislerde hazır bulundurulmalıdır. Bu makalede huzursuzluk şikayetiyle çocuk acil servise başvuran 55 günlük bebek tartışılıp adenozin ile taşikardisi kontrol altına alınan supraventriküler taşikardi vakası sunularak, tedavi yaklaşımı literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Adenozin; süt çocuğu; supraventriküler taşikardi.

ABSTRACT

Supraventricular tachycardia is one of the major cardiac problems that can be seen in childhood and its frequency ranges from 1/250 - 1/1000. It may present with symptoms of restlessness, sucking disorder, tachypnea, tachycardia and heart failure. Generally, patients with supraventricular tachycardia do not have a concomitant congenital heart disease, they can be controlled by antiarrhythmics. Uncontrolled cases may be severe and may present with signs of heart failure. An urgent approach to treatment is very important, and different drugs used in treatment should be available in the emergency department. In this article, a 55-day-old baby who was admitted to the emergency department with the complaint of restlessness was presented and a case of supraventricular tachycardia with adenosine and tachycardia was presented.

Keywords: Adenosine; nursing; supraventricular tachycardia.

GİRİŞ

Supraventriküler taşikardi (SVT), çocukluk yaş grubunda görülebilen önemli kardiyak sorunlardan biridir ve sıklığı 1/250 - 1/1000 arasında değişir (1). Genellikle atriyumlarla ventriküller arasında (atriyoventriküler), atriyoventriküler nodun içindeki (atriyoventriküler nodal) reentry ve ektopik odağa bağlı olarak ortaya çıkar (2). SVT'nin mekanizması yaşla ilişkilidir, infant ve küçük çocuklarda atriyoventriküler reentry taşikardi sık görülürken daha büyük çocuklarda atriyoventriküler nodal reentry taşikardi sık görülür (1). Supraventriküler taşikardinin çoğu aksesuar yola bağlıdır, bu aksesuar iletim yolları yenidoğan döneminden sonra gerilemeye eğilimlidirler. Genellikle SVT'li hastalarda eşlik eden bir doğumsal kalp hastalığı yoktur, antiaritmikler ile kontrol altına alınabilir. Kontrol altına alınamayan vakalar ağır seyretmektedir ve kalp yetmezliği bulguları ile karşımıza çıkabilir (3). Tedavide acil yaklaşım çok önemlidir. Vagal uyarı (yüze soğuk su uygulaması), ilaç

Sorumlu Yazar

Corresponding Author

Muhammet Mesut Nezir ENGİN
doktormesut@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.12.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 15.02.2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi /

Available Online : 20.02.2019

15. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresinde (18-20 Ekim 2018, Muğla) bildiri olarak sunulmuştur.

tedavisi (adenozin, esmolol, sotalol, digoksin, amiodaron propanolol), ilaç tedavilerine yanıtız ve hemodinamik durumu bozuk hastalarda direkt akım senkronize kardiyoversiyon, atrial veya transözefageal hızlı pil uyarısı uygulaması diğer tedavi seçenekleridir (4). Bu olgu sunumunda huzursuzluk şikayetiyle çocuk acile başvuran 55 günlük bebek tartışılmıştır. Adenozin ile taşikardisi kontrol altına alınan SVT'li bir vaka sunulurak, tedavi yaklaşımı literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

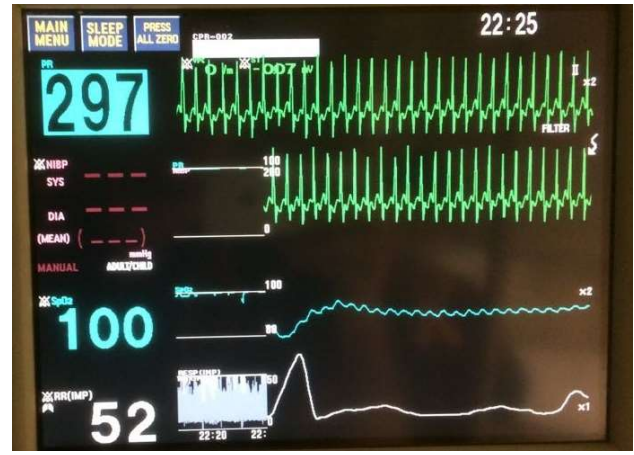
Elli beş günlük bebek huzursuzluk şikayeti ile çocuk acile getirildi. Muayenesinde taşikardisi saptandı. Monitorizasyonda kalp hızı 297/dk idi (Resim 1). Hastanın tansiyonu 88/40 mm Hg, ateşi 36,7°C, solunum sayısı 42/dk, oksijen saturasyonu %98 ve kapiller dolum süresi 1 saniye olarak saptandı. Elektrokardiyografisi (EKG) SVT ile uyumlu olan hastaya 0,2 mg/kg adenozin iv hızlı puşe yapıldı ve kalp hızı önce 40/dk'ya kadar geriledikten sonra 152/dk olarak devam etti. (Resim 2-3). Tedavi sonrası genel durumu iyi, yenidoğan refleksleri pozitif, oskültasyonla kardiyak sesleri doğal ve diğer muayene bulguları normaldi. Tam kan sayımı, kan biyokimyası, kan gazı, akciğer grafisi, C-reaktif protein (CRP), tiroid fonksiyon testleri ve EKG'si normaldi. Hasta ileri takip ve tedavi amaçlı pediatri yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Oral propranolle taburcu edildiği, holter EKG'de ritim bozukluğu saptanmadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

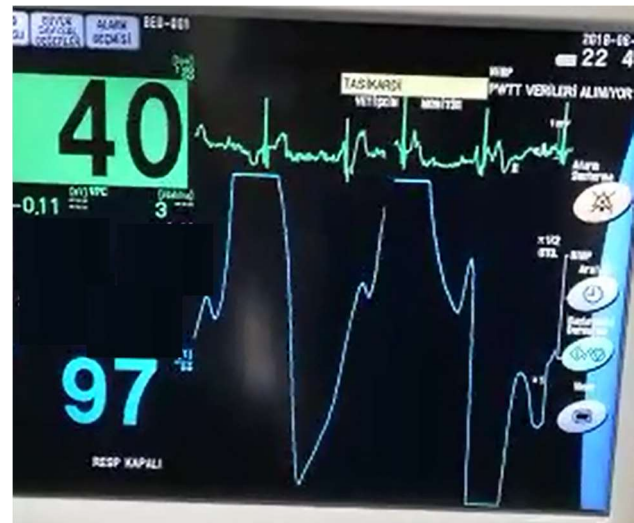
Supraventriküler taşikardi çocukluk çağının en sık görülen aritmisidir, genellikle aksesuar yola ve ektopik odağa bağlı olarak ortaya çıkar. Aksesuar yollar atriyum ile ventrikül arasında normal iletim sistemi dışında ikinci bir iletim sistemi oluştururlar. Wolf-Parkinson-White Sendromu (WPW) en sık görülen ventriküler preeksitasyon sendromudur. WPW sendromu kısa PR mesafesi, geniş QRS ve delta dalgası ile karakterizedir (5). Üç aydan küçük bebeklerde SVT'lerin %70'inin WPW sendromuna bağlı olarak oluştuğu ve bu bebeklerde SVT tekrarının %30-40 olduğu bildirilmiştir (6). Bu makalede sunulan hastada da taşikardi sırasında çekilen EKG'de delta dalgası görülmedi, geniş QRS saptanmadı. Ataklar arasında normal kalp hızında çekilen EKG'de ise WPW sendromu ile uyumlu kısa PR aralığı, delta dalgası ve geniş QRS kompleksi tespit edilmedi. Olguda WPW düşünülmüdü.

Huzursuzluk, emme bozukluğu, taşipne, taşikardi ve kalp yetersizliği ile bulgu verebilir. Birçok hasta SVT'yi ilk saatlerde tolere etmekle birlikte 6-12 saatten daha fazla süren vakalarda kalp atım hacminin azalması ve kardiyak hipoksi sonucunda kalp yetersizliği gelişebilmektedir (4). Gilljam ve ark. (7) 27 yıl süre boyunca SVT tanısı ile yatırılan 109 yenidoğanın dosyalarını retrospektif olarak inceleyerek SVT'nin başlangıç zamanı için ortanca yaşın bir gün (1-30 gün); kalp tepe atımının 270 ± 27 /dk olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların 52 (%48)'sinde ilk başvuru sırasında kalp yetersizliği saptanmış ve %17'sinin tedaviye dirençli olduğunu bildirmişlerdir (7). Bu makalede sunulan olgu huzursuzluk ve şiddetli ağlama şikayetiyle çocuk acil servise başvurdu, solunum ve kalp yetersizliği bulguları gözlenmedi.

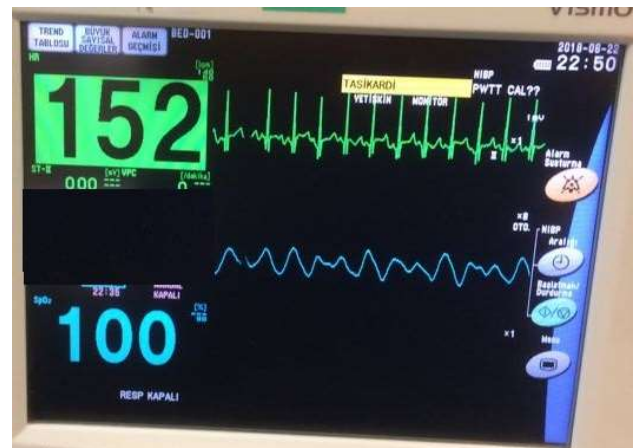
Hastalarda SVT saptandığında tedavide acil yaklaşım çok



Resim 1. Hastanın supraventriküler taşikardi atağında olduğu dönem



Resim 2. Hastanın kalp tepe atımının 40/dk'ya gerilediği dönem



Resim 3. Hastanın kalp tepe atımının stabil olduğu dönem

önemlidir. İlk tedavi olarak hemodinamik olarak stabil olan hastalara vagal manevralar (yüze 20 saniye soğuk su uygulanması, faringeal aspirasyon, rektal ısı ölçümü)

uygulanır. Vagal manevralar başarısız olursa öncelikle intravenöz adenozin uygulanır. Adenozine cevap alınmadığı durumlarda adenozinin dozu artırılarak tekrarlanır. Adenozin tedavisine yanıt alınamayan hastalarda genellikle esmolol infüzyonu ile yanıt alınmaktadır. Ancak tedaviye dirençli ve ikili antiaritmik tedaviye rağmen yanıt alınamayan vakalarda veya şok tablosunda başvuran SVT olgularında tedavi senkronize kardiyoversiyondur. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmadığı sürece digoksin pek tercih edilmez. İdame tedavide süt çocuklarında beta bloker, daha büyük çocuklarda sotalol, propafenon, amiodaron veya flekainid tercih edilebilir. (8). Gilljam ve ark. (7) hastalarının %7'sinin kendiliğinden düzeldiğini ve %44'ünün yüze soğuk su uygulamasına yanıt verdiğini bildirmişlerdir. SVT'si olan 61 hastadan oluşan bir çalışma grubunda hastaların %75'inde medikal tedavi gereksinimi duyulmuş, %36,8'i ilk tedavi seçeneği olarak kullanılan adenozine yanıt vermiştir (9). Li ve ark. (10) tarafından 2018 yılında Çin'de 257 SVT atağı geçiren hasta ile yapılan çalışmada intravenöz antiaritmik ilaç tedavisinin SVT'li çocukların %63,8'lik kısmında sonlandırma oranına sahip olduğu ve yan etki insidansının %3,5 olduğu saptanmıştır. Sunulan olguda kalp hızının 297/dk görülmesi üzerine 0,2 mg/kg adenozin iv hızlı puşe yapıldı ve kalp hızı 152/dk'ya geriledi.

Hastalığın uzun dönem tedavisinde 5 yaş altındaki çocuklarda ilaç tedavisi önerilirken, ilaç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda radyofrekans ablasyon veya cryoablasyon yapılabilmektedir. Digoksinin etkisinin az olması ve WPW sendromunda önerilmemesi sebebiyle çoğu merkezde uzun dönem tedavide beta blokerler tercih edilmektedir (4). Etheridge ve ark. (1) SVT tanısı alan 33 süt çocuğunun antiaritmik uzun dönem tedavi sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Hastaların 12'si akut tedavi sonrası ilaçsız izlenmiş, izlemde altı hastada (%50) SVT'nin yinelenmesi nedeniyle propanolol ile tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Bu çalışmadaki hastanın taburculuğunda oral propanolol başlanarak takibe alınmıştır.

Sonuç olarak süt çocuğu döneminde SVT nadir görülmesine rağmen, huzursuzluk şikayetiyle başvuran hastalarda kardiyak muayene mutlaka yapılmalıdır. SVT saptandığında tedavide acil yaklaşım hayati önem arz

etmektedir. Bu nedenden dolayı tedavide kullanılan farklı ilaçlar acil servislerde hazır bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Etheridge SP, Saarel EV. The infant with supraventricular tachycardia: Diagnosis and management. *Prog Pediatr Cardiol.* 2013;35(1):1-6.
2. Koca S, Topaloğlu S, Cay S, Pac A. Electroanatomic mapping guided radiofrequency ablation of adenosine sensitive incessant focal atrial tachycardia originating from the non-coronary aortic cusp in a child. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2014;14(5):258-62.
3. Díaz-Parra S, Sánchez-Yañez P, Zabala-Argüelles I, Picazo-Angelin B, Conejo-Muñoz L, Cuenca-Peiró V, et al. Use of adenosine in the treatment of supraventricular tachycardia in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2014;30(6):388-93.
4. Bolat F, Uslu S, Cömert S, Dindar A, Bülbül A, Nuhoglu A. Yenidoğanda supraventriküler taşikardi vakası: Güncel tedavi yaklaşımı. *Çocuk Dergisi.* 2010;10(1):51-4.
5. Bostan ÖM. Sık karşılaşılan disritmiler. *Güncel Pediatri.* 2008;6(Ek 1):176-8.
6. Özden T, Akyol B, Gemicci B, Akşahin B, Sazak S, Yurdakul Z. Supraventriküler taşikardide tedavi yaklaşımı: İki olgu, iki farklı klinik seyir. *J Pediatr Res.* 2014;1(3):158-60.
7. Gilljam T, Jaeggi E, Gow RM. Neonatal supraventricular tachycardia: outcomes over a 27-year period at a single institution. *Acta Paediatr.* 2008;97(8):1035-9.
8. Aydın Şahin D, Başpınar O, Kervancıoğlu M, Sulu A. Süt çocukluğu döneminde görülen dirençli supraventriküler taşikardi vakası. *Gaziantep Med J.* 2014;20(3):266-9.
9. Dixon J, Foster K, Wyllie J, Wren C. Guidelines and adenosine dosing in supraventricular tachycardia. *Arch Dis Child.* 2005;90(11):1190-1.
10. Li XM, Ge HY, Liu XQ, Shi L, Guo BJ, Li MT, et al. An analysis of clinical characteristics and acute treatment of supraventricular tachycardia in children from a multicenter study. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2018;56(1):13-8.

***Chryseobacterium indologenes* Peritonitis in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patient Treated with Ciprofloxacin: Case Report**

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastasında Gelişen Siprofloksasinle Tedavi Edilen
Chryseobacterium indologenes Peritoniti: Olgu Sunumu

Sevil ALKAN ÇEVİKER

0000-0003-1944-2477

Özgür GÜNAL

0000-0002-7744-4123

Süleyman Sırrı KILIÇ

0000-0002-0238-8008

Alper TAHMAZ

0000-0001-8674-2141

Samsun Training and Research
Hospital Infectious Diseases and
Clinic Microbiology, Samsun

ABSTRACT

Peritonitis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) is one of the most important causes of increased hospital and antibiotic costs, and mortality and morbidity in these patients. Although the majority of peritonitis cases are caused by Gram positive bacteria, sometimes unexpected microorganism can cause peritonitis. *Chryseobacterium indologenes* is a member of the human flora widely found in nature and rarely causes of human infections. In this case report, it is aimed to present 68 year-old male patient with peritonitis due to *Chryseobacterium indologenes* who has been receiving CAPD for two years. The patient responded well to intravenous plus intraperitoneal ciprofloxacin therapy. There was no need to remove the peritoneal dialysis catheter, in this case. *Chryseobacterium indologenes* is an extremely rare cause of peritonitis associated with CAPD. This microorganism-induced peritonitis can be treated successfully with intravenous plus intraperitoneal antibiotics without need for withdrawal of the peritoneal catheter.

Keywords: *Chryseobacterium indologenes*; continuous ambulatory peritoneal dialysis; ciprofloxacin; peritonitis.

ÖZ

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) alan hastalarda peritonit, artan hastane ve antibiyotik maliyetleri ile bu hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Peritonit vakalarının çoğuna Gram pozitif bakteriler neden olmasına rağmen, bazen beklenmeyen mikroorganizmalar peritonite neden olabilir. *Chryseobacterium indologenes*, insan florasının doğada yaygın olarak bulunan bir üyesidir ve nadiren insan enfeksiyonlarına neden olur. Bu olgu sunumunda, iki yıldır SAPD alan *Chryseobacterium indologenes*'e bağlı peritonitli 68 yaşında erkek hastanın sunulması amaçlanmıştır. Hasta intravenöz ilaveten intraperitoneal siprofloksasin tedavisine iyi cevap verdi. Bu durumda, periton diyalizi kateterinin çıkarılmasına gerek kalmadı. *Chryseobacterium indologenes* SAPD ile ilişkili, oldukça nadir görülen bir peritonit nedenidir. Bu mikroorganizma kaynaklı peritonit, periton kateterinin çekilmesine gerek kalmadan intravenöz artı intraperitoneal antibiyotiklerle başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

Anahtar kelimeler: *Chryseobacterium indologenes*; sürekli ayaktan periton diyalizi; siprofloksasin; peritonit.

INTRODUCTION

Peritonitis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) is one of the most important causes of increased hospital and antibiotic costs, and mortality and morbidity in these patients. Although the majority of peritonitis cases are caused by bacteria (45-60% Gram positive, 15-35% Gram negatives), approximately 3 to 5% fungi can be detected as a responsible microorganism (1). Sometimes unexpected microorganism can be cause of peritonitis belonging to Flavobacteriaceae family, *Chryseobacterium indologenes*, is a Gram negative, glucose-nonfermenting, aerobic, oxidase and catalase positive bacillus. On Gram stain *C. indologenes* may be long, thin, slightly curved, and occasionally filamentous. It grows well and form colonies within 24 hours on blood or chocolate agar and grows

Sorumlu Yazar

Corresponding Author

Sevil ALKAN ÇEVİKER

s-ewil@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.12.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 04.03.2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi /

Available Online : 26.03.2019

at a much slower rate, on MacConkey agar (2). They are part of the human flora and widely found in nature. Despite adequate chlorination they can be found in municipal water supplies and in the hospital environment, such as wet surfaces of medical tools and equipment. *Chryseobacterium* species has low virulence, and this microorganism is a rare cause of human diseases and they usually represents colonization not infection. They are resistant to most antibiotics, and the use of inactive drugs as empirical therapy may contribute to the poor outcome in many infections (2,3).

With this case report, we want to emphasize the importance of taking microbiological culture from suspected infection areas because of microorganisms such as *C. indologenes*, although rarely pathogen, may lead to peritonitis.

CASE REPORT

A 68-year-old male with a past history of CAPD treatment for chronic renal failure, presented to our emergency department with complains of nausea-vomiting, fever, abdominal pain and blurred peritoneal fluid for 3 days. Physical examination revealed moderate general condition with confusion, tachycardia (110 bpm), fever (101°F), hypotension (80/50 mmHg), his peripheral capillary oxygen saturations were 80% on room air and had a tender abdomen with redness and warmth around the exit site of the peritoneal dialysis (PD) catheter. He was admitted to the intensive care unit. In his laboratory examinations, leukocyte count was 28300/ μ l (87% neutrophils), C-reactive protein was 26.1 mg/dl (0-0.5), erythrocyte sedimentation rate was 87 mm/hr, hemoglobin was 10.3 mg/dL, albumin was 2.3 gr/dL (3.5-5). Laboratory analysis of PD fluid found that 7800x10⁶/L white blood cells (89% polymorphonuclear leukocytes), which increased to 36200 (95% polymorphs) the following day. Peritoneal fluid and peripheral blood cultures were taken. Gram stain of the peritoneal fluid revealed Gram negative bacilli. Vancomycin 1 g/day/72 hours plus cefepime 1 g/day were intravenously (IV) and intraperitoneal (IP) gentamicin plus vancomycin were administered empirically. Abdominal ultrasonography and abdominal tomography performed, and there was no evidence of perforation or abscess or tunnel infection.

On the third day of administration, it was reported that *C. indologenes* was identified from the periton fluid culture by using API NH system (bioMerieux, NC, USA). There was no growth in blood cultures. Antimicrobial susceptibility testing showed that it had resistant to ampicillin-sulbactam, piperacilin-tazobactam, ceftriaxone, ceftazidime, cefazolin, carbapenems and gentamicin. It was susceptible to ciprofloxacin. Empirical antibiotic treatment was stopped after cultures resulted and IP ciprofloxacin treatment with the dose of 50 mg/L plus 1x400 mg/24h IV was started as recommended (4).

He was discharged from ICU on the 7 days after admission and 24 days after hospital admission, with recovery. The patient responded well to IV plus IP antibiotic therapy. There was no need to remove the PD catheter. In the follow-up, no recurrence of peritonitis was detected after 6 months of treatment. Informed consent was obtained from the patient.

DISCUSSION

CAPD is one of the modern methods used in the treatment of end-stage renal disease. However, peritonitis still remains the most serious complication in these patients. Peritonitis may develop in patients receiving CAPD, depending on many factors, such as sociodemographic, climatic, type of PD and seconder to peritoneal catheter exit site infection or catheter tunnel infection (5). In CAPD patients, peritonitis is usually caused by skin flora bacteria. As a causative pathogen Gram negative bacteria are rare than Gram positives. Gram negative peritonitis may develop secondary to diverticulitis, constipation, environmental contamination and transmural migration (4). *Chryseobacterium* species are, Gram negative organisms and rare cause of human disease. Despite their low virulence they can cause a variety of infections, such as surgical infections, wound infections, ocular infections, urinary tract infections, peritonitis, ventilator-associated pneumonia, indwelling device-associated infection, lumboperitoneal shunt infection, central nervous system infection and biliary tract infections. Most *Chryseobacterium* cases have been health care associated infections, and the thumping majority of cases had underlying conditions (such as neoplasms, stem cell or solid-organ transplant, diabetes mellitus, immunosuppression or prolonged use of broad-spectrum antibiotics) and had undergone invasive procedures (2,3). In our case, the source of peritoneal infection was the exit site of PD catheter. The case had a tender abdomen with redness and warmth around the exit site of the PD. But, there was no evidence of infection in the tunnel or there was no intra-abdominal abscess. There was no growth in blood cultures. No signs and symptoms of the patient's upper respiratory tract, lung, or genitourinary tract infection were observed. Chest radiograph findings evaluated as normal. It has been suggested that the source of infection may be colonization of the peritoneal catheter or contamination.

Most of *Chryseobacterium* infection cases have been reported from Taiwan and rarely from Australia, Europe, India, and the United States (2,3). There are some *Chryseobacterium* infection case reports from Turkey, too (6,7). CAPD-associated peritonitis caused by *C. indologenes* has been reported rarely in the literature till date (8-12). And this is the first case *C. indologenes* peritonitis reported in Turkey according to the source screening.

Chryseobacterium species produce β -lactamases and are naturally resistant to most β -lactam drugs, including carbapenems and aztreonam. Cefepime has modest activity against *C. indologenes*. Fluoroquinolones are usually active in vitro, and sparfloxacin, clinafloxacin, and levofloxacin are somewhat more active than ciprofloxacin. Doxycycline and trimethoprim-sulfamethoxazole susceptibility was variable. Rifampin is active against most strains and has been used as part of combination therapy to clear persistent infection (2). In our case, antimicrobial susceptibility testing showed that *C. indologenes* had resistant to ampicillin-sulbactam, piperacilin-tazobactam, ceftriaxone, ceftazidime, cefazolin, carbapenems and gentamicin. It was susceptible to ciprofloxacin.

The mortality rate of *Chryseobacterium* infections are high as they are resistant to most antibiotics, and as they are rare pathogens isolated from clinical specimens their antimicrobial susceptibility pattern is not well defined (2,3). Peritonitis in PD patients, peritoneal catheter loss and mortality/morbidity increase (1). As the data limited, there is no standard and effective treatment for *C. indologenes* infections. Our case was peritonitis in CAPD patient treated with ciprofloxacin monotherapy.

CONCLUSION

As a result, *C. indologenes* is an extremely rare cause of peritonitis associated with CAPD. These microorganism-induced peritonitis treated successfully with IP antibiotics without need for withdrawal of the peritoneal catheter.

REFERENCES

1. Laxton MK. Peritoneal dialysis: an effective yet underused renal replacement therapy. *JAAPA*. 2016;29(5):40-6.
2. Steinberg JP, Burd EM. Other gram-negative and gram-variable bacilli. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2010. p.3022-3.
3. Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, Ho SW, Hsieh WC, Luh KT. Increasing incidence of nosocomial *Chryseobacterium indologenes* infections in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16(8):568-74.
4. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int*. 2016;36(5):481-508.
5. Liakopoulos V, Nikitidou O, Kalathas T, Roumeliotis S, Salmas M, Eleftheriadis T. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) 2016 update. What is new? *Int Urol Nephrol*. 2017;49(12):2177-84.
6. Mirza HC, Tuncer Ö, Ölmez S, Şener B, Tuğcu GD, Özçelik U, et al. Clinical strains of *Chryseobacterium* and *Elizabethkingia* spp. isolated from pediatric patients in a university hospital: performance of MALDI-TOF MS-based identification, antimicrobial susceptibilities, and baseline patient characteristics. *Microb Drug Resist*. 2018;24(6):816-21.
7. Aykac K, Ozsurekci Y, Tuncer O, Sancak B, Cengiz AB, Kara A, et al. Six cases during 2012-2015 and literature review of *Chryseobacterium indologenes* infections in pediatric patients. *Can J Microbiol*. 2016;62(10):812-9.
8. Choi MW, Oh SS, Choi MR, Lee JH, Yang HJ, Sun IO, et al. Peritoneal dialysis-associated peritonitis caused by *Chryseobacterium indologenes*. *Korean J Med*. 2018;93(1):65-7.
9. Afshar M, Nobakht E, Lew SQ. *Chryseobacterium indologenes* peritonitis in peritoneal dialysis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013009410.
10. Yoon JS, Hwang EA, Chang MH, Park WY, Jin KB, Han SY, et al. Peritonitis by *Chryseobacterium indologenes* and *Sphingomonas paucimobilis* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Korean J Nephrol*. 2007;26(6):801-5.
11. Carvalho TJ, Branco PQ, Martins AR, Gaspar A. *Chryseobacterium indologenes* peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *BMJ Case Rep*. 2018;11(1):e227713.
12. Cheng WL, Chen K, Hung YC. *Chryseobacterium indologenes* peritonitis in peritoneal dialysis: a rare and difficult case. *Acta Nephrologica*. 2018;32(2):89-92.

Nadir Görülen Kartagener Sendromlu Bir Olgu

A Rare Case of Kartagener's Syndrome

Mehmet Fatih ELVERİŞLİ

0000-0002-5103-4089

Pınar YILDIZ GÜLHAN

0000-0002-5347-2365

Şule YILDIZ

0000-0002-2069-8202

Ege GÜLEÇ BALBAY

0000-0002-1557-7019

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD, Düzce

ÖZ

Kartagener sendromu bronşiektazi, kronik sinüzit ve situs inversus triadı ile karakterize olan otozomal resesif geçişli, yaklaşık 30000 canlı doğumda bir görülen nadir bir hastalıktır. Elektron mikroskopik görüntülemelerde görülen en sık bozukluk, epitelyal silyalarda dynein kollarının yokluğudur. Bu hastalıkta siliyal aktivitenin bozulması nedeniyle aşırı balgam birikmesi görülür. Hastalığın tedavisi semptomlara yöneliktir. İnfertilite ve sağırılık görülebilir. Kartagener sendromunun uyku kalitesini düşürdüğü de görülmüştür. Hastaların enfeksiyonlardan korunması için göğüs fizyoterapisi, influenza ve pnömokok aşılarının yapılması önerilir. Bu hastaların toz, duman gibi partikül içeren gazlardan uzak durmaları gerekmektedir. Bu çalışmada, sık hastane başvurusuna rağmen geç tanı konulan, obstrüktif uyku apne sendromu ile birliktelik gösteren 33 yaşında erkek olgu klinik ve radyolojik bulgular ile sunuldu.

Anahtar kelimeler: Kartagener sendrom; obstrüktif uyku apne; primer silier diskinezi.

ABSTRACT

Kartagener syndrome is a rare autosomal recessive disorder seen about in one per 30000 live births and characterized by bronchiectasis, chronic sinusitis and situs inversus triad. Absence of dynein arms in epithelial cilia is the most common defect in electron microscopic examination. Extreme sputum retention is seen due to ciliary dysfunction in this disease. Treatment of the disease is directed to symptoms. Infertility and deafness can be seen. It has been also observed that Kartagener syndrome decreases sleep quality. In order to protect the patients from infections, chest physiotherapy, influenza and pneumococcal vaccines are recommended. These patients should stay away from particulate included gases such as dust and smoke. In this study, a 33 year old male patient diagnosed late despite frequent hospital admissions, coexistence with obstructive sleep apnea syndrome was presented with clinical and radiological findings.

Keywords: Kartagener syndrome; obstructive sleep apnea; primary ciliary dyskinesia.

GİRİŞ

Bronşiektazi, situs inversus ve sinüzit tiradından oluşan kartagener sendromu ilk olarak 1933 yılında Kartagener tarafından tanımlanmıştır (1). Primer siliyer diskinezi (PSD) sendromlarının yarısını oluşturan bu hastalık otozomal resesif geçiş gösterir (2). 1/15.000-1/30.000 sıklıkla görülen nadir bir hastalıktır. Epitelyal silyalarda dynein kollarının yokluğu elektron mikroskopik incelemede en sık görülen ultrastrüktürel bozukluk olup, olguların bir kısmında ise hareketli, fakat işlevsel olmayan silia işlevi gözlemlenmiştir (3). Bu çalışmada infertilite ve solunum semptomları ile hastaneye sık başvurusu olmasına rağmen geç tanı konulmuş Kartagener Sendromlu olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz üç yaşında erkek hasta Göğüs Hastalıkları polikliniğine öksürük ve pürülan balgam şikayetinde artış olması nedeniyle başvurdu. Mesleği şoförlük olan hasta sigara kullanmayı pasif maruziyet öyküsü mevcuttu. Yedi yıldır evli ancak çocuk

Sorumlu Yazar

Corresponding Author

Mehmet Fatih ELVERİŞLİ
mfelverisli@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.02.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 17.04.2019

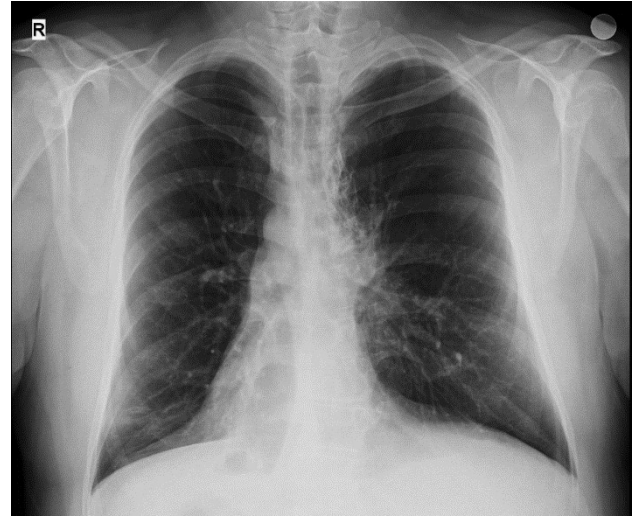
Çevrimiçi Yayın Tarihi /

Available Online : 21.04.2019

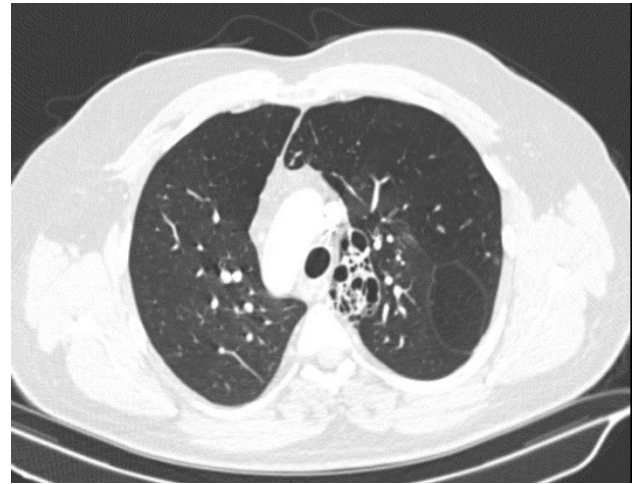
sahibi değildi. Hastanın öz geçmişinde çocukluk çağından beri sık kulak ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttu. İki yıl önce infertilite nedeniyle tedavi görmüş ancak başarılı olunamamıştı. Fizik muayenede solunum seslerinde uzama mevcuttu. Kalp tepe atımı sağ midklavikuler hatta, 4. interkostal aralıkta alındı. Tansiyon arteryel 120/84 mm/Hg, nabız 75/dakika, ateş 36.8°C idi. Laboratuvar tetkiklerinde C-reaktif protein 15 mg/dL lökosit 19.100/mm³ idi. Nonspesifik balgam kültüründe üreme olmadı, üç balgam örneğinde aside rezistan basil negatif saptandı. Biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardaydı. Solunum Fonksiyon Testinde (SFT), zorlu vital kapasite (FVC) %84 (4140 ml), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) %65 (2690 ml), FEV1/FVC %64, zirve akım hızı (PEF) %61 (5850 ml) ve MEF25-75 ise %28 olarak ölçüldü. Ekokardiyografisinde dekstrokardisi mevcuttu. Ejeksiyon fraksiyonu %60 olarak bulundu. Posterior anterior akciğer grafisinde dekstrokardisi izlenen hastanın (Resim 1), kontrastlı bilgisayarlı toraks tomografisinde situs inversus, her iki akciğerde yer yer tübüler ve kistik bronşiektazik alanlar izlenmekteydi (Resim 2). Panazal sinüs tomografisinde nazal polipozis maksiller sinüste enfekte süreç izlendi (Resim 3). Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku şikayetleri olan hastaya yapılan Polisomnografi (PSG) tetkikinde apne-hipopne indeksi 15,8 olarak bulundu. Hastaya orta derece Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) tanısı konuldu. Çocukluk çağında sık kulak yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olan hastanın işitme azlığı şikayeti olması üzerine yapılan Kulak Burun Boğaz muayenesinde her iki dış kulak yolu ve zarlari doğal, yapılan odyometri de sağda 23 db, solda 37 db işitme kaybı saptandı.

TARTIŞMA

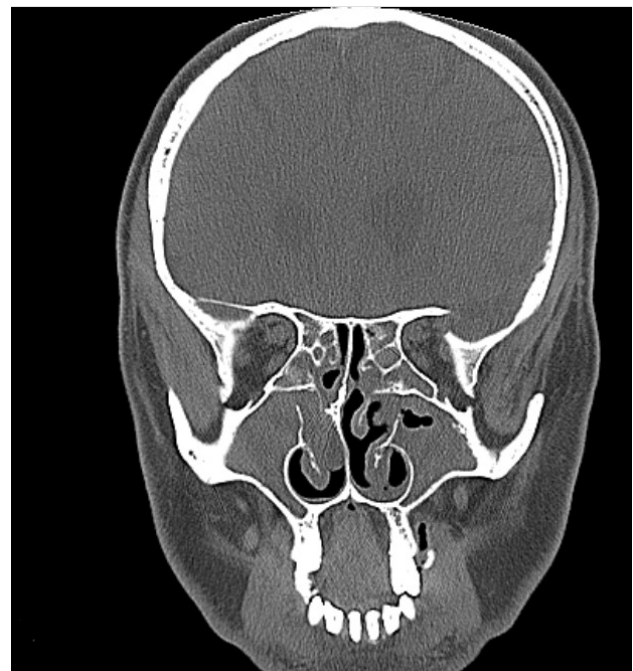
1933 tarihinde Kartagener kendi adı ile adlandırdığı, sinüzit, bronşiektazi ve situs inversus triadı ile giden bir sendrom tanımlamıştır (1). Bu sendromda sağırılık ve infertilite de görülebilmektedir (4). Bizim olgumuz ve eşinde infertilite nedeniyle in vitro fertilizasyon denenmiş ancak sonuç alınmamıştır. Çocukluk çağında sık otit geçirme öyküsü olup yapılan odyometri testinde her iki kulakta işitme kaybı saptanmıştı. Kartagener sendromunda kronik ve rekürren gelişen enfeksiyonlar erken erişkinlik yıllarında bronşiektazi gelişimine neden olabilmektedir (5,6). Çocukluk çağından beri sık otit, sinopulmoner enfeksiyon geçiren hastamızda bilateral minimal tübüler bronşiektazi ve solda santral kistik bronşiektazi izlenmekteydi. SFT normal olabilir veya obstrüktif tipte solunum fonksiyon testi bozukluğu görülebilir (7). Bizim olgumuzda SFT’de orta derece obstrüksiyonu olup hastaya bronkodilatör tedavi başlandı. Hastalığın tanısı sıklıkla normal olmayan solunum sistemi epitelinin elektron mikroskopik görüntülenmesi ile konulmaktadır. Epitelyal silyalarda dynein kollarının olmaması elektron mikroskopik incelemede en sık görülen bozukluktur (8). Çocukluk çağında kronik otosinopulmoner enfeksiyon geçirenler hastalarda tarama testi olarak düşük nasal nitrik oksit seviyeleri kullanılsa da tanı koydurucu test olarak elektron mikroskopisi ve genetik testleriyle doğrulanmasına ihtiyaç duymaktadır (9). Hastanın sinüzit, bronşiektazi ve situs inversus triadını sağlamasıyla Kartagener Sendromu tanısı konuldu.



Resim 1. Posterior anterior akciğer grafisinde görülen dekstrokardi



Resim 2. Bilgisayarlı toraks tomografisinde görülen santral kistik bronşiektazi



Resim 3. Paranasal sinüs tomografisinde sinüzit ile uyumlu görünüm

Hastaların radyolojik incelemesinde havalanma artışı, bronş duvar kalınlaşmaları, segmenter volüm kaybı ve bronşiektazi görülebilir (10). Bizim olgumuzda da bronşiektazi, bronş duvar kalınlaşmaları havalanma artışı segmenter volüm kaybı mevcuttur.

PSD'li hastalarda sağlıklı insanlara göre uyku kalitesinin daha düşük ve OUAS oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (11). Oktem ve ark. (11) tarafından yapılan 29 PSD'li olgudan oluşan bir seride 11 hastanın uyku kalitesinin kötü olduğu, hastaların %65'inde horlama, %52'sinde PSG ile OUAS tanısı konulduğu, sigara dumanına maruz kalanlarda horlama ve OUAS sıklığının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bizim olgumuz da sigara kullanmamasına rağmen pasif maruziyet öyküsü olup yapılan PSG testinde orta OUAS tanısı konuldu.

Kartagener sendromu otozomal resesif geçişli olması nedeniyle aile taramalarının yapılması önerilir. İmmotil silia nedeniyle sık enfeksiyon geçiren bronşiektazi ile seyreden hastalarda göğüs fizyoterapisi faydalı olabilir. Hastaların enfeksiyondan korunması için influenza ve pnömokok aşlarının yapılması toz, duman gibi partikül içeren gazlardan uzak durmaları önerilir. Bu hastaların yakın takip altında olması, kültür antibiyogramın bilinmesi atak sırasında doğru antibiyotiği başlamakta yardımcı olur. İnfertilite ile seyretmesi nedeniyle evlilik öncesi gerekli bilgilendirmenin yapılması önem arz etmektedir. İnfertilite tanısı olan, sık enfeksiyon geçiren hastalarda Kartagener sendromu düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci.* 2001;321(1):3-10.

2. Shakya K. Kartagener syndrome: a rare genetic disorder. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2009;48(173):62-5.
3. Afzelius BA. Immotile cilia syndrome: past, present and prospects for the future. *Thorax.* 1998;53(10):894-7.
4. Okutan V, Zeren H, Doğan M, Tuncer İ, Hastürk S. Kartagener sendromlu bir olgu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 1996;16(6):451-4.
5. Arı Yuca S, Yuca K, Özgökçe B, Yılmaz C, Avcu S. Kartagener sendromu. *Selçuk Med J.* 2011;27(1):34-6.
6. de Jongh RU, Rutland J. Ciliary defects in healthy subjects, bronchiectasis, and primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1559-67.
7. Kaya A, Uğur Kaya S, Fitöz S, Tuncalı T, Gönüllü U. Kartagener sendromu: üç olgu sunumu. *Toraks Dergisi.* 2002;3(1):113-6.
8. Swartz MN. Bronchiectasis. In: Fishman AP, editor. *Fishman's pulmonary disease and disorders.* 3rd ed. Newyork: McGraw-Hill Pr; 1998. p.2045-70.
9. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, Yılmaz O, Davis SD, Polineni D, et al. Accuracy of nasal nitric oxide measurement as a diagnostic test for primary ciliary dyskinesia. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(7):1184-96.
10. Erdem LO, Erdem CZ, Tor M, Gündoğdu S. İki olgu nedeniyle kartagener sendromu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2005;25(3):463-5.
11. Oktem S, Karadag B, Erdem E, Gokdemir Y, Karakoc F, Dagli E, et al. Sleep disordered breathing in patients with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Polmonol.* 2013;48(9):897-903.

YAZARLARA BİLGİLENDİRME

BİLİMSEL SORUMLULUK

Bilimsel yayıncılık standartları açısından, gönderilecek makaleler, Uluslararası Tıbbi Dergi Editörler Kurulu (ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Birliği (WAME) ve Yayın Etik Kurulu (COPE) kriterlerine uygun olarak hazırlanmalıdır.

- Gönderilecek makalelerde araştırma ve yayın etiğine uyulması zorunludur. Makalelerin sorumluluğu yazarlarına aittir.
- Makalelerin daha önce hiç bir yerde yayınlanmamış ve/veya yayınlanmak üzere değerlendirme sürecinde olmaması gerekir.
- Değerlendirme sürecinin başlaması için makaleler, tüm yazarlar tarafından imzalanmış Telif Hakkı Devir Formu ile birlikte gönderilmelidir. Yazar sıralaması için Telif Hakkı Devir Formu'ndaki imza sırası dikkate alınır.
- Sorumlu yazar, tüm yazarlar adına makalenin son halinin sorumluluğunu taşır.

ETİK SORUMLULUK

- "İnsan" ögesini içeren tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uygunluk aranır. Bu tip çalışmalarda yazarların, GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde çalışmayı bu prensiplere uygun olarak yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından onay ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş olur" (informed consent) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarların, GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Olgu sunumlarında hastalardan "bilgilendirilmiş olur" (informed consent) alınmalıdır.
- Etik kurul onay bilgisi GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümünde kurul adı, onay tarihi ve sayısı ile birlikte belirtilmelidir.
- Eğer çalışmada direkt-indirekt ticari bağlantı veya maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Yazarlar çalışma ile ilgili kişisel ve finansal tüm ilişkilerin bildirilmesinden sorumludur. Makalenin başvurusu ve/veya değerlendirmesi ile ilişkili herhangi bir çıkar çatışması olup olmadığını açıkça beyan edilmesi gerekmektedir.
- Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

BAŞVURU DOSYALARI

Makaleler aşağıda belirtilen şekilde ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir.

Telif Hakkı Devir Formu: Başvuru sırasında sistemden alınacak Telif Hakkı Devir Formu tüm yazarlar tarafından makaledeki yazar sıralamasına uygun şekilde imzalanmış olmalıdır.

Başvuru Mektubu: Makalenin türü, daha önce hiç bir yerde yayınlanmamış ve/veya yayınlanmak üzere değerlendirme sürecinde olmadığı, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri (yoksa olmadığı) belirtilmelidir. Makalenin konusuyla ilgili olarak önerilen, yazarlarla ve kurumlarıyla ilgisi olmayan en az iki hakemin adları, akademik unvanları, kurumları, iletişim bilgileri ve e-posta adresleri yazılmalıdır. Editörlerin hakemleri seçme hakkı saklıdır.

Başlık Sayfası: Makalenin başlığını (Türkçe ve İngilizce), 40 karakteri geçmeyen kısa başlık, tüm yazarların adlarını, akademik unvanlarını, ORCID® numaralarını, kurumlarını, e-posta adreslerini ve ayrıca sorumlu yazarın adını, yazışma adresini, telefon numarasını, e-posta adresini içermelidir. Makale daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri (yoksa sunulmadığı) belirtilmelidir.

Ana Metin: Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), 40 karakteri geçmeyen kısa başlık, Öz (Türkçe ve İngilizce), Anahtar kelimeler (Türkçe ve İngilizce), Ana Metin (gönderilen makalenin türüne uygun olarak bölümlere ayrılmış), Kaynaklar, Tablolar ve Şekil açıklamaları yer almalıdır.

Etik Kurul Onay Belgesi: Tüm araştırma makaleleri için Etik Kurul Onay Belgesi ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

Not: Makalede şekil, resim veya fotoğraf varsa bunların da her biri ayrı birer dosya olarak yüklenmelidir.

MAKALE TÜRÜNE GÖRE METİNDE KULLANILMASI GEREKEN BÖLÜMLER

Araştırma Makalesi

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA, SONUÇ, KAYNAKLAR
ÖZ/ABSTRACT 200-250 kelime arasında olmalıdır.

ÖZ, "Amaç, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Sonuç" şeklinde yapılandırılmalıdır.

ABSTRACT, "Aim, Material and Methods, Results, Conclusion" şeklinde yapılandırılmalıdır.

Derleme (Sadece Davetli)

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, Konu ile İlgili Alt Başlıklar, SONUÇ, KAYNAKLAR
ÖZ/ABSTRACT 150-200 kelime arasında olmalıdır.

Olgu Sunumu

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, OLGU SUNUMU, TARTIŞMA, KAYNAKLAR
ÖZ/ABSTRACT 100-150 kelime arasında olmalıdır.

Diğer

Bu üç temel makale türü dışındaki (editöre mektup, editöryel yorum/tartışma vb.) yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerlidir. Bu tür yazılarda başlık ve öz bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. İthaf olunan makale sayı ve tarih verilerek belirtilmelidir. Yazının sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi yer almalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazarları tarafından, yine dergide yayınlanarak verilir.

YAZIM KURALLARI

- Makaleler Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalıdır.
- Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır.
- Sayfa numaraları sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir.
- Tüm metinler 12 punto Times New Roman karakteri kullanılarak çift satır aralığı ile sola hizalanmış olarak yazılmalıdır.
- Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü (<http://www.tdk.org.tr>), ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi alanlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER

- Anahtar kelime sayısı en az 2 olmalı, kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne (<http://www.bilimterimleri.com>), İngilizce anahtar kelimeler Medical Subject Headings (MESH)'e (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) uygun olarak verilmelidir.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

- Tüm araştırma makaleleri biyoistatistik açıdan değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Bu makalelerde, GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı "İstatistiksel Analiz" olmalıdır.
- Bu bölümde çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler ne amaçla kullanıldığı belirtilerek yazılmalı, istatistiksel analiz için kullanılan paket programlar ve sürümleri belirtilmelidir.
- p değerleri ondalık üç basamaklı (p=0,038; p=0,810 vb.) olarak verilmelidir.
- Makalelerin biyoistatistik açıdan uygunluğunun kontrolü için ek bilgi www.icmje.org adresinden temin edilebilir.

KISALTMALAR

- Terim ilk kullanıldığında parantez içinde kısaltmayla birlikte açık olarak yazılmalı ve tüm metin boyunca aynı kısaltma kullanılmalıdır.
- Uluslararası kullanılan kısaltmalar Bilimsel Yazım Kurallarına uygun şekilde kullanılmalıdır.

TABLolar VE ŞEKİLLER

- Metinde ilgili cümlelerin sonunda (Tablo 1) ve/veya (Şekil 1) şeklinde belirtilmelidir.
- Tablolar (başlıklarıyla birlikte) ve şekiller (açıklamalarıyla birlikte) kaynaklardan sonra ve her biri ayrı bir sayfada olacak şekilde metnin sonuna eklenmelidir.
- Tablo başlıkları tablo üstünde (Tablo 1. Tablo başlığı), şekil açıklamaları ise şeklin altında (Şekil 1. Şekil açıklaması), ilk harfleri büyük olacak şekilde yazılmalıdır.
- Tablolarda ve şekillerde kısaltma veya sembol kullanılmış ise altında dipnot olarak açıklanmalıdır.
- Şekiller ve fotoğraflar, .png, .jpg vb. formatta ve en az 300 dpi çözünürlükte ayrı dosyalar halinde yüklenmelidir.
- Şekil ve fotoğraf alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla verilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo, grafik vb. kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve açıklama olarak belirtilmelidir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.

TEŞEKKÜR

- Eğer çıkar çatışması/çakışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryel (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, bu bölümde, KAYNAKLAR bölümünden önce belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

- Kaynaklar, kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve metin içinde ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla (1) veya (1,2) veya (3-5) şeklinde verilmelidir.
- Kaynaklar dizini, metin içinde kaynakların kullanıldığı sıraya göre oluşturulmalıdır.
- Yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 yazar belirtildikten sonra "et al." (Türkçe makaleler için "ve ark.") eklenmelidir.
- Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilmemelidir.
- DOI tek kabul edilebilir online referanstır.

Makale:

Al-Habian A, Harikumar PE, Stocker CJ, Langlands K, Selway JL. Histochemical and immunohistochemical evaluation of mouse skin histology: comparison of fixation with neutral buffered formalin and alcoholic formalin. J Histotechnol. 2014;37(4):115-24.

Aho M, Irshad B, Ackerman SJ, Lewis M, Leddy R, Pope T, et al. Correlation of sonographic features of invasive ductal mammary carcinoma with age, tumor grade, and hormone-receptor status. J Clin Ultrasound. 2013;41(1):10-7.

Kitap:

Buckingham L. Molecular diagnostics: fundamentals, methods and clinical applications. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 2012.

Kitap Bölümü:

Altobelli N. Airway management. In: Kacmarek R, Stoller JK, Heuer AJ, editors. Egan's fundamentals of respiratory care. 10th ed. St. Louis: Saunders Mosby; 2013. p.732-86.

AUTHOR GUIDELINES

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

In terms of scientific publishing standards, articles to be submitted should be prepared in accordance with the criteria of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME) and the Committee of Publication Ethics (COPE).

- Complied with the research and publication ethics in articles to be submitted is an obligatory. The responsibility of the articles belongs to the authors.
- Articles are required to have not been published in anywhere previously, and/or are not in the evaluation process for publication.
- Articles must be submitted with the Copyright Transfer Form signed by all authors to begin the evaluation process. For placement of authors, the signature order in the Copyright Transfer Form is based on.
- The corresponding author is responsible for the final version of the article on behalf of all authors.

ETHICAL RESPONSIBILITY

- Compliance with The Principles of Helsinki Declaration (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) is required in all studies including “human” factor. In this kind of studies, authors must state that they perform the study in compliance with these principles, they have taken the approval from ethics committee of their institution and the “informed consent” from people participating the study, in the MATERIAL AND METHODS section.
- If “animal” factor was used in the study, authors must state that they have protected the animal rights in line with the principles of Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) and they have taken the approval from ethics committee of their institution, in the MATERIAL AND METHODS section.
- In case reports, informed consent must be taken from patient.
- The information of the ethics committee approval should be indicated together with the name of the committee, approval date and number, in the MATERIAL AND METHODS section.
- If there is a direct-indirect commercial connection or an institution giving financial support in the study, authors must state that they have no commercial relationship with the commercial product, medicine, company etc. used, or if any, what kind of a relationship they have (consultant, other agreements), in the cover letter to the editor.
- The authors are responsible for reporting all personal and financial relationships that may be related with the study. It is necessary to state clearly whether there is any conflict of interest related to the submission and/or evaluation of the article.
- Compliance of articles in the scientific and ethical rules is responsibility of authors.

SUBMISSION FILES

Articles must be uploaded to the system as separate files as described below.

Copyright Transfer Form: The Copyright Transfer Form to be obtained from the system during the submission must be signed by all authors in accordance with the authorship order in the article.

Cover Letter: Type of the article, the statement that it is not be published in anywhere before, and/or not in the evaluation process for publication, if any, the people and institutions supporting the study financially and the relationship of these institutions with authors (if not, there is no relationship) must be stated. The names, academic titles, institutions, contact information and e-mail addresses of at least two reviewers suggested in relation to the subject of the article and not related to the authors and their institutions should be written. Editors' right to choose reviewers reserved.

Title Page: It must include title of article (English and Turkish), short title which is not exceed 40 characters, names, academic titles, ORCID® numbers, institutions, e-mail addresses of all authors, and also name, correspondence address, phone number, email address of corresponding author. If the article has been presented previously in a scientific meeting, name, date and place of the meeting (if not, not presented) should be stated.

Main Text: The title of the article (English and Turkish), short title which is not exceed 40 characters, Abstract (English and Turkish), key words (English and Turkish), Main Text (sectioned according to the type of article submitted), References, Tables and Figures should be included.

Ethics Committee Approval Document: Ethics Committee Approval Document should be uploaded as a separate file for all research articles.

Note: If there are figures, pictures or photographs in the article, each of them must be uploaded as separate files.

SECTIONS THAT SHOULD BE USED ACCORDING TO THE TYPE OF ARTICLE

Research Article

ABSTRACT (English and Turkish), INTRODUCTION, MATERIAL AND METHODS, RESULTS, DISCUSSION, CONCLUSION, REFERENCES

ÖZ/ABSTRACT should be between 200-250 words.

ÖZ, should be structured as "Amaç, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Sonuç".

ABSTRACT should be structured as "Aim, Material and Methods, Results, Conclusion".

Review (Invited Only)

ABSTRACT (English and Turkish), INTRODUCTION, Subtitles Related to the Subject, CONCLUSION, REFERENCES

ÖZ/ABSTRACT should be between 150-200 words.

Case Report

ABSTRACT (English and Turkish), INTRODUCTION, CASE REPORT, DISCUSSION, REFERENCES

ÖZ/ABSTRACT should be between 100-150 words.

Other

The general writing rules are applied for the preparation of the writings (letter to the editor, editorial comment/discussion, etc.) except these three basic types of article. There is no title and abstract sections in these writings. The number of references is limited to 5. The dedicated article should be specified by giving the number and date. The name, institution and address of the author should be included at the end of writing. Answer to the letter is given by the editor, or authors of the dedicated article, by publishing again in the journal.

AUTHOR GUIDELINES

WRITING RULES

- Articles should be prepared as Microsoft Word® document.
- The required margins are 2.5 cm on all sides.
- Page numbers should be placed to bottom right corner of pages.
- All texts must be typed with double-space as left-aligned using 12 point Times New Roman font.
- In Turkish articles, the Turkish dictionary of the Turkish Language Association (<http://www.tdk.org.tr>) and also term glossary of Turkish Medical Associations' belonging their own field should be taken as basis.

KEYWORDS

- Number of the keywords must be at least 2, words should be separated from each other by a semicolon (;).
- Keywords in Turkish must be given in accordance with Türkiye Bilim Terimleri (TBT) (<http://www.bilimterimleri.com>), and keywords in English must be given in accordance with Medical Subject Headings (MESH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

STATISTICAL METHODS

- All research articles should be assessed in terms of biostatistics and indicated with appropriate plan, analysis and report. In these articles last subtitle of the MATERIAL and METHODS section should be the “Statistical Analysis”.
- In this section, the statistical methods used in the study should be written by indicating the purpose of use, package programs and versions used for statistical analysis should be specified.
- p values should be given in three decimal digits (p=0.038; p=0.810 etc.).
- Further information to control the convenience of articles in terms of biostatistics, can obtained from www.icmje.org.

ABBREVIATIONS

- The term should be written in full words with the abbreviation in parenthesis where first mentioned, and the same abbreviation should be used throughout the entire text.
- Abbreviations used internationally should be used in accordance with the Scientific Writing Rules.

TABLES AND FIGURES

- Should be indicated at the end of the relevant sentence in the text as (Table 1) and/or (Figure 1).
- Tables (with headings) and figures (with captions) must be added after references at the end of the text as each to be on a separate page.
- The table headings should be written at top of the table (Table 1. Table heading) and the figure captions should be written below the figure (Figure 1. Figure caption) as their first letters being upper case.
- If any abbreviation or symbol is used in tables and figures, it should be explained as a footnote below.
- The figures and photographs should be upload as separate files in .png, .jpg, etc. format and at least 300 dpi resolution.
- Captions of figure and photograph should be given on a separate page respectively, after the page including last table.
- If figure, picture, table, graphic etc. which have been published before is used, written permission must have and it should be stated in the explanation of figures, pictures, tables, graphics. The legal responsibility in this regard belongs the authors.

ACKNOWLEDGEMENT

- If any conflict of interest, financial support, donation and other editorial (English/Turkish evaluation) and/or technical support, it must be stated in this section before the REFERENCES section.

REFERENCES

- References should be numbered according to the order of use and stated with numbers in parentheses as (1) or (1,2) or (3-5) at the end of the relevant sentence in the text.
- Reference list should be formed according to the reference order used in the text.
- If the number of authors are 6 or less, all authors should be specified, if there are 7 or more "et al." ("ve ark." for Turkish articles) should be added after the first 6 authors are specified.
- The conference papers, personal experiences, unpublished papers, theses and internet addresses should not be used as references.
- DOI is the only acceptable online reference.

Article:

Al-Habian A, Harikumar PE, Stocker CJ, Langlands K, Selway JL. Histochemical and immunohistochemical evaluation of mouse skin histology: comparison of fixation with neutral buffered formalin and alcoholic formalin. *J Histotechnol.* 2014;37(4):115-24.

Aho M, Irshad B, Ackerman SJ, Lewis M, Leddy R, Pope T, et al. Correlation of sonographic features of invasive ductal mammary carcinoma with age, tumor grade, and hormone-receptor status. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(1):10-7.

Book:

Buckingham L. *Molecular diagnostics: fundamentals, methods and clinical applications.* 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 2012.

Book Chapter:

Altobelli N. Airway management. In: Kacmarek R, Stoller JK, Heuer AJ, editors. *Egan's fundamentals of respiratory care.* 10th ed. St. Louis: Saunders Mosby; 2013. p.732-86.

