

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA
TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 9

Sayı / Issue: 3

Eylül / September. 2019

EDİTÖRLER VE YAYIN KURULU
SAHİBİ VE YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR

BAŞ EDİTÖR
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

EDİTÖR YARDIMCILARI
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Prof. Dr. Alptekin YASİM
Prof. Dr. Süleyman KALELİ
Prof. Dr. Gamze ÇAN
Prof. Dr. Galip EKUKLU
Doç. Dr. Ufuk BERBEROĞLU
Arş. Gör. Fulya Aktan KİBAR
Arş. Gör. Özgür SANCAR
Uzm. Dr. Neşe AŞICI
Arş. Gör. Mine KESKİN
Arş. Gör. Gökhan OTURAK

BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ

İNGİLİZCE EDİTÖRÜ
Arş. Gör. Mustafa Baran İNCİ

KAPAK TASARIM-DİZGİ
Öge. Gör. Selçuk SELANİK

SEKRETERYA
Arş. Gör. Mine KESKİN

YAZIŞMA ADRESİ
Sakarya Tıp Dergisi
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Esentepe Kampüsü 54187 Serdivan - SAKARYA
Tel : 0 (264) 0 264 295 3134
Faks : 0 (264) 295 66 29
e-posta : hcekerbicer@gmail.com.tr

YAYINCI
Sakarya Üniversitesi
Sakarya üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA
Tel:0.264.295 54 54
Yayın Türü: Yerel Süreli / Yılda Dört Kez

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Abdurrahim Çolak	Erzurum	İbrahim İkizceli	İstanbul
Abdurrahman Oğuzhan	Kayseri	İbrahim Kara	Sakarya
Ahmet Güzel	Samsun	İbrahim Keles	İstanbul
Ali Fuat Erdem	Sakarya	İbrahim Tekelioğlu	Sakarya
Ali Mert	İstanbul	İbrahim Yegül	İzmir
Ali Özer	Malatya	Kazım Karaaslan	İstanbul
Ali Savaş Çilli	Sakarya	Leman Yel	USA
Ali Yıldırım	Sivas	Mehmet Bülent Vatan	Sakarya
Alper Çelik	İstanbul	Mehmet Emin Büyükkuroğlu	Sakarya
Alptekin Yasım	K.Maraş	Mehmet Emin Özdoğan	Ankara
Arda Isık	Erzincan	Mehmet Güven	Sakarya
Atila Akbay	Ankara	Mehmet Halit Yılmaz	İstanbul
Aydin Tunçkale	İstanbul	Mehmet Koçak	USA
Aysen Yücel	İstanbul	Mehmet Zileli	İzmir
Behçet Al	Gaziantep	Merih Birlik	İzmir
Bulent Özgönel	USA	Mesut Erbas	Çanakkale
Cem Akın	USA	Metin Ingeç	Erzurum
Cengiz Isık	Bolu	Muhsin Akbaba	Adana
Davut Ceylan	Sakarya	Murat Aral	K.Maraş
Doğan Atılgan	Tokat	Murat Elevli	İstanbul
Elvan Şahin	Sakarya	Mustafa Altındis	Sakarya
Erdal Uysal	Gaziantep	Mustafa Çelik	K.Maraş
Ersan Tatlı	Sakarya	Mustafa Tarık Ağaç	Sakarya
Ertan Ural	Kocaeli	Namık Özkan	Denizli
Esra Koçoğlu	İstanbul	Nihat Uluocak	Tokat
Eyüp Murat Yılmaz	Aydın	Oğuz Karabay	Sakarya
Fahrettin Talay Bolu	Bolu	Özlem Güneysel	İstanbul
Fahrettin Yılmaz	İstanbul	Öznur Küçük	İstanbul
Fatih Altıntoprak	Sakarya	Pervin Iseri	Kocaeli
Fatih Meteroğlu	Diyarbakır	Recep Demir	Erzurum
Fatih Özkan	Samsun	Resul Yılmaz	Tokat
Feryal Çam Çelikel	İstanbul	Samad Shams Vahdati	İran
Fikret Ezberci	İstanbul	Selçuk Özden	Sakarya
Galip Ekuklu	Edirne	Serap Güneş Bilgili	Van
Gökhan Özyigit	Ankara	Serhan Cevrioğlu	Sakarya
Gülsüm Semiha Kurt	Tokat	Serhat Çelikel	İstanbul
Gürkan Kıran	İstanbul	Seyfi Emir	Tekirdağ
Gürsoy Alagöz	Sakarya	Süreyya Savaşan	USA
Habip Almis	Adıyaman	Taner Kale	K.Maraş
Hacı Ömer Ateş	Tokat	Tayfun Şahinkanat	K.Maraş
Hakan Ak	Yozgat	Turan Yıldız	Sakarya
Hakan Aytan	Mersin	Ufuk Berberoğlu	Uşak
Hakan Oğuztürk	Malatya	Umut Tuncel	Samsun
Hakan Sarman	Bolu	Yahya Çelik	Edirne
Harika Çelebi	Ankara	Yasemin Gündüz	Sakarya
Hasan Hüseyin Eker	İstanbul	Yavuz Sanisoğlu	Ankara
Hayrullah Yazar	Yozgat	Yener Aydın	Erzurum
Helin Deniz Demir	Tokat	Yusuf Yürümez	Sakarya
Hüseyin Gündüz	Sakarya	Zafer Yüksel	K.Maraş
Hüseyin Şener Barut	Tokat	Zehra Kurdoğlu	Van
Işıl Babunoğlu	İstanbul		
İbrahim Hakan Bucak	Adıyaman		

Genel Bilgiler:

Sakarya Tıp Dergisi, Acil Tıp, Adli Tıp, Aile Hekimliği, Algoloji, Anatomi, Anestezi ve Reanimasyon, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Fizyoloji, Genel Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Göz Hastalıkları, Halk Sağlığı, Hava ve Uzay Hekimliği, Hematoloji, Histoloji ve Tıbbi Embriyoloji, İç Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Nöroloji, Nükleer Tıp, Ortopedi ve Travmatoloji, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Spor Hekimliği, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji, Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Genetik, Tıbbi Mikrobiyoloji, Patoloji, Üroloji Anabilim Dalları ve yukarıda adı geçen tüm bilim dallarının yan dallarıyla ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, cerrahi teknik, ayırıcı tanı, tıbbi kitap değerlendirmeleri, soru-cevaplar ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayınlayan, Ulusal ve Uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir. **06/07/2019 tarihinden itibaren Dış Hekimliği, Beslenme ve Diyetetik, Sağlık Yönetimi Bilim Dallarından gönderilen çalışmalar koruyucu hekimlik konularını içlemek kaydıyla kabul edilecektir.**

Dergi yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce yazım tercih sebebidir. Dergi ile ilgili her türlü işlem ve başvuru <http://dergipark.gov.tr/smj> adresinden yapılabilir. Geçmiş sayılarda yayınlanan çalışmalara bu adresten ulaşılabilir.

Bilimsel Politikalar ve Etik Sorumluluğu: Yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir. Gönderilen yazıların dergide yayınlanabilmesi için daha önce başka bir bilimsel yayın organında yayınlanmamış olması gerekir. Gönderilen yazı daha önce herhangi bir toplantıda sunulmuş ise; toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir belirtilmelidir. Klinik araştırmaların protokolü ilgili kurumun etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. (Etik kurul tarih ve protokol numarası) Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Değerlendirme Süreci:

Dergiyе gönderilen yazıların değerlendirilmesi üç aşamada yapılmaktadır. Birinci aşamada makaleler dergi standartları açısından incelenir, yazım kurallarına uymayan makaleler reddedilir. Makale yazım kurallarına göre düzenlendikten sonra aynı isimle yeniden dergiyе yüklenir. İkinci aşamada makaleyi editör kurulu tarafından içerik ve yöntem açısından değerlendirilmeye alınır. İlk iki aşamayı tamamlayan makaleler üçüncü aşamaya geçerek incelenmesi için hakemlere gönderilir.

Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvurulur; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları yanıtlaması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minör revizyon, major revizyon, yeniden yazılması gerekli ya da ret kararı çıkabilir. Dergide yayınlanmasına karar verilen makale basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı:

1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazarlar, <http://dergipark.gov.tr/smj> internet adresinden ulaşacakları "Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup (mavi kalemle ve ıslak imzalı olacak şekilde tüm yazarlarca imzalanmış), DergiPark sistemi üzerinden göndermelidirler.

- Olgu sunumu/serisi ve derleme dışındaki bilimsel çalışmalarda etik kurul onay belgesi sisteme yüklenmelidir.
- Veri toplama süreci Aralık 2010 tarihinden önce tamamlanmış çalışmalar kabul edilmeyecektir.
- Bilimsel çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar ha-

- riç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sistemine yüklenmelidir. Yazarların aynı sayıda ilgisim oldukları yalnızca bir çalışmaları yayınlanacaktır.
- SCI, SSCI, SCIE, ESCI veya A&HCI'de indekslenen dergilerde yayınlanmış çalışmalarında Sakarya Tıp Dergisi'nde yayınlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilgilerinin ve varsa linkinin Editöre Sunum Sayfası'nda belirtilmesi gerekmektedir ve hckerbicer@gmail.com adresine mail atılarak hatırlatma yapılmalıdır).
- Yazım dili İngilizce olan bilimsel çalışmaların veya yazım dili Türkçe olan çalışmaların İngilizce özetlerinin yazımında akademik düzenleme hizmeti veren profesyonel kurum veya kuruluşlardan yardım alındığının belgelenmesi durumunda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

Yazımın Hazırlanması

- Derleme türündeki bilimsel çalışmalar için yazar sayısı üçü geçmemelidir.
- Olgusunuamları için yazar sayısı altıyı geçmemelidir.
- Yazılar çift satır aralıklı ve 10 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2.5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Arial olmalıdır.
- Yazılar Microsoft Word formatında olmalıdır. (Tablolar dahil olacak şekilde)
- Kısaltmalar, özetle ve ana metinde kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmesi ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Küçük harflerle yapılan kısaltmalara getirilen eklerde kelimenin okunuşu esas alınır: cm'yi, kg'dan, mm'den, kr.un. Büyük harflerle yapılan kısaltmalara getirilen eklerde ise kısaltmanın son harfinin okunuşu esas alınır: BDT'ye, TDK'den, THY'de, TRT'den, TL'nin vb. Ancak kısaltması büyük harflerle yapıldığı hâlde bir kelime gibi okunan kısaltmalara getirilen eklerde kısaltmanın okunuşu esas alınır: ASELSAN'da, BOTAŞ'ın, NATO'dan, UNESCO'ya vb.
- Editöre sunum sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Editöre sunum sayfasında gönderilen çalışmanın kategorisi, eş zamanlı olarak başka bir dergiyе gönderilmemiş olduğu, daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ile varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.
- Kapak sayfası ayrı bir Word dosyası olarak gönderilmelidir. Kapak sayfasında başlık basit ve anlaşılır şekilde olmalıdır (Türkçe ve İngilizce). Başlık 60 karakterden daha uzun olduğu takdirde İngilizce ve Türkçe kısa başlık da kapak sayfasına eklenmelidir. Tüm yazarların adı, soyadı ve unvanları, ORCID numaraları, çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almalıdır. Bu sayfaya ayrıca "yazışmadan sorumlu" yazarın isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

İstatistik Bilgi Notu

- Kullanılan istatistiksel yöntem, orijinal veriye erişilebilecek bilgili bir okuyucunun rapor edilen sonuçları anlayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır. Kullanılan bilgisayar programı, istatistiksel yöntemle dair açıklama verilmelidir. Çalışma deseni ve istatistiksel yöntemle dair kaynaklar mümkünse belirtilmelidir.
- Sonuçların sunumunda, özellikle ortalama ve yüzdelik verirken, ondalıklı hanelerin gösteriminde virgülden sonra sonra 2 hane kullanılmalıdır (112,2 yerine; 112,20 veya 112,21 gibi). P, t, Z değerleri istisnadır ve virgülden sonra 3 hane verilmelidir (p<0,05 yerine tam değer p=0,001). Tam sayı dışındaki gösterimlerde virgülden sonra iki hane, istatistiksel değerlerin (p,t,z,F,Ki-Kare gibi) virgülden sonra üç hane değerlerin sunulması, p değerlerinin sunumunda p<0,05 veya p>0,05 yerine test istatistiği ile birlikte tam p değerinin (bu değer binde birden küçük olması durumunda p<0,001 biçiminde) gösterilmesi gerekmektedir.

Yazımın Bölümleri

Çalışmanın gönderildiği metin dosyasının içinde sırasıyla, Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler, çalışmanın ana metni, kaynaklar, her sayfaya bir tablo olmak üzere tablolar ve son sayfada şekillerin (varsa) alt yazıları şeklinde olmalıdır. Tablolar kaynaklardan sonra, her sayfaya bir tablo olmak üzere çalışmanın gönderildiği dosya içinde olmalı ancak çalışmaya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.

Araştırma Makalesi:

Öz (Abstract): Türkçe ve İngilizce özetler çalışmanın başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler Amaç (Objective), Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir.

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce

özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction): Giriş bölümünün son paragrafında çalışmanın amacını bildiren bir cümle yer almalıdır.

Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods): Araştırmanın tipi, etik hususlar, kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.

Bulgular (Results) Tartışma (Discussion) Kaynaklar (References)

Olgu Sunumu/Serisi:

Öz (Abstract): Türkçe ve İngilizce özetler makalenin başlığı ile birlikte verilmelidir. Özetler tek paragraflık olmalıdır. (100-150 kelime olmalıdır.)

Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction)

Olgu Sunumu (Case Report) Tartışma(Discussion) Kaynaklar (References)

Derleme:

Öz (Abstract): Derleme özetleri kısa ve tek paragraflık olmalıdır (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz, Türkçe ve İngilizce) Anahtar Kelimeler (Keywords): Türkçe özetten sonra Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce özetten sonra İngilizce anahtar kelimeler belirtilmelidir.

Giriş (Introduction) Konu İle İlgili Başlıklar

Sonuç (Conclusion) Kaynaklar (References)

Editöre Mektup:

Mektuplar, kaynaklar hariç 500 kelimeyi geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce özete gerek yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlanmalıdır. Bir mektup en fazla 4 yazar tarafından yazılabilir. Editöre mektuplar hakem değerlendirme sürecine alınmaz, ancak editör tarafından gerekli durumlarda yazarlardan mektuba cevap vermeleri istenebilir.

Anahtar Kelimeler

- En az 3 en fazla 6 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com).

Kaynaklar

- Yazarlar yalnızca doğrudan yararlandıkları kaynakları yazılarında gösterebilirler.
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Üst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Çalışmada bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir.
- Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org).
- Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır.
- Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemede 100, olgu sunularında da 10 ile sınırlanmasına özen gösterilmelidir.
- Kaynakların dizilme şekli ve noktalamalar aşağıdaki örnekler uygun olmalıdır (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

Örnek: Dilek ON, Yılmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. Acta Chir Belg 2005;105:369-372.

Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(-lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Örnek:

- Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için;
- Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide. 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-577.

- Türkçe kitaplar için; Gökçe Ö. Peptik ülser. Dilek ON, editör. Mide ve Duedonum.1. Baskı. Ankara: Anıt Matbaası; 2001. s:265- 276.
- On-line yayınlar için format; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler

- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.
- Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları ana metnin sonuna eklenmelidir.
- Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazının gönderildiği dosya içinde olmalı ancak yazıya ait şekil, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı bir imaj dosyası (jpeg ya da gif) olarak gönderilmelidir.
- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

Çıkarış ilişkisi: Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi varsa bu açıklanmalıdır

Teşekkür: Bu bölümde yazar olarak ismi geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır.

Yayınlanmak Üzere Gönderilen Çalışmalar İçin Kontrol Listesi

Çalışmalar tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

- Tüm yazarlarca imzalanmış "Telif Hakkı Formu" (mavi kalemle ve ıslak imzalı olacak şekilde)
- Etik kurul onayının PDF veya JPEG formatındaki görüntüsü(Olgu sunumu- serisi ve derleme yazıları için gerekli değildir.)
- Editöre Sunum Sayfası
- Kapak Sayfası
- Yazının Bölümleri
- Türkçe ve İngilizce başlık
- Öz (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar sözcükler (en az3 ve en fazla 6 Türkçe ve İngilizce)
- Uygun bölümlere ayrılmış ana metin
- Kaynaklar yazıda geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Üst Simge" olarak belirtilmelidir.
- Dergi yazı kurallarına uygun olarak hazırlanmış kaynaklar listesi
- Bütün şekil, tablo ve grafikler
- Çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri(çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin(bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sistemine yüklenmelidir.

Kontrol listesinde belirtilen koşulları sağlamayan çalışmalar için değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.



General Information:

Sakarya Medical Journal is a scientific journal that publishes retrospective, prospective or experimental research articles, review articles, case reports, editorial comment/discussion, letter to the editor, surgical technique, differential diagnosis, medical book reviews, questions-answers and also current issues of medical agenda from all fields of medicine and aims to reach all national/international institutions and individuals.

The manuscripts may be related to Emergency Medicine, Forensic Medicine, Family Medicine, Algology, Anatomy, Anesthesiology and Reanimation, Neurosurgery, Pediatrics, Dermatology, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Physiology, General Surgery, Thoracic Surgery, Pulmonary Medicine, Ophthalmology, Public Health, Aviation and Space Medicine, Hematology, Histology and Medical Embryology, Internal Medicine, Obstetrics and Gynecology,

Cardiovascular Surgery, Cardiology, Otorhinolaryngology, Neurology, Nuclear Medicine, Orthopedics and Traumatology, Plastic and Reconstructive Surgery, Radiation Oncology, Radiology, Psychiatry, Sports Medicine, Underwater Medicine and Hyperbaric Medicine, Medical Biochemistry, Medical Ecology and Hydroclimatology, Medical Pharmacology, Medical Genetics, Medical Microbiology, Pathology, Urology disciplines and the subdisciplines of all the above mentioned disciplines. The studies related to the disciplines of Dentistry, Nutrition and Dietetics, Health Care Management will be accepted only if they are related to the Preventive Medicine topics.

The journal is published four times in a year and in March, June, September and December. The official languages of the journal are Turkish and English, but english manuscripts are preferred. Any processes and submissions about the journal can be made from the website: <http://dergipark.gov.tr/smj> Past issues of the journal are also available at this website.

Scientific Policies and Ethics Responsibility:

The author(s) undertake(s) all scientific responsibility for the manuscript. All the authors must actively participate in the study. The author(s) guarantee(s) that the manuscript itself or any substantially similar content of the manuscript has not been published or is being considered for publication elsewhere. If the manuscript had been presented in a meeting before; the name, date and the province of the meeting should be noted.

The protocol of the clinical investigations must be approved by the appropriate ethical committee of the related institution. All manuscripts dealing with human subjects must contain, in the Materials and Methods section, a statement indicating that the study has been approved by the committee or there should be a statement that the research was performed following the Declaration of Helsinki principles (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). In research work which includes humans,

informed consent must be obtained prior to the study and this should be stated in the text. All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Review Process:

The evaluation of the articles submitted to the journal is done in three stages. In the first stage, articles are assessed in terms of the journal publication standards and the articles that do not comply with the writing rules of journal are rejected. After the article is edited according to writing rules of journal, it can be uploaded to the journal with the same name again. In the second stage, the article is evaluated by the editorial board in terms of content and method. The articles that complete the first two stages are sent to the journal referees for the peer review process. If needed, some questions can be asked to the authors to answer; or some defaults may have to be corrected by the authors. The result can be acceptance, minor revision, major revision, rejection in the current form, or rejection. Accepted manuscripts are forwarded for publication; in this stage, all information and data are checked and controlled properly; the proof of the article to be published by the journal are forwarded to the writers for proof reading and corrections.

Copyright Statement:

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" (with a blue pen and wet signature by all authors) that is available in <http://dergipark.gov.tr/smj> and send it through the DergiPark website.

- Ethics committee approval certificate should be uploaded to the system for scientific studies except case report / series and review articles.
- Studies for which data collection process is completed before December 2010 will not be accepted.
- Scientific studies should be uploaded to the DergiPark system including the names and surnames of the authors (all author names should be written and only the first letters of all the words (except connectors) in the title of the study).
- An author can only have one article published in an issue where she/he is the first author.
- Priority will be given to the works of the authors, who refer to any study published in the Sakarya Medical Journal in their studies published in the journals indexed in SCI, SSCI, SCIE, ESCI or A & HCI, (information about the study and the link, if any, should be stated on the Presentation to the Editor Page and e-mail to hckerbicer@gmail.com).
- Priority will be given to studies where it is documented that an assistance has been obtained from professional institutions or organizations providing academic editing services in the writing of scientific studies in English, or in English abstracts of Turkish studies. Manuscript Preparation
- Author number for review articles should not exceed three.
- Author number for case report presentations should not exceed six.
- Articles should be written with double line space in 10 font size and right, left, upper and lower margins should all be 2.5 cm. Writing style should be Arial.
- Manuscripts should be written with Microsoft Word (including tables)
- Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.
- Cover Letter: Cover letter should be written with Microsoft Word and should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.
- Title Page: Title should be written with Microsoft Word. Title also should be concise and informative (in Turkish and English). The title page should include a list of all contributing authors and all of their affiliations. Positions of authors and names of departments and institutions to which they are attached and the province should be written. Supply full correspondence details for the corresponding author, including phone, mobile phone, ORCID number and e-mail address.

Statistical Note:

- The statistical method that used should be stated in detail that a knowledgeable reader can confirm the reported results.
- Statistical terms, abbreviations and symbols must be defined. The computer program and statistical method that used should be described completely.
- References to the study design and statistical method should be indicated if possible.
- In the presentation of the results, especially when giving the average and the percentage, 2 digits should be used after the comma in the display of the decimal places (instead of 112,2, such as 112,20 or 112,21).
- The values of p, t and z are exceptions and 3 digits should be given after the comma (instead of $p < 0.05$, exact value like $p = 0.001$).
- Two digits after comma in non-integer representations, three digits after comma in the presentation of statistical values (p, t, z, F, chi-square) and in the presentation of p values, it is necessary to show the exact p value with the test statistic instead of $p < 0.05$ or $p > 0.05$ (if this value is less than one thousandth, like $p < 0.001$ format).

Article Sections:

- The text file should include the title, keywords and abstract both in Turkish and English, the text of the article, references, tables (only one table for one page) and figure legends (if any), respectively.
- Within the text file, the names of the authors, any information about the institutions, the figures and images (jpeg or gif) should be excluded.

Original Research Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the study. Abstracts should be divided into Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion and should not exceed 250 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction: In the last paragraph of the introductory section, there should be a specific sentence that states the purpose of the study.

Materials and Methods: The type of research, ethical issues, statistical analysis methods used should be specified.

Results Discussion References

Case Report/Series Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the article. Abstracts should be single-paragraph and must be 100- 150 words.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction Case report Discussion References

Review Articles:

Abstract: Review abstracts should be short and single paragraph, 100-150 words on average, non- sectioned and Turkish (and English) or English only.

Keywords: Turkish keywords should be indicated after the Turkish abstract and English keywords should be indicated after the English abstract.

Introduction

Topic related titles Conclusion References

Letter to the Editor:

Letters should not exceed 500 words, excluding references. There is no need to Turkish and English abstracts. The number of references should be limited to 5. A letter can be written by up to 4 authors. Letters to the editor are excluded from the peer review process. However, the editor may ask the authors to respond to the letter when necessary.

Keywords:

- They should be minimally 3 and maximally 6 and should be written in Turkish and English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- English key words should be appropriate to "Medical Subject Headings (MESH)" (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Turkish key words should be appropriate to "Turkey Science Terms" (www.bilimterimleri.com)

References:

The authors are required to cite only those references that they can submit to the Journal in the event they are requested to do so. References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double- spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used

in the Cumulated Index Medicus (www.icmje.org). Only list the literature that is published, in press (with the name of the publication known) or with a doi number in references. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 10 for case reports.

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation): Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Dilek ON, Yilmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. *Acta Chir Belg* 2005;105(4):369-72.

Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages. Example: Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), *Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide*. 6 st ed. New York: McGraw- Hill Co; 2005. p.573-77.

Format for on-line-only publications; DOI is the only acceptable on-line reference.

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

- All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.
- Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.
- Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files.
- The manuscripts containing color figures/pictures/tables would be published, if accepted by the Journal. In case of publishing colorful artwork, the authors will be asked to pay extra printing costs.
- All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.
- For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.
- Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details.

Conflict of Interest:

If any of the writers have a relationship based on self-interest, this should be explained.

Acknowledgment:

Only acknowledge persons and institutions who have made substantial contributions to the study, but was not a writer of the paper.

Checklist for Submitted Articles:

- Articles must be complete.
- They must include the following:
- Cover Letter
- Title Page
- Article sections
- Turkish and English titles
- Abstract (250 words) (Turkish and English)
- Keywords (minimum 3; maximum 6)
- Article divided into sections appropriate
- Complete and accurate references and citations
- List of references styled according to "journal requirements"
- All figures (with legends) and tables (with titles) cited.
- "Copyright Form" signed by the responsible author (with a blue pen and wet signature)

Manuscripts lacking any of the above elements will be rejected from the review process.

HAKEM LİSTESİ

Prof. Dr. Yusuf Yürümez	Dr. Öğr. Üyesi Sermin Tok Umay
Prof. Dr. Mustafa Güleç	Dr. Öğr. Üyesi Fethi Emre Ustabasıoğlu
Prof. Dr. Nihat Sapan	Dr. Öğr. Üyesi Aysel Özşaban
Prof. Dr. Erdem Akbal	Dr. Öğr. Üyesi Şengül Üzen Cura
Prof. Dr. Fahri Oğuzkaya	Dr. Öğr. Üyesi Yasin Yaşa
Prof. Dr. Tahir Kahraman	Dr. Öğr. Üyesi Şuayip Burak Duman
Prof. Dr. Gönül Aslan	Dr. Öğr. Üyesi Nihat Aydın
Prof. Dr. Tekin Karsligil	Dr. Öğr. Üyesi Esra Atılgan
Prof. Dr. Ayhan Taştekin	Dr. Öğr. Üyesi Ilgın Sade
Prof. Dr. Mehmet Gül	Dr. Öğr. Üyesi İlker Fatih Sarı
Prof. Dr. Nurcan Yabancı Ayhan	Dr. Öğr. Üyesi Ayşenur Akatlı
Doç. Dr. Mehmet Taşpınar	Dr. Öğr. Üyesi Asuman Kilitçi
Doç. Dr. Zübeyir Huyut	Dr. Öğr. Üyesi Gupse Turan
Doç. Dr. Kenan Karbeyaz	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Reşat Ceylan
Doç. Dr. Ramazan Akcan	Dr. Öğr. Üyesi Derya Yapar
Doç. Dr. Zahide Şimşek	Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Nevzat Topçu
Doç. Dr. Deniz Gülabi	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Volkan Doğan
Doç. Dr. Şenol Adanur	Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Azim OKYAY
Doç. Dr. Ahmet Karagöz	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Can Erdem
Doç. Dr. Mehmet Mustafa Can	Dr. Öğr. Üyesi Suat Terzi
Doç. Dr. İbrahim Caner	Dr. Öğr. Üyesi Fazile Nur Ekinci Akdemir
Doç. Dr. Elif Betül Türkoğlu	Dr. Öğr. Üyesi Alauddin Kochai
Doç. Dr. Hasan Rıza Aydın	Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Bol
Doç. Dr. Sezen Koçarlan	
Doç. Dr. Metin Çeliker	
Doç. Dr. Uğur Acar	
Doç. Dr. Hilal Yıldırım	
Doç. Dr. Muhammed Batur	
Doç. Dr. Dilek Öztaş	
Doç. Dr. Ufuk Berberoğlu	

İÇİNDEKİLER / CONTENTS**DERLEME / REVIEW (369-397)**

- 369 **Mast Hücre- Aracılı (Histaminerjik) Anjioödem Yaklaşım: Klinik Spektrum ve Tanı**
Approach to Mast Cell-Mediated (Histaminergic) Angioedema: Clinical Spectrum and Diagnosis
Öner Özdemir
- 379 **Acil Serviste Tanı Atlanmasına Neden Olan Hatalar ve Zorluklar**
Errors and Difficulties in Missing Diagnosis in Emergency Department
İlker Çolak
- 387 **Yaşlılarda Bası Yaraları ve Beslenme Tedavisi**
Pressure Ulcers and Nutritional Treatment in Older Adults
Rümeysa Yeniçağ, Neslişah Rakıcioğlu

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (398-549)

- 398 **Adana Çukurova İlçesinde Yaşayan Hane Halkının Atık İlaç Konusunda Bilgi, Tutum ve Davranışları**
Knowledge, Attitudes and Behaviors of Households Living in Cukurova District in Adana about Medical Waste
Duygu Ayabakan Çot, Necdet Aytaç, Muhsin Akbaba
- 406 **İnvaziv Duktal Meme Kanseri Genç Olgularda MR Bulgularının, BRCA Mutasyon ve İmmünohistokimyasal Sonuçları ile Korelasyonu**
Correlation of MRI Findings with BRCA Mutation and Immunohistochemical Results in Young Patients with Invasive Ductal Breast Cancer
Kıyasettin Asil, Furkan Ertürk Urfalı, Mine Urfalı, Yasemin Anıl Eyüboğlu Tanrıverdi, Havva Belma Koçer
- 412 **Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının Glomerüler Filtrasyon Değerinin Bağımsız Değişkenler ile Yordama Gücü**
IPredictability of Glomerular Filtration Value of Chronic Renal Failure Patients with Independent Variables
Özlem Doğu Kökcü, Döndü Sevimli Güler, Savaş Sipahi, Kenan Evren Öztıp
- 420 **Anizotropik Amblyopi Olgularında Retina Sinir Lifi Tabakası, Maküla Kalınlığı ve Gangliyon Hücre Kompleksinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer, Macular Thickness and Ganglion Cell Complex in Cases with Anisotropic Amblyopia
Turgay Uçak, Nurdan Gamze Taşlı, Erdiñ Bozkurt, Erel İçel, Yücel Karakurt, Sümeyye Burcu Ağcayazı, Mahmut Atım
- 426 **Hayvancılıkla Uğraşanlarda Zoonotik Hastalıklarla İlgili Bilgi, Tutum ve Davranış Üzerine Kesitsel Bir Çalışma**
A Cros Sectional Study On Knowledge, Attitude and Behavior About Zoonotic Diseases in Farmers
Musa Şahin, Ersin Nazlıcan, Muhsin Akbaba
- 433 **Üniversite Öğrencilerinde Ağrı, Aleksitimi, Depresif Belirti Yaygınlığı ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Pain, Alexithymia, Depressive Symptom Prevalence and Quality of Life in University Students
Mehmet Kurtaran, Seda Bakır, Ebru Şeker Abanoz, İpek Yeldan
- 442 **The Relationship Between Serum Urotensin II Level and Contrast-Induced Nephropathy and One-Year Clinical Follow-Up Findings in Patients with Coronary Slow Phenomenon Undergoing Percutaneous Coronary Intervention**
Perkütan Koroner Girişim Yapılan Koroner Yavaş Akım Olgularında, Serum Ürotensin II Düzeyi ve Kontrast Kaynaklı Nefropati Gelişimi ile Bir Yıllık Klinik Takip Bulguları Arasındaki İlişki
Mustafa Ahmet Huyut
- 455 **Kronik Hepatit C Tedavisinde Direkt Etkili Antiviral Ajanların Tedavi Yanıtının Gerçek Yaşam Verileri: Tek Merkez Çalışması**
The Real-World Outcomes of Virologic Response of Treatment with Direct Acting Antiviral Agents of Chronic Hepatitis C: Single Center Study
Özlem Özer Çakır
- 464 **Atnalı Böbreklerde Perkütan Nefrolitotomi Deneyimlerimiz**
Our Experience on Percutaneous Nephrolithotomy in Horseshoe Kidney
Hüseyin Aydemir, Salih Budak, Fikret Halis, Deniz Gül, Hacı İ. Çimen, Osman Köse, Hasan S. Sağlam, Ahmet Gökçe

- 470 **Evaluation of the Patients Admitted to the Emergency Room due to Poisoning in terms of Clinical Characteristics and Costs**
Zehirlenme Nedeniyle Acil Servise Başvuran Hastaların Klinik Özellikler ve Maliyet Açısından Değerlendirilmesi
Hakan Hakkoymaz, Ali İhsan Kılıcı, Özlem Güler, Fatih Nazmi Yaman, Ramazan Azim Okyay
- 479 **18 Yaş Altı Yabancı Cisim Aspirasyonu Olgularının İncelenmesi**
Evaluation of Foreign Body Aspiration Cases Under 18 Age
Hüseyin Kafadar, Safiye Kafadar
- 485 **Kahramanmaraş Sütcü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları**
Microorganism Isolated from Blood Culture and Their Antimicrobial Susceptibilities Obtained at Kahramanmaraş Sütcü İmam University Health Practice and Research Hospital
Burak Küçük, Gökhan Arıcan, Damla Gülderen, Hacer Uğurlu, Kezban Tülay Yalçınkaya, Murat Aral
- 492 **Panoramik Radyografilerde Fraktal Analiz Metodunun Uygulanması ve Değişik Röntgen Cihazlarının Fraktal Boyut Değerine Etkisi**
Application of Fractal Analysis Method on Panoramic Radiographs and Effect of Different X-Ray Devices on Fractal Dimension Value
İsmail Gümüşsoy
- 499 **Türkiye'de Diyabetik Retinopati Tanısında Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı**
Off-Label Drug Use in Diagnosis of Diabetic Retinopathy in Turkey
Hanife Rahmanlar, Cemile Üçgül Atılgan, Mehmet Çıtırık, İbrahim M. Yaradılmış, Hakkı Gürsöz
- 506 **Knee Arthropathy and Bilateral Total Knee Arthroplasty Ratio in Hemophilia A Patients**
Hemofili A Hastalarındaki Diz Artropatisi ve Bilateral Total Diz Artroplastisi Oranı
Levent Bayam, Justine Theaker, Sanat V Shah
- 513 **The Importance of Computed Tomography Guided Transthoracic Fine Needle Aspiration Biopsy / Cell Block Method in Early Diagnosis and Treatment of Lung Lesions: Cytopathologic Analysis in 354 Cases**
Akciğer Lezyonlarının Erken Tanı ve Tedavisinde Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biopsisi/Hücre Bloğu Yönteminin Önemi: 354 Vakada Sitopatolojik Analiz
Arzu Tasdemir, Mithat Fazlıoğlu
- 522 **Our Experiences with Peripherally Inserted Central Catheters in Newborn Infants**
Yenidoğan Bebeklerde Periferden Yerleştirilen Santral Kateter Deneyimlerimiz
Mustafa Kara, Kadir Şerafettin Tekgündüz, Naci Ceviz
- 528 **Intra-articular Ozone Treatment of Infection in a Knee Prosthesis Model**
HEnfekte Diz Protez Modelinde İntraartiküler Ozon Tedavisi
Alper Kurtuluş, Murat Oto, Ahmet Esat Kiter
- 536 **Effect of Intermittent Hypoxia on Cardiac Muscle Calcium Homeostasis in Experimental Type 1 Diabetes Mellitus**
Deneyisel Tip 1 Diabetes Mellitusta Aralıklı Hipoksinin Kardiyak Kas Kalsiyum Homeostazisine Etkisi
yhan Tanyeli, Metin Baştuğ, Derya Güzel Erdoğan, Ali Doğan Dursun, Fırat Akat, Demet Tekin, Hakan Fıçıcılar
- 544 **Fasiyal Paralizli Hastalarda Başvuru Süresi ile Paralizi Derecesi Arasındaki İlişki**
The Association Between Severity of Paralysis and Duration of Admission in Patients with Facial Paralysis
Doğukan Özdemir, Abdulkadir Özgür, Mehmet Çelebi, Dursun Mehmet Mehel, Asude Ünal, Gökhan Akgül, Tuğba Yemiş
- OLGU SUNUMU / CASE REPORTS (550-564)**
- 550 **Candida Globosa'nın Etken Olduğu Bir Piyojenik Karaciğer Apsesi Olgusu**
A Case of Pyogenic Liver Abscess Caused by Candida Globosa
Mahmut Sünnertçioğlu, Ali İrfan Baran, Mehmet Çelik, Yusuf Arslan, Mustafa Kasım Karahocagil
- 554 **Xanthogranulomatous Cholecystitis: A Case Report**
Ksantogranüloamatöz Kolesistit: Bir Vaka Sunumu
Selma Erdoğan Düzcü, Roni Kazazi
- 352 **Heterofil Antikor İnterferansının CA 19-9 Ölçümüne Etkisi: Bir Olgu Sunumu**
Effect of Heterophyll Antibody Interference on CA 19-9 Measurement: A Case Report
Erdem Çokluk, Fatma Betül Tuncer, M. Ramazan Şekeroğlu, Ceyhan Gözükar, Süret Ağaç, Sezen İrmak Gözükar

Mast Hücre-Aracılı (Histaminerjik) Anjioödeme Yaklaşım: Klinik Spektrum ve Tanı

Approach to Mast Cell-Mediated (Histaminergic) Angioedema: Clinical Spectrum and Diagnosis

Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195, Adapazarı, Sakarya, Türkiye

T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 16.07.2019

Orcid:

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Öz

Anjioödem mukoza ve cildin alt tabakasında bulunan kapillerlerden artmış plazma sızmasına bağlı oluşan lokal, enflamatuvar olmayan ve kendini sınırlayan bir ödem türüdür. Anjioödem vakalarının çoğundan histamin ve bradikinin adlı mediatörler sorumludur. Bu mediatörlere göre, anjioödem sıklıkla histamin- ve bradikinin-aracılı anjioödem olarak sınıflandırılır. Anjioödem ürtikerin bir belirtisi olarak kabarıklıkla beraber olabilir ve bu şekli çoğunlukla histaminerjik (allerjik, IgE-aracılı) tipte ilişkilidir. Histaminerjik anjioödem en sık anjioödem nedenidir. Anjioödem, akut (semptomlar 6 haftadan kısa sürerse) veya kronik (semptomlar 6 haftadan uzun sürerse) olarak da ayrılabilir. Anjioödem, ürtikerle (kaşıntılı kabarıklık) beraber olup olmamasına göre de daha ileri sınıflanabilir. Kaşıntılı kabarıklık beraber olan anjioödem, akut ya da kronik, spontan ya da indüklenabilir bir ürtikerin göstergesidir. Kaşıntılı kabarıklık olmayan anjioödem, ürtikerli hastaların yine de %10'unda görülebilir fakat ayrı bir semptom olarak da oluşabilir. Doğru teşhis ve uygun tedaviyi seçmek için, klinik tablonun bariz heterojenliğinden dolayı, anjioödem fenotipinin ve semptomların altında yatan mediatörün iyi bilinmesi esastır. Histamin-aracılı anjioödem için asıl tedavisi antihistamin, kortikosteroid ve epinefrindir. Bu derlemede, kabarıklık beraber olan/olmayan histaminerjik anjioödemde özgün epidemiyoloji, patofizyoloji ve klinik spektrum ve ayırıcı tanı detaylı olarak tartışılmaktadır. (Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(3):369-378)

Anahtar Kelimeler

Histamin; anjioödem; ürtiker

Abstract

Angioedema is described as local, noninflammatory edema that is restricted as a result of augmented plasma leakage from the capillaries situated in the profound layers of the skin and the mucosae. The mediators, histamine and bradykinin, are held responsible in the pathophysiology of most of the angioedema cases. According to these mediators, angioedema is essentially characterized into histamine- or bradykinin-mediated angioedema. Angioedema can happen with wheals as an indicator of urticaria, and this type is often associated with histaminergic (allergic, IgE-mediated) type. Histaminergic angioedema is the most common reason of angioedema. Angioedema is classified as either acute (symptoms lasting less than 6 weeks) or chronic (lasting more than 6 weeks). It is more categorized into angioedema manifesting with or without wheals. Angioedema with wheals is a marker of urticaria, acute chronic, spontaneous or inducible. Angioedema without wheals is still presented in around 10 % of patients having urticaria, but it may also occur as a separate entity. Owing to noticeable variability of clinical pictures, complete understanding of angioedema phenotypes and the underlying mediator of symptoms are vital for accurate diagnosis and selecting the proper treatment modality. The principal therapies of histamine-mediated angioedema are antihistamines, corticosteroids, and epinephrine. In this present review, the distinctive epidemiology, pathophysiology and clinical spectrum of histaminergic angioedema, with/without wheals, and differential diagnosis are discussed in details. (Sakarya Med J 2019, 9(3):369-378).

Keywords Histamin; angioedema; urticaria

GİRİŞ

Bu derlemeye önce anjioödemın kısa tarihi, tanımından bahsederek başlanılacak, daha sonra histaminerjik anjioödem (Mast hücre- aracılı anjioödem: MHAAÖ) epidemiyolojisi, patogenezi, klinik spektrum, tanı ve ayırıcı tanısından bahsedilerek bitirilecektir.

Genel Tarihi Perspektif

Ürtiker ilk defa milattan önce 200 yıllarında bildirilmesine ve Hippokrat'ın organların şişmesini 'oıdēma' olarak tarif etmesine rağmen, anjioödemın gerçek tanınması ise 4-5 asır öncesine dayanmaktadır.^{1,2} Terim olarak 'Angioedema' ilk Marcello Donati tarafından 1586'da ortaya atılmıştır.¹ Genç bir İtalyan Kont'ta yumurta allerjisine bağılı dudak şişmesini tarif etmek için kullanılmıştır. Bilimsel olarak ilk tanımlayan 1876 yılında John Laws Milton idi.³ 1882 yılında Quincke, oluşumunda nöronal elementlerin rolünü düşündüğünden "Anjionörotik Ödem" olarak tanımlamış, daha sonra adına ithafen Quincke ödemi denilmiştir.¹

1888'de herediter formu, William Osler tarafından tanımlanmıştır.⁴ 1960'lardaki geriye dönük literatür değerlendirmelerinde, 17. yy İsveç kilise kayıtları araştırılırken ölüm nedeni olarak belirtildiğı görülmüştür.¹ Daha sonra herediter anjioödemın, biokimyasal temelleri çözülmüş ve C1 İnhibitör (C1-INH) eksikliğine bağılı meydana geldiğı bulunmuştur.⁵

Önceleri anjioödem allerjik, non-allerjik (allerjik olmayan) şeklinde basitçe sınıflandırılırken; daha sonra mediyatörlerine/patofizyolojik nedenlere göre de sınıflamalar yapılmış, 2017 yılında WAO/EAACI ortak çalışma grubunun sınıflamasına göre Bradikinerjik, MHAAÖ ve idyopatik olarak 3 ana gruba ayrılmıştır.⁶⁻¹¹

Anjioödem'in Tanımı ve Diğer Ödemlerden

Ayırt Ettiren Özellikleri

Basitçe inflamatuvar olmayan, lokal, kendini sınırlayan (çevresi sınırlanmış) ödem diyebiliriz. Derinin en alt (dermisin reticularis) tabakası, cilt altı, üst solunum yolu ve

gastrointestinal sistem submükozal tabakalarındaki kapiller damarlardan artmış plazma sızmasına bağılı oluşur.^{2,7} Dokuda histamin, prostaglandin, lökotrien, bradikinin, vb. endojen inflamatuvar elementlerin birikimine bağılı endotel hücre permeabilitiesinde artış sonucu vazodilatasyon, interstisyel dokuya plazma sızıntısı söz konusu olmakla beraber, bu tablo tipik enflamatuvar bir süreçte dönmeyiz. Dokuda eozinofil birikimiyle karakterize allerjik anjioödem dışında, anjioödem yerinde hücre infiltrasyonu olmaz.² Yani enflamasyon olmaksızın bölgesel sıvı birikimi olmaktadır. Enflamasyonu gösteren Celsus tetradı (tumor, rubor, dolor ve calor)'nın sadece tumor: Şişlik (ödeme bağılı) özelliğı vardır. Bu lokal sınırlı enflamasyon aniden başlayıp 5 günden kısa sürede geriye iz bırakmadan iyileşir.^{9,10,12,13}

Göde bırakmaz, daha çok asimetrik ve vücutta yer çekiminden bağımsız oluşur. Daha çok gevşek (laks) deride (yüz, genital bölge, vb.) tutulum görülür. Ödemın sınırları keskin olmayıp, sıklıkla renksiz veya hafif eritemli olabilir. Şişlikler genellikle kaşıntısız, bazen yanma hissi olmasına rağmen sıklıkla ağrısızdır. Bazen ısı artışı ve/veya ağrı, çok nadiren belki kaşıntı olabilir. Ağrı ve hassasiyet cildin yapısındaki sinirlerin aşırı gerilmesine bağılı nadiren oluşabilir. Ciltte deskuamasyon ve lekelenme yoktur, fakat kaşımaya bağılı morluk olabilir. Özellikle, MHAAÖ kaşıntı ve ürtikerle beraber görülebilir.^{2,7-14}

Epidemiyolojisi (Genel Prevalans)

Mast hücre-aracılı anjioödem ile ilgili net veriler olmakla beraber, WAO (Dünya Allerji Organizasyonu)'nun bildirdiğı ve ABD'de yapılan çalışmalarda; toplumda ürtiker ve/veya anjioödemın ömür boyu prevalansı %20-25 olarak saptanmıştır.^{2,15} Genelde anjioödem prevalansı 1/4.000- 50.000 olarak belirtilmektedir.¹² Toplumda ortalama ömür boyu anjioödem insidansı %10-15 olarak bildirilmiştir.¹⁶ Yapılan değışik çalışmalarda kronik ürtikerli hastaların yaklaşık yarısında (%30-50'sinde) anjioödem de rastlanmaktadır.¹⁴ Özellikle MHAAÖ ürtikerle beraber görülebilir. Ürtiker-anjioödem tablolarının %10-15'inde

anjioödem yalnız başına bulunmaktadır.^{2,14,17} Anjioödem erişkinlerde (40-50 yaş arası) ve kadınlarda daha sıktır. Fakat idiyopatik anjioödem (ürtikersiz) daha sık erkeklerde görülür. Günlük pratikte histaminerjik (allerjik) ve ilaca bağlı anjioödem en sık karşımıza çıkanlardır.^{7,15}

Mast Hücre-Aracılı (Histaminerjik)

Anjioödem Patofizyolojisi

Mast hücre immünolojik (IgE-bağımlı / -bağımsız) ya da immünolojik olmayan yollarla da aktive olabilir. Aktivasyonunun en bilinen ana immünolojik yolağı IgE-aracılı tip I hipersensitivite (aşırı duyarlık) mekanizmasıdır.^{7,18} Fakat çoğunda bu mekanizma olmadan da oluşur. Mast hücre aktivasyonu tip II ve III aşırı duyarlık reaksiyonu ile de oluşabilir. Tip II aşırı duyarlık mekanizması sonucu aktivasyonuna örnek, kronik spontan ürtikerli hastada IgE'ye ve/veya FcεR1'ne IgG otoantikoru bağlanmasıyla anjioödem oluşumudur. Tip III aşırı duyarlık mekanizması ise, dolaşımdaki immun komplekslerin IgG/IgM için Fc reseptör ifade eden Mast hücrelerine bağlanmasıyla meydana gelir. Ürtikeryal vaskülit ve serum hastalığı örneğidir. Mast hücresinin innat (doğal) immünitede rol oynayan membran reseptörleri (anafilatoksin, Toll-benzeri reseptör, vb.) üzerinden dahi degranülasyona uğradığı düşünülmektedir.^{7,14}

İmmünolojik olmayan yolakla aktivasyona örnek, ilaç (opiat, radyokontrast madde), haptan ya da fiziksel uyarıcı (basınç, soğuk vb.) gibi bazı maddelerin direkt Mast hücre toksisitesi üzerinden etkisi burada rol oynamaktadır. İmmünolojik olmayan mekanizma IgE-aracısız bir eylem olup, direkt Mast hücre aktivasyonuna bağlı, 1 saat içinde oluşur. Opiatlar Mast hücre ve bazofildeki opioid reseptörlerine bağlanarak; radyokontrast madde, Mast hücre etrafında osmolaliteyi değiştirerek degranülasyona yol açar.^{19,20} Yine solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda, nadiren erişkinlerde, akut ürtikerle beraber en sık görülür. Bakteri, virüs, parazit veya mantar gibi patojenler: Helicobacter, Streptococci, Staphylococci, Giardia Mycoplasma, hepatit virüsü, Norovirus, Parvovirus B19, Anisakis simplex ve Entamoeba ssp. anjioödem, neden olabilir. Patofiz-

yolojisinde enfeksiyon esnasında ortama salınan anafilatoksinler, C3a, C5a, ve insan (antibakteriyel) bakteri karşıtı peptid B-defensin ve substance P gibi maddelerin Mast hücresinden degranülasyona yol açması rol oynar. Benzer şekilde, farelerde, influenza A-spesifik IgG2a, IgG2b ve IgG1'lerin degranülasyona yol açtığı gösterilmiştir.²⁰

Mast Hücre Mediyatörlerinin Degranülasyonu

Mast hücresinin immünolojik (IgE-bağımlı / bağımsız) ya da immünolojik olmayan yolla degranülasyonu aşağıdaki gibi oluşur.

Spesifik antijen/allergen FcεR1'ne çapraz bağlanmasından dolayı FcεR1'nün γ-zincirine yakın yerleşimli (immunoreseptör tirozin kinaz aktivasyon motifi) hücre içi tirozin kinazı aktive olur. Protein kinaz C aktivasyonu, hücre içi kalsiyum artışı sonucunda granül içinde depolanmış mediyatörlerin (Histamin, triptaz, kimaz, vb.) ve sonrasında sentezlenen yeni mediyatörlerin granülden salınımına yol açar. Mast hücre aktivasyonu sonrasında sitokinler TNF-α, IL-3, IL-4 ve IL-5; Lipoksijenaz ürünleri lökotrienler (LTC4- LTD4); COX enzim ürünü prostaglandin (PGD2) ve kemokinler: IL-8 (NAP-1) salınır. Salınan Histamin de damarlarda bulunan H1 ve H2 reseptörlere bağlanır, vazodilatasyon ve permeabilite artışına neden olarak anjioödem oluşturur.^{7,18, 20}

A-) Primer cevap: Allerjene maruziyetten saniye-dakikalar sonra, histamin gibi depolanmış vazoaktif aminlerin salınımıyla meydana gelir. Düz kaslar kasılır ve bronkospazm oluşur. Vasküler permeabilite artar (vazodilatasyon) ve glandüler sekresyon oluşur.

B-) Sekonder veya geç faz cevabı: Allerjene maruziyetten 8-12 saat sonra gerçekleşir. Lökotrien, kemokin, prostaglandin ve platelet-aktive eden faktör gibi yeni sentezlenen ürünler salınır. Sitokinler (IL-1, -2, -5, -6, -8, -9, -13 vb.) ve büyüme faktörleri (e.g., vasküler endotelial growth faktör: VEGF) oluşturulup salınır. Ayrıca, dokulara lökosit özellikle eozinofil infiltrasyonu sonucu enflamasyon mey-

dana gelir.²⁰

Anjioödem'in Genel Sınıflaması / Tipleri

Önceleri basitçe IgE-aracılı olup olmadığına göre allerjik / nonallerjik (alerjik olmayan) şekilde ayrılmasına rağmen, son zamanlarda değişik sınıflamalar ortaya konulmuştur. Anjioödem dokusunun içerdiği mediyatörlere, endotiple-re, patofizyolojiye göre çeşitli sınıflamalar getirilmiş olup bir fikir birliği ve genel kabul gören bir sınıflamaya halen ihtiyaç vardır.^{2,9,11,17,21,22} Bahsedildiği gibi, en son sınıflamalardan biri 2017 yılındaki Dünya Allerji Organizasyonu/ Avrupa Allerji Klinik İmmünoloji Akademisi (WAO/EA-ACI) grubunun yaptığı Bradikinerjik, Mast hücre -aracılı (histaminergic) anjioödem (MHAAÖ) ve idiyopatik (nedeni bilinmeyen) şeklinde anjioödem'in 3 ana gruba ayrılmasıdır.¹¹

Mast Hücre -Aracılı (Histaminergic) Anjioödem

Literatürde bazen diğer eş isimler de kullanılmaktadır. Allerjik (IgE-aracılı) anjioödem bunlardan biridir. Yine anti-histaminiklere tedavi cevabı iyi olduğundan histamin aracılı (\pm IgE-aracılığı) anjioödem de denilmektedir.²⁰ Burada IgE-aracılığı olmadan direkt Mast hücreden histamin salınabilmesi ve ayrıca Mast hücreden salınan heparin gibi bir mediyatörün bradikinin oluşumuna yol açabilmesi IgE-aracılığına (alerjik/nonallerjik) veya sadece salınan mediyatöre göre olan (Histamin, Bradikinin, Lökotrienler?) sınıflamaların yeterli olmadığını ortaya koymakta ve bu konudaki kafa karışıklığını izah etmektedir.^{19,23}

Bu derlemede, immünolojik (IgE-aracılı/-aracısız) ya da non-immünolojik mekanizmalarla Mast hücre mediyatörü histaminin salınımı ile gerçekleşen histaminergic anjioödem anlatılacaktır.

Mast Hücre -Aracılı Anjioödem:

Bradikinerjik Anjioödemden Farkları?

Hızlıca gelişip 24-48 saatte tipik olarak iyileşir. Genellikle histamin-aracılı ve vakaların %50'sinde ürtikerle beraber ve kaşıntılıdır. Özellikle ürtiker eşlik edenlerde tetikleyici

ci neden olan allerjen saptanır ve sakınılırsa kendinden geçer, fakat bir çok hastada ataklar tekrarlar ve ürtiker 6 haftadan daha uzun sürer (kronikleşir) ve bu takdirde allerjeni tespit etmek çok daha zordur. Atopiklerde daha sık görülebilir ama, sıklıkla kişide atopi olmadan meydana gelir. Bilinen tetikleyici unsurlar arasında en sık ilaç, gıda, lateks allerjisi ve böcek sokmaları (venom allerjisi) gelmektedir. Anti-histaminik/kortikosteroid/adrenalin tedavisine yanıtı iyidir (Tablo 1).

Tablo 1. Histaminergic anjioödem'in ayırt edici özellikleri²⁶

Süre	Hızlı oluşur ve 24-48 saat içinde tipik olarak kaybolur
Deri tutulumu	Vakaların yarısında ürtiker ile beraber bulunur ve kaşıntılıdır
Organ tutulumu	Bölgesel olup bazen de önemli iç organları tutup yaşamı tehdit edebilir
Diğer Belirtiler	Oral alınmışsa karın ağrısı, kusma vb. semptomlara yol açabilir
Tetikleyiciler	İlaç, gıda, lateks ve venom allerjileri
Risk faktörü	Atopiklerde sık fakat sık olarak atopik olmadan oluşur
Tedavi yanıtı	Antihistaminik/ steroid/ adrenalin tedavilerine yanıtı iyidir.

Bazen belli bölgede bazen de önemli iç organları tutup yaşamı tehdit edebilen semptomlara (hipotansiyon, senkop, şok vb. bulgular) neden olabilmektedir. Yine allerjen ağızdan (oral yolla) alınmışsa gastrointestinal sistemine ait karın ağrısı, kusma gibi şikayetler de eşlik edebilmektedir.^{6,19,20,24-27}

Klinik Tablo (Klinik Spektrum) Tipleri

Klinikte karşımıza kendi başına (izole) akut/kronik anjioödem, ürtikersiz (kabarıklık olmadan) anjioödem=angioedema without wheals: AEWOW şeklinde çıkabileceği gibi, akut ya da kronik ürtiker (histamin-aracılı) ile de bulunabilen bir bulgu gibi de görebiliriz. Ayrıca nedenini bir türlü bulamadığımız idiyopatik (histaminergic) anjioödem tablosunda da rastlanabilir.^{20,26} Tip III hipersensitivite reaksiyonu'nun da bir sonucu olarak ürtikeryal vaskülit ile beraber olabilir. Non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ)

kullanımına bağlı psödoallerjik de denilen bir tablo gibi (NSAİİ - ilişkili ürtiker/ anjioödem) ortaya çıkabilir.

Aşağıda detaylı anlatılacağı şekilde, Histaminergic anjioödem (MHAAÖ), akut, kronik ve akut ve/veya kronik olabilen anjioödem /ürtikerle beraber ya da ürtikersiz tablolar olarak 3 ana grupta karşımıza çıkabilmektedir.^{9,26} Yine immünolojik ve immünolojik olmayan mekanizma ile oluşan MHAAÖ üç değişik akut tabloda karşımıza çıkabilir.²⁰

Akut Tablolar

i- Akut ürtiker+anjioödem: Mast hücre-aracılı allerjik (IgE-aracılı) mekanizma ile ortaya çıkar. Deri, yüz, dudak, periorbital alan, ekstremiteler ve genital organlar tutulur. Mukoza ödemi dil, boğaz ve larenkste ortaya çıkıp, sonuçta dispneye kadar yol açar. Beraberinde ateş olmaz, 24 saatte kaşıntılı şişlik yatıştır, relaps sık ve beklenmedik şekilde olur. Beraberindeki ürtiker 1-3 hafta arasında sürer.²⁰

ii- Akut ürtiker+anjioödem+anafilaksi: Yukarıdakiler ek olarak tablonun şiddetinden dolayı birden fazla sistemin tutulduğu ve anafilaktik şoka kadar gidebilen tablo görülür.

iii- Akut izole anjioödem (ürtikersiz): Yukarıda anlatılanlardan farkı beraberinde ürtikerin olmamasıdır.

İmmünolojik ve immünolojik olmayan mekanizma ile ürtikerler anjioödem de eşlik ettiği en iyi bilinen MHAAÖ aşağıdaki gibi en az 2 değişik kronik tabloda karşımıza çıkabilir.^{9,15,20,26,27}

Kronik Tablolar

a-) Kronik ürtiker (spontan/ uyarılabilir)- anjioödem: Kronik spontan ürtiker, olguların %30'unda anjioödem ile birlikte. Kronik uyarılabilir (indüklenbilir) ürtiker ya da fiziksel ürtiker de zaman zaman anjioödem (fiziksel anjioödem) ile beraber rastlanır. Fiziksel uyaranlarla meydana gelebilen gecikmiş basınç, soğuk, ısı-temas ürtikeri, vibratuar veya solar /ultraviyole ürtikerlerine eşlik eden

anjioödem histamine ve/ veya Mast hücreden mediatör salınımıyla tetiklenir. Soğuk ve kolinerjik ürtikerler beraberinde en sık anjioödem geliştiği türlerdir. Akuajenik ürtikerin eşliğinde anjioödem meydana gelip gelmediği bilinmiyor.^{7,15}

Soğuk ürtiker/anjioödem: Anjioödem meydana gelmesi için, cilt altı dokusuna kadar erişen ısı değişiminin olması gerekir. Örneğin; soğuk bir materyal ile devamlı temas, dondurma yerken oluşan dudak şişliği, soğuk suda yüzme ile anjioödem meydana gelmesi gibi.

Kolinerjik (generalize ısı) ürtiker/anjioödem: Küçük gezici ürtikeryal döküntüyle beraber görülür. Egzersiz, terleme, sıcak duş, soğuk terleme, şiddetli anksiyete gibi kolinerjik uyarılar ile oluşan pruritik monomorfik geçici ürtikeryal döküntüler birleşir, derine doğru yayılır ve anjioödem oluşturur. Nadir olarak sistemik semptomlara yol açarak da görülebilir.

Derm(at)ografik ürtiker/anjioödem: Tipik dudakta şişme (anjioödem) şeklinde karşımıza çıkar.

Vibratuar ürtiker/anjioödem: Duş sonrası havluyla sırtı ovalama ve önkolu vorteks ile oğuşturma/sürtme ile oluşabilir.²⁰

b-) Rekürrent/kronik ürtikersiz anjioödem (AEWoW): 2014 HAWK (Hereditary Anjioödem International Working Grup) toplantısında (angioedema without wheals: AEWoW= ürtikersiz anjioödem) AEWoW= ürtikersiz anjioödem) hereditary ve akkiz olarak sınıflanmış Mast hücre-aracılı ya da aracısız gelişebilir denilmiştir.^{8,14,28-30} Hereditary olanlar [3 tip: Genetik C1-INH eksikliğiyle giden hereditary anjioödem (HAÖ), normal C1-INH ve Faktör XII mutasyonu ile giden HAÖ ve nedeni bilinmeyen HAÖ] şeklinde; akkiz denilenler ise [4 tip: Akkiz C1-INH eksikliği, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACE-i)'ne bağlı, idiyopatik histaminergic ve idiyopatik non-histaminergic] şeklinde gruplandırılmıştır. Bunlardan (AEWoW

Tablo 2. Ürtikersiz rekürrent anjioödemde değişik tiplerinin klinik özellikleri (kaynak 34'den uyarlanmıştır)

Klinik Özellikleri (Tutulum)	Hereditör AÖ (HAÖ)			Akkiz AÖ (AAÖ)			
	C1-INH HAÖ	FXII-HAÖ	UNKWN-HAÖ	Histm. AÖ	Non-Histm. AÖ	C1-INH AAÖ	ACE-i AÖ
Ekstremitelerde Anjioödem	+++	+++	+++	+	+	++	+/-
Dilde Anjioödem	+	+	+	++	++	++	+++
Gırtlakta Anjioödem	+++	+++	+++	+	+	+++	+++
Gastro-intestinal Anjioödem	+++	+++	+++	+/-	+/-	++	+/-
Semptom üzerine Östrojen etkisi	++	+++	+	-	-	-	-
Başlama Süresi (< 6 saat)	+	+	+	+++	++	+	++
Atağın Süresi (> 48 saat)	+++	+++	+++	+	+	+++	++
Aile hikayesi	+++	+	+++	-	-	-	-

Kısaltmalar: AÖ: anjioödem; C1-INH: C1 esteraz inhibitör; FXII: koagülasyon faktör 12; UNKWN-: nedeni bilinmeyen; Histm.: histaminerjik; ACE-i: anjiyotensin konvertir enzim inhibitör; C1-INH HAÖ: C1-INH eksikliğine bağlı hereditör anjioödem; FXII-HAÖ: faktör 12 gen mutasyonuna bağlı hereditör anjioödem; UNKWN-HAÖ: C1-INH normal ve mutasyonu / nedeni bilinmeyen hereditör anjioödem; Histm. AÖ: rekürren idiopatik ailevi olmayan antihistaminik duyarlı anjioödem; Non-Histm. AÖ: rekürren idiopatik ailevi olmayan antihistaminik duyarlı anjioödem; C1-INH AAÖ: rekürren ailevi olmayan sekonder /tüketim sonucu C1-INH eksikliğine bağlı akkiz anjioödem; ACE-i AÖ: rekürren ailevi olmayan anjiyotensin konvertir enzim inhibitör kullanımına bağlı akkiz anjioödem.

içinde) sadece idiopatik histaminerjik olanlar MHAAÖ olup derlememizin kapsamı içindedir (Tablo 2).^{31,32}

İdiopatik histaminerjik akkiz anjioödem (İH-AAÖ):

En sık görülen AEWoW formudur. Belirgin olmayan bir ürtikerle beraber görülebilir. Kronik ürtiker ve İH-AAÖ benzer patofizyolojik bozukluktur. Çocuklarda rastlanmasına rağmen, 36-42 yaş arası erişkinlerde daha sık görülür. Hızla gelişip 6 saat içinde maksimuma ulaşır, 24-48 saatte geçer. Yüz tutulumu sık olarak görülmesine rağmen, ekstremiteler ve gastrointestinal sistem (<%30) de tutulabilir. Besin, ilaç, arı ve aşılar karşı olan allerji tanı konulmadan dışlanmalıdır. Dört kat yüksek dozda anti-histaminik verilimine yanıtın görülmesiyle tanı doğrulanır.^{14,15,19}

2014 Hereditör Anjioödem Çalışma Grubu (HAWK)'na göre; İH-AAÖ teşhis kriterleri: Histaminerjik anjioödem özelliklerini (kaşıntılıdan ziyade ağrılı 72 saate kadar düzelen deri-mukoza şişmesi) taşımaya ilave olarak, spesifik anjioödem sebeplerinin (aşırı duyarlılık, HAÖ tip 1-3, otoimmün hastalık ve kronik enfeksiyon) dışlandığı ve antihistaminik tedavinin en az %50 oranında şikayet sıklığını azaltacak kadar etkin görüldüğü anjioödem tipi tanımlanmaktadır.^{8,26,32-35} Tekrarlayan ürtikersiz anjioöde-

min (AEWoW) diğer 6 tipinden İH-AAÖ'ün ayrımında en belirgin özellikleri 6 saat içinde başlaması, 48 saatte iyileşmesi ve dil tutulumunun sık olarak görülmesidir.

İmmünolojik ve immünolojik olmayan mekanizma ile oluşan MHAAÖ aşağıdaki gibi en az 2 değişik hem akut hem de kronik her iki tabloda karşımıza çıkabilir.^{9,15,20,27}

Akut veya Kronik Olabilen Tablolar

I-) Psödoallerjik anjioödem (idiyosinkrazi): NSAİİ-ilişkili anjioödem ve/veya ürtiker "psödoallerjik" veya IgE-aracılı aşırı duyarlılık mekanizması ile oluşur.

Psödoallerji oluşumu siklooksijenaz 1-2 (COX-1/-2) enzim inhibisyonuyoludur. Araşidonik asit lipoksijenaz yolu üzerinden yıkılır, vazoaktif sisteinil lökotrienler artar ve inflammasyon meydana gelir. Vazoaktif lökotrienler (LTC-4 ve LTD-4), eritem ve damar permeabilite artışıyla anjioödeme yol açar.^{1,4,26,36} Psödoallerji, NSAİİ ilaçlarına özgün idiyosinkratik bir reaksiyondur. Aspirin buna en sık neden olabilecek etken ajandır.

NSAİİ ilaçlarıyla IgE-aracılı gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir görülür. NSAİİ -ile tekil anjioödem / ürtiker

Tablo 3. Anjioödem taklit eden sendromik durumlar²⁶

Muckle-Wells	Zaman zaman tekrarlayan ürtiker ve persistan şişme, sağırılık ve artrit
Orofasyal Granülopat	Değişik bozukluklara bağlı granülopat dudak şişmesi
Melkersson-Rosenthal	Granülopat dudak şişmesi, persistan bölgesel cilt ödemi ve yüz şişmesi
Laffer Ascher	Tekrarlayan göz kapağı ödemi (bilateral blefaropati)
Morbus Morbihan	Yüzün üst ve orta kısmında sebat eden eritem ve ödem
Gleich sendromu	Eozinofil ile giden epizodik anjioödem
Hipereozinofilik sendrom	Rekürren ürtiker ve anjioödem
Sistemik Kapiller Sızıntı	Aniden gelişen massif anjioödem
DRESS	İlaç döküntüsü, eozinofil, sistemik semptomlar
Cushing sendromu	Kortizol artışına bağlı oluşan gövdenin üstünde ve yüzdeki şişlik
Graves sendromu	Tiroid bezlerinin çok çalışmasına bağlı ortaya çıkan yüzdeki şişlik

veya anafilaksi, bu şekilde meydana gelebilir. İlacın kronik alımında %1.1; intermittan alımda ise daha sık (% 3.6) olur. Kadın cinsi, aile ve kronik ürtiker öyküleri risk faktörlerindedir. Kronik ürtikerli hastaların % 10-30'unda; astımlı ve atopik hastalarda görülme oranları daha yüksektir. NSAİİ -ilişkili anjioödem insidansı yaşlanmayla artar, 5 yaş altında %2; 16- 21 yaş grubunda ise %21 oranda rastlanır. Zayıf COX-1 inhibitörleri (asetaminofen ve aspirin dışındaki salisilatlar) iyi tolere edilir. Spesifik COX-2 inhibitörlerinin de hasta tarafından iyi tolere edilmektedir.

II-) Literatürde bildirilen diğer klinik durumlar: Tip II aşırı duyarlık reaksiyonları ile kronik otoimmün ürtiker, yine Tip III aşırı duyarlık reaksiyonu (antijen-antikor kompleksi) ile de Arthus reaksiyonu / Serum hastalığı ve ürtikeryal vaskülit oluşabilir.

Egzersizle indüklenen / tetiklenen anafilaksi

Anjioödem ve/veya ürtiker ve/veya sistemik semptomlarla karışımına çıkabilir. Yemek ve egzersize başlama sırasında verilen 5 saatlik bir ara egzersizle indüklenen ve besinle ilişkili olmayan anjioödem önlemese de anafilaksi gelişimini önler.

Temas ürtikeri

Derinin allerjenle temasıyla orada aniden ürtiker, anjioödem ve anafilaksi gelişimiyle karışımına çıkabilir. Bu tür reaksiyon IgE- aracılığı ya da diğer aşırı duyarlık mekaniz-

malarıyla meydana çıkar.^{7,18,26}

Teşhis

Tanı esas olarak öykünün iyice sorgulanması ve araştırılmasına dayanmalıdır.

I-) Hikâyede dikkat edilmesi gerekenler

Tetikleyici faktör olan allerjenle temas, ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Yine şişliğin lokalizasyonu ve ürtikerin beraberinde olup olmadığının bilinmesi allerjik ve allerjik olmayan anjioödem ayrılmasında önemlidir.

Yine öykü alınırken anjioödem kendine ait özellikleri aşağıdaki sorularla ortaya konulabilir:²⁶

a-) olguda ürtiker eşlik ediyor mu? İlk olarak başlangıç yaş ve zamanı? Tutulan bölgeler (baş-boyun, ekstremiteler, gastrointestinal sistem) ve beraberindeki semptomlar (başka sebep ya da altta yatan bir tümörü düşündürten) açığa kavuşturulmalıdır;

b-) olgunun steroid, antihistaminik ve epinefrin ilaç tedavisine yanıtı;

c-) muhtemel tetikleyici veya egzaserbe eden unsurlar: İlaçlar (NSAİİ, ACE-i, anjiyotensin II reseptör blokörleri, narkotik ajanlar, östrojenli oral kontraseptif, antibiyotik, nöromusküler bloke eden ajanlar, vb.) lateks, dental veya cerrahi manipülasyon, stress (mental veya fiziksel), egzersiz, enfeksiyon, mens, alkol vb.;

- d-) olgunun komorbid (aynı anda diğer) hastalıklarının (otoimmün ve malignansi) bulunup bulunmadığı?
e-) olgunun önceki hastalık öyküsü: IgE-aracılı besin, ilaç, venom veya lateks allerjisi olmuş mu?;
f-) hastanın aile öyküsü;²⁶

II-) Fizik muayene

Muayene esnasında ürtikerin varlığı/yokluğu, anjioödem nereden yerleştiği, diğer patolojilerin varlığı/yokluğu ortaya konulmalıdır. Allerjik olanda ürtiker sık, nonallerjik formda nadirdir. El-ayakların şişmesi HAÖ'de daha sıktır. Yüzde şişme ACE-i'ne bağlı anjioödemde daha tipiktir. Sellülit ya da dolaşım ve lenfatik sistem bozukluğuna bağlı periferik ödem, boyun yumuşak doku şişliği, assit ve gastrointestinal sistem hastalığına bağlı ödem ile anjioödem ayırt edilmelidir.

III-)Laboratuvar

Laboratuvar tahlilleri histamin salınım kaynağını/ sebebini ya da diğer alta yatan nedenleri bulmaya yardım etmemelidir. Deri prik testi ve spesifik IgE testleri ile tetikleyici faktör meydana çıkarılmalıdır. Anamnezde özellikle bir allerjen suçlanmazsa, rutin yapılan deri prik / spesifik IgE testlerinin istenmesi önerilmez.

Ayrıca serum triptaz ve idrar histamin seviyeleri MHAAÖ'ün teşhisinde yardımcıdır. Serum triptaz düzeyinin, mastositoz şüphesi yoksa, akut periyodun 4.-6. saatleri içinde bakılması yardımcı olur. Serum komplement (C4) düzeyinin normal bulunması faydalıdır. Hematolojik-Gleich sendromu: Yüksek IgM, anjioödem ve hipereozinofili ile seyreden ve/veya onkolojik araştırmalar (M-komponent, vb.) yapılmalıdır. Otoimmün hastalık (tiroid), romatizmal hastalık veya kronik enfeksiyon, kronik enflamatuvar patoloji düşünülüyorsa araştırılmalıdır. Böbrek işlev ve idrar tetkikleri (hipoalbuminemi) mutlaka bakılmalıdır. Basınç, egzersiz ve vibrasyon gibi fiziksel uyaranlar sebep olarak ayırt edilmelidir. Akciğer grafisi, hemogram, lökosit formül, sedimentasyon, CRP, TSH belli hastalarda istenebilir. Deri biyopsisi ise gerektiği durumlarda istenmelidir.^{15,26}

IV-) Tedavi Denemesi

Eğer hikaye, fizik muayene ve laboratuvar ile teşhis netleştirilemezse, ampirik tedavi denemesinde (antihistaminikler, kortikosteroidler ve epinefrin) tedaviye cevaplı ise MHAAÖ de düşünülmemelidir.

Ayrırcı Teşhis

Histamin ya da Mast hücre dışı anjioödeme yol açabilen nedenler dışlanmalıdır. Bradikinerjik mediatörle oluşan HAÖ (C1-INH eksikliği olan ve olmayan tipleri) ve akkiz anjioödem dışlanmalıdır.³⁴ Akkiz C1-INH eksikliği malign (lenfoproliferatif hastalık) veya Lupus gibi otoimmün hastalıkta artmış C1-INH katabolizmasına bağlıdır. İlaç (Renin inhibitör, ACE-i, DPP-4 (Dipeptidil peptidaz 4: Glip-tin) inhibitörleri, rekombinan tPA, sirolimus, everolimus) kullanımı anjioödeme yol açabilir. Histamini artmış bayat balık ile zehirlenme, skombroidizm, dışlanmalıdır. Mastositoz ve kriyoglobulinemi (hepatit-B /-C hastalarında soğukla indüklenen ürtiker veya vaskülitik lezyonlara yol açar) dışlanmalıdır.

Psödoanjioödem (anjioödemi taklit eden durumlar):

Bu tür hastalar genellikle değerlendirilmek üzere alerji polikliniklerine gönderilir.⁷ Munchausen stridor / faktisyöz anjioödem, fasyal sellülit/lenfödem, Morbihan hastalığı (yüzün orta-üst bölümünde sebat eden eritem ve ödem), yüzde veya periorbital bölgede ödem yapan konnektif doku hastalıkları (SLE, skleroderma, dermatomyozit, Sjögren sendromu), DRESS, miksodem, idyopatik okuler ödem, orbit psödotümörü, Cushing sendromu, Graves sendromu ve dermatitis artefakta vb. en bilinen hastalıklar arasındadır.³¹ Karaciğer veya böbrek nedenli oluşabilen Anazarka'nın etyolojisi ayırt edilmelidir. Superior vena cava sendromu, baş-boyun tümörleri, vb. tıkaçıcı anormallikler sebat eden şişliğe yol açmasıyla anlaşılabilir. Gode bırakan, tipik olarak her iki ekstremitede simetrik, vücutta yer çekimine bağımlı alanlarda meydana gelen diğer ödem nedenlerinden (barsak ya da böbrekten protein kaybettiren hastalıklar veya kardiyak yetmezlik, vb.) ayrırcı tanısı yapılmalıdır.^{7,15,18,34,37} Anjioödemi taklit eden

sendromik bozukluklar da ayırıcı teşhiste düşünülmesi ve sebep olarak dışlanmalıdır (Tablo 3)..^{7,26}

Muckle-Wells sendromu: Kriyopirin genindeki mutasyonlardan dolayı nadir görülen, periyodik ürtiker ve amiloid birikimi sonucu meydana gelen persistan şişmelere klinikte rastlanır. Sensorinöral sağırılık ve artrit eşliğinde görülebilir.

Orofasyal granüloz: Crohn, Melkersson-Rosenthal sendromunda olduğu gibi granüloz dudak şişmesidir.

Melkersson-Rosenthal sendromu: Klasik triadı olan tekrarlayan fasiyal paralizi, orofasiyal ödem ve fissürlü dil ile karakterize nöromukokutanöz granüloz bir hastalıktır. Persistan lokal kutanöz ödem, granüloz dudak ve yüz şişmesi karakteristiktir.^{7,18,26,38}

Laffer Ascher sendromu: Rekürren göz kapağı ödemi (bilateral blefaroşalazis) ile karakterizedir.

Gleich sendromu (eozinofilik epizodik anjioödem): Anjioödem, artmış serum IgM, ateş, kilo alımı, eozinofili ve bazen ürtiker. Pro-inflamatuar sitokinler IL-5 ve IL-6 artışına bağlı geliştiği sanılmaktadır.⁷

Hipereozinofilik sendrom: Tekrarlayan ürtiker ve anjioödemle karşımıza çıkar.

Sistemik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson hastalığı): Aniden açıklanamayan kötü seyirli yoğun ve ağır bir anjioödem tablosunun oluşumuyla tanınır. Hemokonsantrasyon, hipalbuminemi ve monoklonal gammopati ve nadiren myelomatoz eşliğinde rastlanır.^{15,26,39-41}

SONUÇ

Histaminergic anjioödem (MHAAÖ) klinik olarak bazı özellikleri ile ayrılır: Semptomların başlama süresinin hızlı başlangıçlı olması, beraberinde ürtikerin varlığı, bilinen indükleyen nedenlerin varlığı ve tedaviye -antihistaminik, steroid, epinefrin- cevap ile bradikinerjik ve diğer ödem türlerinden (anjioödem taklit eden durumlardan) rahatlıkla ayrılabilir. Son ve önemli bir mesaj olarak; anafilaksiye eşlik edebileceğinden hızlı teşhis edilerek allerjiden eliminasyon ve gerekli tedavi yöntemi uygulanabilmelidir.

Kaynaklar

1. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The story of angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(2):121-39.
2. Misra L, Khurmi N, Trentman TL. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician. *Indian J Anaesth.* 2016;60(8):534-41.
3. Milton JL. On giant urticaria. *Edinb Med J* 1876; 22:513-26.
4. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888; 95:362
5. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med* 1963; 35:37-44.
6. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy.* 2007; 62(8):842-56.
7. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(3):373-88.
8. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69(5):602-16.
9. Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema phenotypes: disease expression and classification. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(2):162-9.
10. Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(9):60.
11. Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2011 revision and update. *Allergy* 2018; 73(8):1575-96.
12. Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, Hughan C, Kamara M, Wood P, et al. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2013; 20(1):10-7.
13. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelities in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26(4):212-21.
14. James C, Bernstein JA. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18(3):253-62.
15. Rye Rasmussen EH, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema--assessment and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012; 132(21):2391-5.
16. Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med.* 2013; 45(5):789-96.
17. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45:547-65.
18. Gill P, Betschel SD. The clinical evaluation of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37(3):449-66.
19. Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, Hughan C, Kamara M, Wood P, et al. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2013; 20(1):10-7.
20. Busse PJ, Smith T. Histaminergic Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37(3):467-81.
21. Huston DP, Sabato V. Decoding the enigma of urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(4):1171-5.
22. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Castells M. Classification of angioedema by endotypes. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(6):1142-3.
23. Oschatz C, Maas C, Lecher B, Jansen T, Björkqvist J, Tradler T, et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin information in vivo. *Immunity.* 2011; 34(2):258-68.
24. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA Jr, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014; 21(4):469-84.
25. Barbara DW, Ronan KP, Maddox DE, Warner MA. Perioperative angioedema: background, diagnosis, and management. *J Clin Anesth* 2013; 25(4):335-43.
26. Özdemir Ö. Tekrarlayan anjiyödem atakları ile başvuran hastaya akılcı yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2019; 11 (2): 64-73
27. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and international perspective on chronic urticaria guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(4):1144-51.
28. James C, Bernstein JA. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18(3):253-62.
29. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Berard F, Nicolas JF. Recurrent angioedema: diagnosis strategy and biological aspects. *Eur J Dermatol.* 2014; 24(3):293-6.
30. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med.* 2015; 277(5):585-93.
31. Malbrán E, Fernández Romero D, Juri MC, Larrauri BJ, Malbrán A. Epidemiology of angioedema without wheals in an allergy and immunology center. *Medicina (B Aires).* 2015; 75(5):273-6.
32. Faisant C, Boccon-Gibod I, Mansard C, Dumestre Perard C, Pralong P, Chatain C, et al. Idiopathic histaminergic angioedema without wheals: a case series of 31 patients. *Clin Exp Immunol.* 2016; 185(1): 81-5.
33. Eli M, Joseph M, Kuznik B, Menachem S. Chronic idiopathic angioedema: a single center experience. *Int J Dermatol.* 2014; 53(10):e421-7.
34. Cicardi M, Zanichelli A. Diagnosing angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(4): 449-56.
35. Bucher MC, Petkovic T, Helbling A, Steiner UC. Idiopathic non-histaminergic acquired angioedema: a case series and discussion of published clinical trials. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:27.
36. Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Greve J. Angioedema. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(29-30):489-496.
37. LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med.* 2017; 45(4):725-735.
38. Bohra S, Kariya PB, Bargale SD, Kiran S. Clinicopathological significance of Melkersson-Rosenthal syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015 Jul 31;2015. pii: bcr2015210138.
39. LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med.* 2017; 45(4):725-35.
40. Sher J, Davis-Lorton M. Angioedema with normal laboratory values: the next step. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13(5):563-70.
41. Charlesworth EN. Differential diagnosis of angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23(5):337-9

Acil Serviste Tanı Atlanmasına Neden Olan Hatalar ve Zorluklar

Errors and Difficulties in Missing Diagnosis in Emergency Department

İlker Çolak

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

İlker Çolak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cevizli Mh.,

Şemsi Denizler Cad. E-5 Karayolu Cevizli Mevkii, 34890 Kartal/İstanbul

T: +90 536 953 07 16 E-mail: drilkercolak@hotmail.com.

Geliş Tarihi / Received : 28.01.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 18.07.2019

Orcid:

İlker Çolak <https://orcid.org/0000-0003-2960-2825>

Öz

Eksik veya hatalı tanı acil serviste sık karşılaşılan bir durumdur. Bir hastanın ilk muayenesinde konulamayan tanı daha sonraki süreçte tespit edilirse, atlanmış tanıdan bahsedilir.

Bu çalışmanın amacı, kırık ve çıkıklarda tanı atlama ile ilgili literatürün gözden geçirilmesi ve konuya yönelik öneriler sunmaktır. Acil servislerde daha fazla sayıda hastanın daha tecrübeli doktorlar tarafından görülmesi ve tecrübesiz doktorların daha iyi denetlenmesi, doktorların çalışma ortam ve sürelerinin, uyku düzenlerinin optimal düzeyde olması sağlanmalıdır. Hataların azaltılması hedeflenerek eğitim programlarının uygunluğu ve kalitesi artırılmalıdır. Dikkatli, detaylı öykü ve fizik muayene standardizasyonu sağlanmalıdır. (Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(3):379-386)

Anahtar Kelimeler

acil servis; atlanmış tanı; ortopedi

Abstract

Incomplete or incorrect diagnosis is common in Emergency Room settings.

A missed diagnosis is defined as no diagnosis made on first examination of a patient and that the diagnosis is made at a later date. The aim of this study was to review the literature related to missed diagnoses of fractures and dislocations, and to present recommendations. As a result of the review it can be concluded that more patients in Emergency Departments should be seen by more experienced doctors and there should be better supervision of inexperienced doctors. The working hours, environment, and sleep regime of physicians must be optimal. The appropriateness and quality of training programs should be improved with the targeting of error reduction. For all patients, a careful, detailed history must be taken and a standardized physical examination applied.

(Sakarya Med J 2019, 9(3):379-386).

GİRİŞ

Eksik veya hatalı tanı acil serviste sık karşılaşılan bir durumdur. Bir hastanın ilk muayenesinde konulamayan tanı daha sonraki süreçte tespit edilirse, atlanmış tanıdan bahsedilir. Atlanmış tanı için genel kabul görmüş bir tanım yoktur. Bu süreç, bir tanının sekonder bakımının sonundan başlayarak ilk 24 saatin sonuna kadar değişen süreden daha da ötesinde bir zamana ertelenmesi, “gecikmiş” olduğu süreyi belirtir.¹ Travma merkezindeki ilk değerlendirme dışında hastanın sonraki muayenelerinde, çekilen grafilerin tekrar değerlendirilmesi sonucunda, yoğun bakımda, ek travma nedeniyle bir başka klinikte yatışı sırasında, ortopedi kliniğinde tanısı konmuş yaralanma nedeniyle yatışında, ek muayeneler ya da vizitler esnasında, tanı almış yaralanma sebebiyle operasyon esnasında, rehabilitasyon esnasında veya taburculuk sonrası kontrollerde veya başka bir nedenle tekrar başvuru anında atlanmış kırık ve çıkıklar tanı alabilmektedir.

Tıbbi hataları incelemenin başlıca nedeni; bu hataları önlemeye çalışmaktır. Ayrıca bu hataların incelenmesi tanının atlanmasındaki nedensel faktörleri ve ortaya çıkabilecek zararları azaltmanın yollarının kavranmasına imkan verir. Atlanmış veya gecikmiş tanıları ve nedenlerini tanımlamak zordur. Bunları tanımamanın bir yöntemi, acil serviste atlanmış veya gecikmiş bir tanı aldığı iddia edilen malpraktis dava dosyaları olabilir. Bu dava dosyalarını ve ilişkili tıbbi kayıtların retrospektif olarak incelenmesi ile gözden kaçırılmış bir tanı nedeniyle olumsuz bir sonucun ortaya çıkıp çıkmadığı, atlanmış teşhise hangi hataların karıştığı, süreçteki aksaklıklar ve buna hangi faktörlerin katkıda bulunduğu belirlenebilir.² İnsidansın bilinmesi, atlanmış yaralanma oranları, klinik olarak önemli şekilde atlanmış yaralanmalar, katkıda bulunan faktörler ve sonuçlar travma bakım kalitesini artırmak için gereklidir. Gözden kaçırılmış yaralanmalara neden olan koşulları değerlendirmek ve bu tuzakları sınırlandırmak için stratejiler oluşturmak aynı hatalardan korumaya çalışmaya yardımcı olacaktır.³ Bu tür bir çalışma, öğrenmeyi kolaylaştırmak, tıbbi düşüncüyü anlamaya yardımcı olmak için de yararlıdır.⁴ Aynı

zamanda hataların araştırıldığını bilmek hastalara güven vericidir.² Bu çalışmanın amacı özellikle acil serviste atlanan kırık ve çıkıklar ile ilgili literatürün gözden geçirilmesi ve konuyla yönelik öneriler sunmaktır.

En sık atlanan tanılar

Tedavi ve teşhis konusundaki gelişmelere bağlı olarak atlanmış yaralanmaların insidansında azalma meydana gelmiştir.³ Atlanmış veya gecikmiş teşhislerin yaklaşık % 8-10 oranında olduğu ve %65'lere kadar yükselebileceği rapor edilmektedir.^{5,6} Literatürde en sık kas iskelet sistemi, ekstremiteler yaralanmalarının, kırık ve çıkıkların ya da sadece kırıkların atlandığı belirtilmektedir.^{2,7-9} En sık tanısız hatalar % 69 kırıklar ve/veya çıkıklardır, ayrıca acil tıptaki malpraktis tazminat taleplerinin başlıca nedeni de atlanmış kırıklar olarak bildirilmiştir.^{10,11} Guly tarafından 953 tanısız hata içinde en sık el ve el bileği bölgesinin, bunu takiben ayak bileği kırıklarının atlandığını bildirmiştir.¹² Daha güncel bir çalışmada da benzer şekilde en sık ayak, el ve el bileği kırıklarının atlandığı belirtilmiştir.¹³ Omurga yaralanmaları başlangıçta atlanan tanılarının yaklaşık % 10'unu oluşturmaktadır.⁵ Gözden kaçırılan tüm omurga yaralanmalarının % 40-50'si kranio - servikal kavşakta ve serviko - torasik kavşakta görülür.⁵ Kaçırılan tanılarının % 34'ünde veya genel olarak hastaların % 1'inde operatif tedavi gerektiği saptanmıştır.⁸ Travma hastalarında ilk cerrahi operasyonlarında atlanmış yaralanmaların %42 mortalite ile sonuçlandığı bildirilmiştir.¹⁴

Bunun yanında birçok atlanmış olgu ise başka bir hastaneye veya bir hekime başvurusu nedeniyle kayıt altına alınamadığından bu oranların tam olarak doğruluğundan da söz etmek mümkün değildir.⁶ Çalışmalarda bildirilmiş yaralanma bölgeleri de tutarlı değildir. Bazı yazarlar tamamen konuma dayalı bir ayırım yaparken bazıları ise hasar gören yapının niteliğine göre vasküler, sinirsel ve kemiksel doku yaralanmaları olarak ayırım yapmaktadır. Çalışmalarda atlanmış olarak bildirilen yumuşak doku yaralanmalarının görüldüğü ancak o an önemli olmadığından veya düzgün bir şekilde kaydedilmediğinden sonraki kayıtlarda

atlanmış olarak nitelendirilebileceği düşünülmektedir. Aslında bu duruma bir teşhis hatası değil tedavi hatası denilebilir. Başlangıçtaki fiziksel muayenenin teşhis koymayı başaramadığı bu durum eksik bir muayeneden ya da fiziksel bir bulguyu kavrayamamaktan kaynaklanan önlenebilir bir hata da olabilir. Bu durum muayeneyi reddeden kopere olmayan bir hastadan veya gerçek fiziksel bulguların yokluğundan kaynaklanan kaçınılmaz bir durum da olabilir.¹

Tanı atlanmasının nedenleri

Atlanmış ya da gecikmiş tanısal hatalara sebep olan faktörleri çevresel, hasta ile ilişkili, tanının konulmasında sorumlu kişi (pratisyen, stajyer, asistan yada konusunda uzman hekim) ile ilişkili ve diğerleri olarak değerlendirebiliriz.^{13,15} Teşhis sürecindeki en yaygın hatalar uygun tanı testi istemi hatası (% 55), uygun bir takip planı oluşturulamaması (% 45), yeterli öykü alma başarısızlığı ve yeterli fizik muayene yapmama (% 42) ve tanı testlerinin hatalı yorumlanması (% 37) olarak saptanmıştır. Hatalara neden olan başlıca faktörler, karar vermedeki başarısızlıklar (% 79), uykusuzluk veya hafıza yorgunluğu (59 %), bilgi eksikliği (% 48), hasta ile ilişkili faktörler (% 46) ve hasta devri (% 20) olarak sıralanmaktadır.¹⁵

Çevresel faktörler

Acil servis sürekli olarak zamanında ve doğru tanı koymayı gerektiren zorlu bir ortamdır.¹⁵ Acil servisteki triyaj, kabul, konsültasyonlar, tanı ve tedavi süreci, hasta devri ve taburculuk süreci karmaşıktır ve genellikle dar bir zaman aralığında yürütülür. Acil servisin özünde olan bu baskıcı ortam kalabalıklıkla ve acil olmayan hastalar tarafından kullanımının artmasıyla artar. Acil serviste tanısal hatalar önemli bir hasta güvenliği konusudur, ancak nedenleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Çoğu diagnostik başarısızlık tek bir faktörden değil katkıda bulunan birçok faktörden kaynaklanır.^{2,16,17} Atlanmış yaralanma, uzun dönemde fonksiyon kaybından ölüme kadar bir çok farklı sonuç doğurabilir. Bunun sonucunda hasta-doktor, hasta-hastane arasındaki güven duygusu zedelenebilir.¹⁸

Hasta ile ilgili faktörler

İletişim problemleri, bilişsel faktörler ve karar hataları atlanmış veya gecikmiş tanılar üzerine etkilidir.¹⁵ Hastanın bilincinin kapalı olduğu durumlar, multi travmalı olgular, başka merkezden belli bir tanı ile sevk edilen hastalar, belirgin bir patolojisi bulunduğu diğer patolojilere ilgi azalan hastalar özellikle tanı atlanabilen hasta grubudur.⁵ Acil servisin yoğun olduğu saatlerde, büyük afetlerde kırık ve çıkıkların atlanma olasılığı yüksektir.¹⁹

Politravma hastasında çok fazla film alınması ve tüm filmlerin tam olarak incelenememesi ayrıca bir sebep olabilir.²⁰ Politravmalı bir hastada fazla sayıda yaralanmış alan varlığı araştırmacının odaklanma seviyesinin azaltır. Bilinci yerinde olmayan politravmalı bir hastada yanlıtıcı hikaye, dikkat dağınıcılığı bulgular ve yanlış değerlendirmeler tanısal hatalar için risk oluşturur.⁵ Alkol, ilaç, uyutucu intoksikasyonları nedeniyle bilinç kaybı olduğu durumlar ile atlanmış yaralanma insidansı arasında belirgin bir bağlantı olduğunu belirtmiştir.^{1,21} Hasta ile ilişkili tüm faktörler tanı atlanmasında % 34 oranında etkili bulunmuştur.² Özellikle de hemodinamik olarak instabil olan resüsitasyon veya ameliyat gerektiren hastalarda, omurga ve periartiküler apendiküler iskelet alanında daha çok hatalar yapılmaktadır.⁵ Acil servisten direkt olarak travma yoğun bakım ünitesine veya ameliyathaneye nakledilen hastaların % 50'sinde gözden kaçırılmış yaralanmalar görülebilir.^{5,22} Bir başka merkezden yoğun bakım amacıyla hastaneye sevk edilen hastalarda da tanı atlanmasının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²³

Literatürde tanısal gecikme ile ilişkili görünen tekrarlayan faktörler, travmanın şiddetinin arttığı (ISS>15, injury severity score) yaralanma şiddeti skorunun yüksek olduğu durumlar ve hastanın mental durumunun kötüleşmesidir (Glaskow Koma Skalası <15).^{24,25} Trafik ve motorlu araç kazalarında yaralanan hastalarda tanı atlama insidansının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.^{26,27} İSS yaralanma şiddetinin değerlendirilmesine yönelik birkaç objektif değerlendirilme kriterinden biri olmaya devam etmekte ve

tanı gecikmesinin belirlenmesi için en iyi seçenek olarak gözükmetedir.¹

Hekim ile ve hekim - işyeri ilişkili faktörler

Sağlık hizmeti sunan kişi ile ilişkili hatalar hasta kabulünde gecikme, travma ekibinin harekete geçmesinde gecikme, operasyonda gecikme, hekim müdahalesinde gecikme, konsültasyon isteğinde gecikme, tanıda gecikme, teşhiste hata, karar vermede hata, yöntem hatası ve kayıtlarda eksik olarak sıralanmıştır.¹ Malpraktis davalarında saptanan hekim ile ilişkili önde gelen sebepler % 58 oranında diagnostik testlerde hata, % 42 oranında yetersiz tıbbi öykü ve fizik muayene, % 37 oranında sonuçların yanlış yorumlanması ve % 33 oranında konsültasyon talebinde bulunulmaması olduğu saptanmıştır.² Bilgi eksikliği yada karar vermede hata, belirli bir testin bulunmaması, protokolü takip etmeme ve protokolün başarısızlığı gibi teknik bir hata ile ilişkili olabilir.^{1,28} Doğru testlerin yapılmaması en sık karşılaşılan tanı hatasıdır ve önlenebilir.^{1,2} Bu testin doğru bir şekilde yerine getirilmemesinden veya yanlış, eksik yorumlanmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte doğru bir şekilde gerçekleştirilmiş bir test yanlış negatif sonuç verebilir. Bu durumda kaçınılmaz şekilde tanının gecikme olasılığı vardır. Tanıyı mantıklı bir şekilde dışlamak için yeterince duyarlı olmayan bir testin “aşırı anlamlı olarak yorumlanması” da önlenebilir bir hata oluşturabilir. Doğru bilginin mevcut olması ve bilişsel becerilerin bu bilgilere doğru bir şekilde uygulanması etkin karar verme sürecinde gerekir. Çalışmalar hikaye alma, EKG ve radyografların yorumlanması ve klinik karar verme gibi tanı basamaklarında problemler tanımlamıştır.^{1,2,12,15,29-31} Testlerin yanlış yorumlanmasında klinik karar verme (% 62) ve deneyimsizlik (% 24) hataları öne çıkmaktadır. Test istemeyen klinisyenler testin gerekli olduğunun farkına varamamışlardır (% 93) ya da testin gerekliliğini bilmiyorlardır (% 52).² Katkıda bulunan diğer faktörler karar verme hataları (atlanmış tanılarının % 87'sinde), teorik yetersizlik veya bilgi eksikliği (% 58), uyanıklık ya da hafıza (% 41) hatalarıdır. Klinisyen bilgisindeki eksiklik, yargılamadaki hatalar, yorgunluk atlanmış tanılardaki faktörler olarak

belirlenmiştir.³²⁻³⁴

Tanı sürecinde iletişim hataları da görülmektedir. Değerlendirme sürecinin herhangi bir aşamasında başarıyla tespit edilen bir yaralanma, ekibin geri kalanına zamanında bildirilmemekte ya da notlara kaydedilmemektedir.¹ Hasta devrindeki yetersizliklerin tanı atlanmasında % 24 etkili olduğu saptanmıştır. Test sonucu iletilmesi ile ilgili ekibin vardiya değişimi, hasta başına birden fazla sorumlu kişi ile tedavinin yürütülmesi ve birincil tedavi sorumlusuna geri dönüşte sorunlar tedavi sürekliliğini bozan acil servisin yapısından kaynaklanan bir takım temel özelliklerdir. Hasta ile ilgili tanı ve tedavi işlemi sürecindeki devamsızlık yada kopukluk ya da iletişimdeki bu süreksizlik sorunları hata saptanan teşhislerin neredeyse dörtte birinde ortaya çıkmaktadır.²

Kıdemlin etkisi

Travma sonrası kıdemli doktorlar ile genç doktorların belirgin röntgen anormalliklerini ne kadar iyi teşhis ettiğini araştıran bir çalışmada, genç hekimlerin sadece % 32'sinin, tecrübeli doktorların ise yüzde 80'inin doğru tanı koyduğu belirtilmiştir.³⁵ Atlanan tanıların yaklaşık yarısı (% 52) acil hekimleri tarafından atlanmaktadır. Stajyer doktorlar atlanan tanıların % 56'sı ile ilişkili olarak bulunmuştur.² Tek başına radyografi yorumlamadan önce bu konuda gözetim altında eğitim alınması ve yeterliliklerin test edilmesi önerilir.¹² Acil hekimlerinin klinik olarak atlanabilen kırık paternlerine aşina olmaları kendilerini aynı hatalardan korumaya yardımcı olacaktır.^{13,20} Türkiye'deki ortopedi ve travmatoloji asistan eğitiminde radyoloji rotasyonu değerlendirilmesi ve üzerinde düşünülmesi gereken bir konu olabilir.

Staj uygulamalarının, öğrencinin bağımlılığı ile klinisyenin otonomisi arasında bağlantı kurma fonksiyonu vardır. Öğrencinin kazandığı bilgi ve beceriyi bağımsız olarak uygulayabilmesini; kıdemlisinin bilgi ve uygulamalarını usta çırak ilişkisiyle ile öğrenmesini sağlar.³⁶ Özellikle intörnelerin ilk 2 aylık çalışma dönemlerinde ciddi hasta ha-

olarına karıştığı saptanmıştır.³⁷ İlk yıl asistanlarının hata oranının diğerlerinden daha yüksek olduğu da gösterilmiştir.¹⁹ Asistan performansında yorgunluğun etkisi, çalışma saatleri, pratik için hazırlıksız olmak, hatalara duygusal tepkiler vermek ve denetimin kalitesi etkili olmaktadır.³⁸ Reçeteleme ve ilaç dozu hatalarında tecrübesizlik, aşırı iş yükü ve vaka karmaşıklığının etkili faktörler olduğu bildirilmiştir.³⁹

Stres yorgunluk-yoğunluk

Stres ve yorgunluğun, performansı ve bunun sonucunda hasta bakımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁷ Aşırı iş yükünün tanı atlanmasında %23 oranında etkisinin olduğu rapor edilmiştir.² Stajyer doktor bilgi eksikliği veya uzun saatler çalışma sonrasında yorgunluk nedeniyle bazı uygulamaları güvensiz olarak yerine getirmek zorunda kalabilir.³⁸ Doktorlar 8 saatten daha az uyuduğunda konsantrasyon gerektiren görevleri yerine getirmede zorluk çeker.⁴⁰ Kanıtlar uykusuzluğun, doktorların hastaları daha az dikkat ve duyarlılıkla tedavi etmesine neden olduğunu göstermektedir.⁴⁰ Eğitim hastanesinde en yüksek hata oranının saat 12:00 ile 03:59 arasında meydana geldiği saptanmıştır.¹⁹

Tersiyer bakı

Travma hastalarının sistematik olarak değerlendirilmesi önemlidir. Travmalı bir hastanın sağlık kurumuna ulaşmadan önce profesyonel sağlık ekibi tarafından ilk değerlendirilmesi, acil servisteki muayene ve değerlendirmeler tüm tanıların konulması için yeterli olamamaktadır. Hastanın tedavisinin devam ettiği klinikte genel durumu stabil hale geldiğinde yada taburculuk öncesi tekrar muayene edilerek gözden kaçırılan bir durumun olup olmadığının araştırılmasının sistematik olarak uygulanması tersiyer bakı olarak adlandırılır.⁴¹ Tersiyer bakımının hastanın genel durumunu stabil olduktan sonra yapılması yönünde ortak bir görüş vardır. Bu şekilde programlanarak gerçekleştirilen bir değerlendirme süreci sonunda hata yapma oranı en aza indirilebilmektedir. Tıbbi uygulamalarda hata yapmanın en önemli yolu tekrar tekrar muayene etmektir.

Yeni bir şey saptamak için tekrar değerlendirme planlı ve kapsamlı olmalıdır. Tersiyer değerlendirme ideal olarak hastaya aşına olan bir doktor ve bununla birlikte 'yeni bir çift göz' tarafından yapılmalıdır. Hastanın tedavisini sürdüren bir doktor tarafından yapılan yeni bir değerlendirmede, doktorun daha önce tespit edilen yaralanmalara karşı önyargılı olması ya da henüz tespit edilmemiş sorunlara göz yumma eğilimi muhtemeldir. Bununla birlikte hastayı bilen bir doktor halihazırda mevcut bulgulardaki güç algılanabilecek ufak değişiklikleri tespit edebilecektir. Üstelik çoklu travma vakalarının tanı ve tedavi sürecinin tamamı en deneyimli doktorlar tarafından yönetilmez. Tüm bu çelişkiler içerisinde tersiyer bakı erken dönemde tekrar gözden geçirme sürecinde kıdemli bir hekimin değerlendirmeye katılması için fırsat sağlar.¹

Tanı testleri-görüntüleme ile ilgili faktörler

Genel radyolojik uygulamalarda hata oranlarının % 3-5 arasında değiştiği bildirilmiştir.⁴² Tanının atlanmasından sorumlu en sık sebepler radyografileri yanlış değerlendirmek, anormalliğin fark edilmemesi ve eksik, yanlış radyografiler ve klinik hatalar olarak bulunmuştur.^{12,13,43-46} Semptom ve bulguya rağmen görüntüleme istememe (%15), tam olmayan görüntüleme veya düşük kalitede çekim (% 60), yanlış rapor edilmesi (%10-30) aynı anda iki kırığın eşlik ediyor olması ve birinin tanı alması ve diğerinin atlanması, anormalliğin görülerek fark edilmesi fakat yanlış yorumlanması olarak değerlendirilmiştir.^{5,12,43-46} Ayrıca bilgisayarlı tomografi (BT) % 17 oranında, kardiyak enzim düzeyleri % 15 oranında, ultrasonografi % 13 oranında ve hematolojik laboratuvar testleri % 11 oranında hatalı yorumlanmaktadır.²

Olguların atlanmaması için hastaların öyküleri iyi dinlenmeli, kıyafetleri tamamen çıkartıldıktan sonra iyi bir inspeksiyon ile muhtemel hasarlı bölge tespiti yapılmalıdır. Mümkünse yaralanmanın mekanizması öğrenilmeli ve bu tür travmalarda karşılaşılabilecek muhtemel patolojilere karşı uyanık olunmalıdır. Bu olasılığı en aza indirmek için hassas bölgenin ayrıntılı muayenesinin ardından standart

grafiler mutlaka çekilmelidir.^{18,45,46}

Kırık için özel görüntülemelerin yada ilave görüntülemelerin istenmemesi, karşılaştırma için her iki ekstremitte grafisinin alınmaması, şüphede kalınca kıdemli görüşü istememek tanı atlama nedenlerindedir.²⁰

Kırık varlığına rağmen bazı özel bölge kırıklarında radyografilerin % 20'sinde normal görünüm saptanmaktadır.⁴⁷ Eğer uygun pozisyonda çekilen grafilere rağmen hala şüphe devam ediyor ise bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve kemik sintigrafisi ile hasta tekrar değerlendirilmelidir.¹⁸ Nondeplese kırıklar veya küçük çökme kırıkları bilgisayarlı tomografi ile atlanabildiğinden, standart grafinin şüpheli olduğu veya negatif olduğu durumlarda MR görüntüleme yada kemik sintigrafisi çekilmelidir. MR görüntülemenin travmadan dört saat sonraki duyarlılığı ve özgüllüğü % 100, kemik sintigrafisinin kırıktan 24-72 saat sonra duyarlılığı % 93 ve özgüllüğü % 95 olarak gösterilmiştir.⁴⁸ BT tarama travma hastalarının çoğunda ciddi yaralanmaları etkili bir şekilde ekarte etmektedir. Doktorlar negatif BT taramasının rahatlığıyla hem yasal olarak kendilerini güvence altına alır hem de rahatlamış hissederler. Ancak muayene ve tıbbi öyküden sonra ciddi yaralanmalardan şüphe duyulmadığında radyasyon riski kabul edilemez derecede yüksektir. BT taramanın tarama testi olarak kullanılması radyasyona bağlı mortalite nedeniyle bir tarama için uygun değildir. Hastalarımızı ve kendimizi radyasyonun zararlı etkilerinden korumamız için yükümlülüğümüz vardır. Hiçbir hekim tıbbi geçmiş olmayan ve bunu garantilemek için fiziksel muayene yapmadığı bir hastayı tarama amacıyla tüm vücut BT tarama ile 15 mSv radyasyona maruz bırakmamalıdır.⁴⁹⁻⁵¹ Tüm vücut BT tarama sonucu 15 mSv radyasyona maruz kalan 1.250 hastadan birinin radyasyona sekonder gelişen kanserden öleceği ve şu an için bilinmeyen bir sıklıkta ölümcül olmayan bir kansere yakalanacağı öngörülmektedir.⁵⁰ Bu hesaplama erişkin bir kişinin için mortalite hesaplamasıdır ve çocukların radyasyona 10 kat fazla duyarlı olduğu unutulmamalıdır.⁵² BT tarama ciddi

linik yaralanma şüphesi olan ve hastanın klinik olarak değerlendirilemeyeceği bazı klinik durumlarda kullanılmamalıdır.⁴⁸ BT taramaları daha hassas hale geldikçe radyologlar normal bir tarama sonucu bulmaktan çekinirler ve daha kuşkucu davranırlar. Böylece tesadüfi yaralanmalar ve anlamsız bulgular saptanabilir. Nadir ve rastlantısal olarak saptanan travmatik bulgular binlerce hastanın gelecekteki olası ölümlerini açıklamaz. Bu şekilde kullanılan tüm vücut BT taramasının bir davayı önleyeceğini gösteren hiçbir kanıt yoktur.^{50,51}

Sonuç

Bahsedilen bu faktörler çalışma ortamlarının revizyonunu desteklemek için etkili olabilir. Asistan hekim ve intörnlerin neden hata yaptıklarını ve hataları hakkında düşünmelidirler; ayrıca hatalarının nasıl önenebileceğini anlamaları gerekmektedir.⁴¹ Eğer tanısız hatalar azaltılmak isteniyorsa acil servislerde hastaların, eğitim düzeyi ve tecrübesi daha yüksek olan doktorlar tarafından görülmesi sağlanmalı; öğrenme geliştirilmeli, tecrübesiz doktorların daha iyi denetlenmesi sağlanmalıdır.¹² Tanısız hataların azaltılması hedeflenerek eğitim programlarının uygunluğu ve kalitesi artırılabilir.¹⁰ Radyologlara karşı açılan davalardaki vakalardan en sık görülen ve hastalara en çok zarar veren radyolojik hataların seçilerek bu konularda eğitim verilmesi önerilmiştir. Bu vakalardan seçilen örneklerin rastgele olarak radyologların çalışma listesine eklenerek ve önceden bu durum bildirilerek raporlanması istenebilir. Bu vakalar bir eğitim aracı olarak çok değerli olabilir. Bir stajyerin eğitim süresince alışılmamış veya nadir bulunan birkaç olguyu görmesi faydalı olabilir.⁴⁵ Tersiyer bir travma araştırması, kaçırılmamış yaralanmanın kesin tanısında gecikmeyi en aza indirmeyi tavsiye edecek kadar fazla etkiye sahiptir.¹ Bununla birlikte, bu tam bir çözüm değildir ve herhangi bir büyük travma merkezinde sürekli hata analizi yapılmalıdır. Gecikmelerin doğru bir şekilde belirlenebilmesi için sorunların tartışılabilmesi düzenli toplantılar gereklidir. Sistemin başarısız olduğu nokta tanımlanabilir, süreçteki herhangi bir gecikme ortadan kaldırılabilir. Daha sonra hatanın kendi doğası ve iyileştirici önlemler ile

ilgili daha fazla araştırma yapılabilir. Yerel sonuçların diğer merkezlerin verileriyle karşılaştırılması daha fazla geri bildirim sağlayacaktır. Bu amaçla atlanmış yaralanmalar ile ilgili gelecek verilerin bu tür karşılaştırmaları kolaylaştırmayı sağlamayı amaçlaması önerilmektedir.

Hekimler hastalarının sağlıklı olduklarını kanıtlayabilmek için tüm vücut taramaları kullandıkça, fiziksel muayeneye ve hasta ile iletişime daha az güvendiğimiz önümüzdeki süreçte tanı atlama ve davalar artabilir.⁵¹ Travmalı hastalara tedavi sunan çoğu hekimin klinik deneyimi ve literatür bilgisi ile yeterince değerlendirilen ve yaralanma şüphesi olmayan hastanın BT taramasının nadiren tedavide önemli bir değişiklik yarattığını gösterilmiştir.^{53,54} Ayrıca bir test rastgele kullanıldığında klinik faydası azalır ve yarıardan daha fazla zarar verebilir.⁵⁰ Ama geldiğimiz noktada hekimler “önce zarar verme” ‘primum non nocere’ nin kaygısını yaşarken, zaman zaman eksik yada yanlış uygulamalara karşı önce kendilerini korumak amacıyla davranışlarını değiştirmektedirler. Sonuç olarak, bazı yaralanmalarda hata yapma ihtimali vardır. Ancak hastayı iyi dinleyerek, rutin protokoller uygulayarak ve geçmişteki hatalardan ders alarak risk en aza indirilebilir. Dikkatli ve detaylı öykü ve fizik muayene standardizasyonu sağlanmalıdır. Travmalı hastalarda tanı performansını geliştirecek programlar, kurslar, vaka sunumları, radyoloji toplantıları ve kurum içi eğitimleri rutin programlarına konulmalıdır. Radyoloji toplantıları ile uygun doz ve uygun bölgenin direk grafilerine aşinalığın artırılması, ileri görüntüleme tekniklerinin kullanılmasının koşullarının ve değerlendirilmesinin öğrenilmesi amaçlanmalıdır.

Makale daha önce herhangi bir yerde sunulmamıştır. Bu çalışma için finansal destek alınmamıştır. Bu makale ile ilgili hiçbir kimse ve kuruluşun çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Thomson CB, Greaves I. Missed injury and the tertiary trauma survey. *Injury* 2008;39:107-14.
- Kachalia A, Gandhi TK, Puopolo AL, Yoon C, Thomas EJ, Griffey R, Studdert DM. Missed and delayed diagnoses in the emergency department: a study of closed malpractice claims from 4 liability insurers. *Ann Emerg Med* 2007; 49(2): 196-205.
- Pfeifer R, Pape HC. Missed injuries in trauma patients: a literature review. *Patient Saf Surg* 2008;2(1):20.
- Vincent CA. Research into medical accidents: a case of negligence? *BMJ* 1989; 299(6708):1150-3.
- Stanescu L, Talner LB, Mann FA. Diagnostic errors in polytrauma: a structured review of the recent literature. *Emerg radiol* 2006;12(3):119-23.
- Leea C, Bletmanb A. Commonly missed injuries in the accident and emergency department. *Trauma* 2004;6:41-51.
- Anderson BL, Reath DB, Meadors J. The tertiary trauma survey: a prospective study of missed injury. *J Trauma* 1990;30(6):666-9.
- Houshian S, Larsen MS, Holm C. Missed injuries in a level I trauma centre. *J Trauma* 2002;52(4):715-9.
- Chan RNW, Ainscow D, Sikorski JM. Diagnostic failures in the multiply injured. *J Trauma* 1980;20(8):684-7.
- Halsted MJ, Kumar H, Paquin JJ, Poe SA, Bean JA, Racadio JM, Strife JL, Donnelly LF. Diagnostic errors by radiology residents in interpreting pediatric radiographs in an emergency setting. *Pediatr radiol* 2004;34(4):331-6.
- Karcz A, Korn R, Burke MC, Caggiano R, Doyle MJ, Erdos MJ, Green ED, Williams K. Malpractice claims against emergency physicians in Massachusetts: 1975-1993. *The Am J Em Med* 1996;14(4):341-5.
- Guly HR. Diagnostic errors in an accident and emergency department. *Em Med J* 2001;18(4):263-9.
- Deakin A, Schultz TJ, Hansen K, Crock C. Diagnostic error: missed fractures in emergency medicine. *Emerg Med Australas* 2015;27(2):177-8.
- Scalea TM, Phillips TF, Goldstein AS, Scafani SJ, Duncan AO, Atweh NA, Shaftan GW. Injuries missed at operation: nemesis of the trauma surgeon. *J Trauma* 1988; 28(7): 962-7.
- Gandhi TK, Kachalia A, Thomas EJ, Puopolo AL, Yoon C, Brennan TA, Studdert DM. Missed and delayed diagnoses in the ambulatory setting: a study of closed malpractice claims. *Ann Intern Med* 2006;145:488-96.
- Fordyce J, Blank FS, Pekow P, Smithline HA, Ritter G, Gehlbach S, Benjamin E, Henneman PL. Errors in a busy emergency department. *Ann Emerg Med* 2003;42:324-33.
- Kuhn M. Circadian rhythm, shift work, and emergency medicine. *Ann Emerg Med* 2001;37:88-98.
- Burç H, Baykal B, Atay T, Ünlü EN. Evaluation of common missed fractures and dislocations in orthopedics and traumatology. *TOTBİD* 2013;12(1):28-34.
- Lesar TS, Briceland LL, Delcours K, Parmalee JC, Masta-Gornic V, Pohl H. Medication prescribing errors in a teaching hospital. *Jama* 1990; 263(17), 2329-2334.
- NG VCH, LAU FLA. Retrospective review of patients with radiological missed fractures in an emergency department in Hong Kong. *HKJM* 2003;10:215-22.
- Aaland MO, Smith K. Delayed diagnosis in a rural trauma centre. *Surgery* 1996;120(4):774-9.
- Brooks A, Holroyd B, Riley B. Missed injury in major trauma patients. *Injury* 2004;35:407-10.
- Laasonen EM, Kivioja A. Delayed diagnosis of extremity injuries in patients with multiple injuries. *J Trauma* 1991;31(2):257-60.
- Vles WJ, Veen EJ, Roukema JA, et al. Consequences of delayed discharges in trauma patients: a prospective study. *J Am Coll Surg* 2003;197(4):596-602.
- Podolnick JD, Donovan DS, Atanda AW Jr. Incidence of Delayed Diagnosis of Orthopaedic Injury in Pediatric Trauma Patients. *J Orthop Trauma* 2017;31(9):e281-7.
- Houshian S, Larsen MS, Holm C. Missed injuries in a level I trauma centre. *J Trauma* 2002;52(4):715-9.
- Janjua KJ, Sugrue M, Deane SA. Prospective evaluation of early missed injuries and the role of the tertiary trauma survey. *J Trauma* 1998;44(6):1000-7.
- Hoyt DB, Hollingsworth-Fridlund P, Winchell RJ, et al. Analysis of recurrent process errors leading to provider-related complications on an organized trauma service: directions for care improvement. *J Trauma* 1994;36(3):377-84.
- Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70.
- Espinosa JA, Nolan TW. Reducing errors made by emergency physicians in interpreting radiographs: longitudinal study. *BMJ* 2000;320:737-40.
- Pimentel L, McPherson SJ. Community-acquired pneumonia in the emergency department: a practical approach to diagnosis and management. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:395-420.
- Croskerry P. The cognitive imperative: thinking about how we think. *Acad Emerg Med* 2000;7:1223-31.
- Wears RL, Perry SJ. Human factors and ergonomics in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2002;40:206-12.
- White AA, Wright SW, Blanco R, et al. Cause-and-effect analysis of risk management files to assess patient care in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2004;11:1035-41.
- McLauchlan CA, Jones K, Guly HR. Interpretation of trauma radiographs by junior doctors in accident and emergency departments: a cause for concern? *J Accid Emerg Med* 1997;14(5):295-8.
- Fraser J. The pre-registration year and the undergraduate curriculum. *Proc R Soc Med* 1973;66:29-30.
- Mizrahi T. Managing medical mistakes: ideology, insularity and accountability among internists-in-training. *Soc sci med* 1984;19(2):135-46.
- Olupeliyawa AM, Hughes C, Balasooriya CD. A review of the literature on teamwork competencies in healthcare practice and training: implications for undergraduate medical education. *SEAJME* 2009;3(2):61-72.
- Sexton JB, Thomas EJ, Helmreich RL. Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys. *BMJ* 2000;320(7237):745-9.
- McKee M, Black N. Does the current use of junior doctors in the United Kingdom affect the quality of medical care? *Soc sci med* 1992;34(5):549-58.
- Anderson BL, Reath DB, Meadors J, Dallas W, DeBoo JM, Maull KI. The tertiary trauma survey: a prospective study of missed injury. *J Trauma* 1990;30(6):666-9.
- Toms AP. The war on terror and radiological error? *Clinical radiology* 2010;65(8):666-8.
- Park H. Missed fractures in severely injured patients. *Crit Care*. 2015; 19(Suppl 1): P312.
- Pinto A, Berritto D, Russo A, Riccitiello F, Caruso M, Belfiore MP, Papapietro VR, Carotti M, Pinto F, Giovagnoni A, Romano L, Grassi R. Traumatic fractures in adults: missed diagnosis on plain radiographs in the Emergency Department. *Acta Biomed* 2018;89(1-S):111-23.
- Tyson S, Hatem SF. Easily Missed Fractures of the Upper Extremity. *Radiol Clin North Am* 2015;53(4):717-36.
- Yu JS. Easily Missed Fractures in the Lower Extremity. *Radiol Clin North Am* 2015;53(4):737-55.
- Waeckerle JF. A prospective study identifying the sensitivity of radiographic findings and the efficacy of clinical findings in carpal navicular fractures. *Ann Emerg Med* 1987;16:733-7.
- Cannon J, Silvestri S, Munro M. Imaging choices in occult hip fracture. *J Emerg Med* 2009;37:144-52.
- Livingston DH, Lavery RF, Passannante M, et al. Admission observation is not necessary after a negative abdominal computed tomographic scan in patients with suspected blunt abdominal trauma: results of a prospective, multi-institutional study. *J Trauma*. 1998;44:273-82.
- Brenner D, Elliston C. Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening. *Radiology* 2004;232:735-8.
- Snyder GE. Whole-body imaging in blunt multisystem trauma patients who were never examined. *Ann em med* 2008;52(2):101-3.
- Slovits TL. CT and computed radiography: the pictures are great, but is the radiation dose greater than required? *Am J Radiol* 2002;179:39-41.
- Hoffman JR, Mower WR, Wolfson AB, Todd KH, Zucker MI. Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma. *N Engl J Med* 2000;343:94-9.
- Richards JR, Derlet RW. Computed tomography for blunt abdominal trauma in the ED: a prospective study. *Am J Emerg Med* 1998;16:338-42.

Yaşlılarda Bası Yaraları ve Beslenme Tedavisi

Pressure Ulcers and Nutritional Treatment in Older Adults

Rümeysa Yeniçağ, Neslişah Rakıcıoğlu

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Rümeysa Yeniçağ

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Samanpazarı, Ankara, Türkiye

T: +90 554 545 28 24 E-mail: rumeysa.yenicag@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 19.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 20.05.2019

Orcid:

Rümeysa Yeniçağ: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8831>

Neslişah Rakıcıoğlu: <https://orcid.org/0000-0001-8763-7407>

Öz

Bası yaraları, baskı veya sıkıştırma sonucu genelde kemik çıkıntısının üzerinde bulunan deri ve/veya dokunun hasarıdır. Yaşlılar bası yarası gelişim riski bakımından en riskli gruptur. Bası yaraları; istenmeyen ağırlık kaybı, besin öğelerinin yetersiz alımı ve düşük beden kütle indeksi (<18.5 kg/m²) ile ilişkilendirilmektedir. Yaşlılarda bası yarası oluşum riskini en aza indirmek için günlük 30-35 kkal/kg enerji, 1.2-1.5 g/kg protein ve 1 mL/kkal sıvı alınması önemlidir. Arjinin ve glutamin gibi spesifik aminoasit suplementasyonlarının bası yarasının iyileşmesini hızlandırabileceği düşünülmektedir. Yaşlılarda bası yaralarının önlenmesinde ve tedavisinde diyetle alımı az olan veya yetersizliği olan vitamin ve/veya mineral suplementasyonu önerilmektedir. Bası yarası iyileşmeyen bireyin besin öğesi gereksinimleri normal beslenme ile karşılanamıyorsa, enteral veya parantal beslenme desteği düşünülmelidir. Ancak, tüple beslenme uygulanacağı durumlarda, riskler ve bireyde ulaşılması düşünülen hedefler iyi değerlendirilmelidir. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(3):387-397)

Anahtar Kelimeler

Yaşlı; Bası yaraları; Beslenme; Malnütrisyon

Abstract

Pressure ulcer is a skin or/and tissue injury usually over a bone prominence as a result of pressure or shear. Older adults are the most risky group for pressure ulcer development. Pressure ulcers are associated with undesired weight loss, inadequate nutrient intake and low body mass index (<18.5kg/m²). It is important to take daily at least 30-35 kkal/kg energy, 1.2-1.5g/kg protein and 1mL/kkal fluid to minimize the risk of pressure ulcers in older adults. Specific amino acid supplements such as arginine and glutamin are thought to accelerate healing of pressure ulcer. Vitamins and/or mineral supplements should be offered to the older people who have poor dietary intake or have a deficiency for prevention and treatment of pressure ulcers. If the nutrient requirements of the individual having unhealed wound are not met with normal nutrition, enteral or parenteral nutrition should be considered. However, when feeding with tube, risks and targets to be reached in the individual should be good evaluated.. (*Sakarya Med J* 2019, 9(3):387-397).

Keywords Elderly; Pressure Ulcer; Nutrition; Malnutrition

GİRİŞ

Ulusal Bası Yarası Danışma Paneli (NPUAP) ve Avrupa Bası Yarası Danışma Paneli (EPUAP), bası yaralarını baskı veya sıkıştırma ile birlikte veya sadece baskının bir sonucu olarak genelde kemik çıkıntısının üzerinde bulunan deri ve/veya doku hasarı şeklinde tanımlamaktadır.¹ Bası yarası, dekübit ülseri, yatak yarası, basınç ülseri, basınç yarası, doku nekrozu, dekübit, dekübitis, trofik ülser, dekübitus omniosus/acutus/chronicus, eritem gangraenosum, küti-küler nekrozis olarak da isimlendirilmektedir.²⁻⁴ Sakrum, tronchanteres majores, skapula, omurga, dirsekler, ischial tuberosities, topuklar, dış ayak bilekleri, başın arkası, bası yaralarının en çok görüldüğü vücut bölgeleridir.⁵ Aortik anevrizma sonucu oluşan trochanterik ülserler, diyabet komplikasyonu veya periferik vasküler sorunlar sonucu oluşan ayakta ülserler ve skrotal ülserler bası yarası değildir.⁶ Bası yaraları genelde kemik çıkıntılarının olduğu bölgelerde daha yoğun olarak görülmesine karşılık, ortopedik alçı, tüp, katater, IV aparat, kompresyon cihazı gibi vücut yüzeyinde sıkışma, baskı veya sürtünme yapan tıbbi ekipmanlar da bası yaralarına sebep olabilmektedir.⁵⁻⁷ Bu çalışmanın amacı, bası yarası veya bası yarası riski olan yaşlılarda beslenme tedavisinin ilkelerini ve etkinliğini saptamaktır.

2. Etiyolojisi ve Risk Grupları

Dokunma; baskı/basınç, sıkıştırma, sürtünme, nem ve iskemi gibi faktörler tarafından zarar görekere cansızlaşması bası yaralarına sebep olmaktadır.^{3,8,9} Baskı/basıncın, bası yarası etiolojisinde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir.³ Hareketliliğin bozulması, aktivitenin bozulması ve ağrı algısındaki bozukluklar baskı/basınca maruziyeti artırmaktadır.⁸ Baskının yoğunluğu, süresi ve doku toleransı da bu etkiye katkıda bulunmaktadır.³ Beslenme, demografik özellikler (özellikle yaş), oksijen dolaşımı, doku perfüzyonu, doku duyarlılığı ve lenfatik fonksiyonu bozan kronik hastalıklardır (diyabet, karsinomlar, periferik arterial hastalık, kardiyopulmoner hastalık, lenfödem, renal bozukluk veya yetmezlik, düşük kan basıncı, dolaşım anomalileri, anemi gibi) gibi intrinsik faktörler ile sürtünme, sıkıştır-

ma ve nem gibi ekstrinsik faktörler, doku toleransını etkilemektedir.^{3,8,9} Bası yaralarının etiolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen temel mekanizmanın mikrovasküler trombi oluşumu olduğu düşünülmektedir.¹⁰ Deriye uzun süre lokalize yüksek güç ve baskı uygulandığında, kılcal kan damarları dahil, deri ve subkutan doku esnemekte ve özellikle kemik çıkıntılarının olduğu bölgelerde, orta noktaların daha fazla sıkışması, gücün lateral bölgelerde dağılmasıyla mikrovasküler hemorajlar, yüzük şeklinde halkalar oluşturmaktadır. Doku sıkışması rahatlamadığında, trombi giderek büyümekte ve anoksiye (oksijen azlığı), yakın alandaki hücre ölümüne neden olmaktadır.^{6,10}

Bası yarası oluşum riskini değerlendirmede; Braden Skalası, Braden Q Skalası, Gosnell Skalası, Norton Skalası, Waterlow Skalası, Ramstadius Aracı, Douglas Skalası gibi farklı ölçüm araçları kullanılmaktadır.^{3,9} Yaşlılar, nörolojik hastalar, travma, uzun operasyonlardaki hastalar, yoğun bakım hastaları, felçli hastalar, son dönem kanser hastaları, diyabetik hastalar, son dönem böbrek hastaları, idrarını tutamayan, hareketsiz ve malnütrisyonlu hastalar, bası yaralarının en sık görüldüğü ve bası yaraları açısından risk altındaki bireylerdir.^{3,11} Yaşlılar bası yarası gelişim riski bakımından en riskli gruptur.^{3,9} Bası yarası vakalarının %60-70'i, 65 yaş ve üzeri bireyler oluşturmaktadır. Özellikle geriyatrik ünitelerde bası yarası gelişme olasılığı %8-20'dir.³ Yapılan çalışmalarda, hastaneye yatan bireylerde bası yaraları vakalarının %39'unu 65 yaş ve üzeri bireylerin oluşturduğu, 70 yaş ve üzeri bireylerin %24.7'sinde bası yarası geliştiği gösterilmiştir.^{12,13}

Bası yaraları, yaşlılarda hastanede kalma süresini diğer faktörlerden bağımsız olarak önemli oranda artırmaktadır.¹⁴ Yaşlanmayla birlikte gerçekleşen sebum üretimi, deri kalınlığı ve kollajen sentezindeki azalma, elastin kaybındaki artma, hücre kayıplarının yapımdan fazla olması deriyi daha kuru, daha hassas, daha az elastik ve daha kolay yaralanabilir hale getirmektedir.⁹ Dolayısıyla, epidermisin koruyucu fonksiyonu zayıflamaktadır.^{9,15} İştahın azalması, istenmeyen ağırlık kaybı, laktöz intoleransı, yüksek

protein alımı (>4 porsiyon süt veya et ürünleri tüketimi), gastrointestinal kayıplarla ilişkili akut sorunların sık görülmesi, iştahı azaltan ve besin ögesi kayıplarını arttıran ilaç kullanımları, idrarı konsantrasyon yeteneğinin azalması, idrarını tutamama ve disfaji nedeniyle bilinçli sıvı kısıtlaması ve susama duyusunun azalması, aşırı C vitamini alımı ve tek başına beslenememe, yaşlılarda hem bası yarası gelişimine katkıda bulunan hem de yara iyileşmesini geciktiren beslenme ile ilgili sorunlardır.^{16,17} Bası yarası olan yaşlı hastalardaki ileri demans, Parkinson hastalığı, anemi, besin ögesi yetersizlikleri ve fonksiyonel instabilite gibi sistemik faktör ve durumlar hastanın klinik durumunu bozmakta ve bası yaralarının daha kötü hale gelmesine neden olmaktadır.¹⁸

3. Yaşlılarda Bası Yaraları Beslenme Tedavisi

Yara iyileşmesi; hasar ve/veya enfeksiyondan sonra hücre yapılarının ve doku katmanlarının yenilenmesini içeren karmaşık ve dinamik bir süreçtir. İnsanlarda yara iyileşmesi inflamatuvar, proliferatif ve yeniden modelleme olmak üzere 3 fazdan oluşmaktadır. İnflamatuvar faz (4-6 gün), dokular yeniden oluşmadan önce hasar veya enfektöz ajanların ve hücre yıkıntılarının ortadan kaldırılması ve izolasyonudur. Takip eden diğer fazlarda (proliferatif ve yeniden modelleme), baskın hücre aktivite fagosit öncülü inflamasyon ve katabolizmadan epitelyal ve mezokimal anabolik sürece dönüşmektedir. Proliferatif fazda (3 gün-3 hafta), fibroblastlar, düz kas hücreleri ve endotel hücreler hasarın olduğu bölgede epitel hücrelerin kapatması için yarada biriktirmektedir. Son olarak yeniden modelleme fazında (2 hafta-2yıl), kollajen matriks sürekli olarak geri emilime maruz kalmakta ve iyileşme fazı olan yeniden modellenme fazı oluşturarak yara güçlenmekte ve yeniden şekillenmektedir.¹⁹⁻²¹ İnflamatuvar faz sırasında, fibrin oluşumu için K vitamini ve kalsiyum; reaktif oksijen türlerinin ortamdaki uzaklaştırılması için antioksidanlar, çinko, bakır, demir ve selenyum gibi enzim kofaktörleri; proliferatif faz sırasında kollajen ve ekstrasellüler matriks proteinin yapımı için aminoasitler, C vitamini ve demir; yeniden modelleme fazında kollajenin güçlenmesi ve deri

bütünlüğü için magnezyum, çinko ve C vitamini önemli rol oynamaktadır.²⁰

Kronik yaralar; inflamatuvar yanıtın uzaması, büyüme faktörlerinin azalması ve mikroorganizma kontaminasyonunun artması ile karakterizedir.^{21,22} Uzun süre devam eden inflamasyon sonucu kronik yaralar, katabolik durumu, protein enerji malnütrisyonunu ve dehidrasyonu tetiklemektedir. Bu hipermetabolizma durumunda, daha fazla enerjiye gereksinim duyulmakta ve interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, albümin üretiminin bozulması, nitrojen depolarının azalması, kas kaybı ve anoreksiyaya neden olmaktadır.²²

3.1. Enerji alımı

Bası yaraları ve malnütrisyon arasındaki sebep-sonuç ilişkisi henüz anlaşılmasına rağmen ikisinin de aynı bireylerde sıklıkla gözlemlendiği bilinmektedir.^{13,15} Hem yaşlılık (≥ 85 yaş) hem de bası yaraları ve bası yaraları oluşabilecek uzun süre yatağa bağımlılığı gerektiren bazı hastalıklar (kalça kırıkları, ileri derece kanser, felç vb.) düşük beden kütle indeksi (BKİ) ve ağırlık kaybı ile ilişkilendirilmektedir.²³ Bası yarası olan hastalarda malnütrisyon göstergesi olan bulguların, örneğin albümin, albümin-prealbumin oranı, toplam demir bağlama kapasitesi ve kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu ve malnütrisyona daha yatkın oldukları bildirilmektedir.^{24,25} Bası yarası olan yaşlı hastalardaki bilişsel fonksiyon bozuklukları, disfaji, depresyon, besin-ilaç etkileşimleri, gastrointestinal bozukluklar, dehidrasyon ve tek başına yemek yiyememe gibi birçok fiziksel, fonksiyonel ve psikolojik faktör yetersiz besin alımı, istenmeyen ağırlık kaybı ve malnütrisyona katkıda bulunabilmektedir.^{15,26} Bası yaraları kronik enerji yetersizliğini daha da artırıp beslenme durumunu daha da kötüye götürebilmektedir.²⁷ Stres yanıtını takiben üretilen sitokinler; metabolik ve gastrointestinal değişimlere (anoreksiya, malazya, kas kaybı, azalmış nitrojen birikimi, azalmış albümin sentezi) katkıda bulunarak hipermetabolik durum yaratmakta ve doku onarım sürecini yavaşlatmaktadır.¹⁵ Vücut yağ dokularının kayıyla kemikler üzerindeki do-

ğal koruyucu tabakanın azalması baskı ve yumuşak doku hasarlarına karşı hassasiyet artmaktadır.^{9,15} Malnütrisyonlu hastaların ve özellikle yaşlıların bası yaralarına daha yatkın olduğu ve evde bakılan yaşlı bireylerde malnütrisyonun bası yaraları için en önemli risk faktörü olduğu düşünülmektedir.²⁸⁻³¹ Alhaug ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada malnütrisyon riskine sahip hastanede yatan bireylerin yaklaşık 2.5 kat daha fazla bası yarası riskine sahip olduğu gösterilmiştir.³² Malnütrisyon tanısı konulmasa bile yağsız doku kütlesi ile bası yaraları ilişkili bulunmuştur. Anemi, düşük serum albümin düzeyi, ağırlık kaybı ve el kavrama gücü de bası yarası gelişimini tahmin etmede kullanılmaktadır.^{15,33}

Hem bası yarası oluşum riski hem de yaraların geç iyileşmesiyle ilişkili olduğu için yaşlı hastaların beslenme ile ilgili sorunlarının olup olmadığının saptanmasında, beslenme risk taraması yapılmalı ve tarama sonunda hastalar malnütrisyonlu veya malnütrisyon riski altındaysa kapsamlı bir şekilde beslenme durumları değerlendirilmelidir.^{26,34,35} Avustralya Yara Bakım Derneği Pan Pasifik Rehberine göre, hem toplumda hem de bakımevlerinde yaşayan yaşlı bası yarası olan hastaların beslenme durumunun Mini Nütrisyonel Değerlendirme-Kısa Form (MNA-SF) kullanarak taranmasını önermektedir.³⁵ Malnütrisyonlu ve malnütrisyon riski olan yaşlı hastaların saptanması ve daha detaylı bulgular için MNA'nın uzun formunun kullanılmasının geçerli bir yöntem olduğu düşünülmektedir.³⁶ Hastaların beslenme durumunu değerlendirilirken, vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ, istenmeyen ağırlık kaybı veya kazanımı hikayesi, besin alımı hikayesi, dental ve oral sağlık, yutma güçlüğü, besin-ilaç etkileşimleri, besine ulaşabilme ve hazırlayabilme, kültürel etkileşim, biyokimyasal bulgulara dikkat edilmelidir.³⁵ Trans-Tasman Dietetic Yara Tedavi Grubu Rehberine göre ise; bası yarası olan veya bası yarası riski olan hastaların beslenme durumu değerlendirilirken elektrolitler, kreatinin, üre, albümin ve/veya prealbumin, C reaktif protein, total protein, transferrin, kolesterol, hemoglobin, B12 vitamini, demir ve folat gibi biyokimyasal bulguların kulla-

nılması önerilmektedir.³⁷

Uzun dönem tekerlekli sandalyede oturan ve yatan şişman hastalarda (BKİ=>30 kg/m²), hareketsizlik ve fazla vücut ağırlığının yarattığı baskıyla birlikte bası yarası oluşum riski artmaktadır.^{38,39} Morbid obez olan bireylerin normal ağırlıktaki bireylere kıyasla 3 kat daha fazla bası yarası riskine sahip olduğu ve morbid obezitenin bası yarası gelişimi için önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir.⁴⁰ Buna karşılık, şişmanlığın özellikle yaşlılarda bası yarası riskini azalttığı ve bası yarası gelişimine karşı koruyucu olabileceği de düşünülmektedir.⁴¹ Fazla veya düşük enerji alımı bası yarası riskini artırdığı için, yaşlılarda riski en aza indirmede günlük yeterli enerjinin alınması önemlidir.³⁹ NPUAP, EPUAP ve Pan Pacific Bası Yaraları Birliği Beslenme Rehberi (PPPIA) önerilerine göre; enerji alımının ağırlık değişimleri ve şişmanlık durumuna göre düzeltilmesi, zayıf veya istenmeyen ağırlık kaybı olan yetişkinlerde ise ek enerji alımının sağlanması önerilmektedir (C düzeyinde kanıt) Yine diyetel kısıtlama yapılan bireylerin diyetlerinin yeniden düzenlenmesi ve esnetilmesi gerektiği bildirilmiştir (C düzeyinde kanıt) (A düzeyinde kanıt: Tutarlı bir şekilde öneriyi destekleyen istatistiksel sonuçlar sağlayan düzgün bir şekilde tasarlanmış ve bası yarası olan insanlarda (veya bası yarası riski olan insanlarda) kontrollü deneyler uygulanmış doğrudan bilimsel kanıt tarafından desteklenen öneridir. B düzeyinde kanıt: Tutarlı bir şekilde öneriyi destekleyen istatistiksel sonuçlar sağlayan düzgün bir şekilde tasarlanmış ve bası yarası olan insanlarda (veya bası yarası riski olan insanlarda) klinik deneyler uygulanmış doğrudan bilimsel kanıt tarafından desteklenen öneridir. C düzeyinde kanıt: Dolaylı kanıt (sağlıklı insanlarda, diğer tür kronik yarası olan insanlarda ve hayvan modellerindeki çalışmalar) ve/veya uzman görüşü tarafından desteklenen öneridir.).²⁶ Bu bireylerin enerji gereksiniminin hesaplanmasında %10 fark veya 1.1 düzeltme faktörü eklenerek Harris Benedict formülü kullanılabileceği, stres altındaki sedanter yetişkinlerde (yanıklar, kanser hastaları, enfeksiyon, bası yarası vb.) genel olarak 25-40 kkal/kg/gün enerji alımının öne-

rilebileceği bildirilmektedir.²⁷ NPUAP ve EPUAP ise orta stresteki yaşlı hastalarda en az 30-35 kkal/kg/gün enerji alımını önermektedir.⁹ Bunların yanında, paraplejik hastalara 29.8±1.2 kkal/kg/gün, tetraplejik hastalara 24.3±1.1 kkal/kg/gün enerji verilmesi gerektiğine dair görüşler de bulunmaktadır.⁸ NPUAP/EPUAP/PPIAP rehberine göre, besin ögesi gereksinimleri diyetle karşılanamıyorsa, öğün aralarında zenginleştirilmiş besinler ve/veya yüksek enerjili, yüksek proteinli oral nutrisyonel suplemanlar kullanılmalıdır (B düzeyinde kanıt), oral alımın yetersiz olduğu zamanlarda ise enteral veya parenteral beslenme destekleri düşünülmelidir (C düzeyinde kanıt).²⁶ Ancak, immobiliteye yol açan fiziksel ve farmakolojik kısıtlamalar, tüple beslenme sonucu oluşan diyare, tüpü yerleştirirken deride meydana gelen hasarlar, yaşlı hastalarda bası yaraları riskini arttırabilmektedir.⁴²

3.2.Karbonhidratlar

Glikoz, kollajen sentezi için temel yakıttır. Yara iyileşmesi için yeterli karbonhidrat alımının sağlanması, enerjinin protein ve yağdan sentezlenmesinden daha etkilidir.^{21,43} Yeterli karbonhidrat alımı (günlük alınan enerjinin %55-60'ı), fibroblastik üretim ve hareket, lökosit aktivitesi, mitozis, protein sentezi, hormon ve büyüme faktörlerinin sekresyonu gibi hücrel aktiviteyi desteklemek için gereklidir.^{17,44} Ancak, diyetdeki karbonhidratlar eşlik eden hastalıkları etkilemesi nedeniyle de yara iyileşmesinde etkili olabilmektedir. Diyabetin veya kortikosteroidlerin uyardığı hiperglisemide, kan glikozunun kontrolü için alınan karbonhidrat türü ve miktarı önemlidir. Hipergliseminin devam etmesi, yara iyileşmesi sürecinde temel immün hücreler olan lökosit üretimini bozar, böylece enfeksiyon riskini artırır ve yara iyileşmesi bozulur.^{43,45}

3.3.Protein ve Aminoasitler

Bası yaralarının iyileşmesi için hücre çoğalması, kollajen ve bağ dokusu sentezinden proteinler sorumludur. Bası yaralarından sızma sonucu nitrojen kayıpları meydana gelmektedir. Protein; pozitif nitrojen dengesinin sağlanması ve yara iyileşmesinin bütün aşamaları için gereklidir.^{21,26}

Protein alımına anabolik yanıtın azalması ve yaşlanmayla birlikte sıklıkla görülen akut ve kronik hastalıklarla ilişkili gelişen inflamatuvar ve katabolik süreçler nedeniyle yaşlılarda iyileşmeyi hızlandırmak ve fonksiyonelliği sürdürmek için genç yetişkinlere kıyasla daha fazla proteine gereksinim duymaktadır.⁴⁶ NPUAP/EPUAP/PPIAP rehberi, bası yarası riski olan (C düzeyinde kanıt) ve bası yarasına sahip (B düzeyinde kanıt) yetişkinlerde pozitif nitrojen dengesi için yeterli protein sağlanmasının önemli olduğunu vurgulamakta ve hem malnütrisyon ve bası yarası riski olan (C düzeyinde kanıt) hem de malnütrisyon riski olan bası yarasına sahip (B düzeyinde kanıt) yetişkinlere günlük 1.25-1.5 g/kg protein önermektedir.²⁶ Teorik olarak daha iyi yara iyileşmesinin sağlanması için daha fazla protein alımı gerekli gibi görülse de 1.5 g/kg'ın üzerinde protein alımının protein sentezini artırmadığı, dehidratasyona neden olabileceği ve yara iyileşmesini sağlamadığı bildirilmiştir.⁹ PROT-AGE çalışma grubunda ise, akut veya kronik hastalığı olan yaşlılara günlük 1.2-1.5 g/kg protein alımının önerildiği, ancak daha ciddi hastalığı veya bası yarası olan yaşlılarda alımın 2.0 g/kg'a çıkılabileceği rapor edilmiştir.⁴⁶ Bireye uygun düzeyde protein alınması bası yaralarının ciddiyetine, eşlik eden hastalıklara, bireyin beslenme durumuna ve önerilen beslenme müdahalesine toleransına bağlı olarak değişmektedir.^{26,47}

Löysin, glutamin, arjinin ciddi stres sırasında önemli olan aminoasitlerdir. Glutamin, immün sistem fonksiyonu için elzemdir ve yara iyileşmesinde önemlidir. Ancak, bası yaralarındaki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Dalı zincirli aminoasitlerin ise supleman olarak verilmesinin yara iyileşmesindeki rolü tartışmalıdır.^{9,20,22,26} Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) (2018), bası yarası olan ve birden fazla hastalığa sahip hastaların yara iyileşmesini hızlandırmak için arjinin, glutamin ve β -hidroksimetilbütirat gibi aminoasitlerin oral/enteral beslenmelerine eklenebileceğini bildirmektedir.⁴⁸ Arjinin, insülin sekresyonunu uyararak aminoasitlerin dokulara taşınmasını sağlamakta, hücrelerde protein yapımını desteklemek, nitrik oksit salınımını sağlayarak yara bölgesindeki kan

akışını hızlandırmakta ve immün yanıt oluşturmada bir aracı olarak görev yapmaktadır.^{20,49,50} Arjininin, özellikle prolin sentezi aracılığıyla kollajen üretimini artırarak mikrovasküler ve perfüzyon değişikliklerini etkileyerek ve T hücre ve büyüme hormonunun uyarılmasını sağlayarak bası yaralarının iyileşmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^{20,26,51} Farklı çalışmalarda, bası yarası olan yaşlı hastalara farklı dozlarla verilen arjininin (4.5-9 g/gün) yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.^{52,53} Yaşlılarda arjinin için optimum ve güvenli doz bilinmemesine rağmen, bası yarası olan yaşlılara 4 hafta boyunca günlük 8.5 g veya 17 g arjinin suplementasyonunun herhangi bir yan etki gözlenmeden, renal fonksiyonu normal olan hastalarda iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir.⁵⁰

L-karnozin; β -alanin ve L-histidinden oluşan, kas ve sinir hücreleri gibi uzun yaşama süresine sahip hücrelerde daha çok bulunan bir dipeptittir. Yara iyileşmesindeki rollerinin fibroblastların yaşam süresini uzatması, endotelial hücrelerden nitrik oksit salınımını uyarması ve oksidatif strese karşı koruyucu etkisinden kaynaklandığı ve yaşla ilişkili hastalıklarda tedavide kullanılabilceği düşünülmektedir.⁵⁴ Dermal kollajenin derinin elastikiyeti ile ilişkili olduğu ve deri elastikiyetinin oral kollajen peptit alınmasıyla, kollajen tip 1 RNA ekspresyonu ve fibroblast büyümesiyle yakın ilişki gösterdiği bilinmektedir.⁵⁵ Farklı çalışmalarda, bası yarası olan hastalara kollajen içeren suplemanların verilmesinin yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.^{55,56}

Trans-Tasman Dietetic Yara Tedavi Grubu rehberine göre, 2 veya üstü bası yarası derecesine sahip olan bireylere arjinin suplementasyonu önerilmektedir (C düzeyinde kanıt).⁵⁷ NPUAP/EPUAP/PPIAP rehberi, besin ögesi gereksinimleri diyetle karşılanamayan bası yarası ve malnütrisyon riski olan yetişkinlere; yüksek enerjili yüksek proteinli besin destekleri (A düzeyinde kanıt) verilmesini önermektedir. Yüksek proteinin uygun olup olmadığına emin olmak için böbrek fonksiyonları değerlendirmesi gereklidir (C düzeyinde kanıt). Geleneksel yüksek enerjili

yüksek proteinli suplemanlarla besin ögesi gereksinimleri karşılanamayan, 3/4. evre veya çoklu bası yarasına sahip hastalara yüksek protein, arjinin ve mikro besin öğelerini içeren supleman verilmesi (B düzeyinde kanıt) önerilmektedir.²⁶

3.4. Yağlar

Yağlar, hücre membranının sentezinde ve yara iyileşmesi için artan enerji gereksiniminin karşılanmasında önemli rol oynamaktadır.⁵⁸ Ayrıca, inflamatuvar göstergelerin ve pıhtılaşma öğelerinin gelişimi için kritik bir bileşendir.²² İnflamatuvar faz sırasında, n-3 ve n-6'dan ayrılan eikosonoidler yara iyileşmesini başlatmak için gerekli olan inflamasyonun göstergeleri olarak önemli rol oynamaktadır.⁵⁸ Yara iyileşmesini sağlayan ideal yağ türü ve miktarı bilinmemektedir.⁴³ Ancak, inflamatuvar faz sırasında n-6:n-3 oranının 10:1'in altına düşmemesi gerektiği düşünülmektedir.⁵⁸ Akut akciğer hasarı olan hastalara n-3 çoklu doymamış yağ asitlerini içeren enteral formüle verilmesiyle hastalarda oksijenlenmenin arttığı gösterilmiştir.⁵⁹ Hastalarda oksijenlenmenin artması antiinflamatuvar bulgulara da katkı sağlamaktadır. İkinci evre ve üzeri bası yarasına sahip, yoğun bakım ünitesinde yatan yetişkin hastalara balık yağıyla zenginleştirilmiş formüle verildiği bir çalışmada, balık yağının bası yarasındaki ilerlemeyi ve C reaktif protein konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir.¹⁹ Zeytinyağı, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliğe sahiptir.^{60,61} Topikal olarak zeytinyağı kullanılması evde bakım alan hastalarda bası yarası iyileşmesinde etkili olduğu rapor edilmiştir.^{60,62} Ayrıca ratlarda topikal veya oral olarak zeytinyağı alımı; TNF-a protein ekspresyonu, büyüme faktörlerinin dönüşümünü, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit sentezini hızlandırarak oksidatif hasarı ve inflamasyonu azaltmakta, yaranın kapanmasında ve kollajen birikimini sağlamada görev almaktadır.⁶¹ Antioksidanlarla (A,C ve E vit) birlikte eikosapentatonik asit ve gama-linolenik asidin birlikte verilmesinin akut akciğer hasarı olan hastalarda bası yarası gelişim riskini önemli oranda azalttığı gösterilmiştir.⁵⁷ Ayrıca, hiperoksijenlenmiş yağ asitlerinin topikal olarak yara üzerinde kullanımının etkili olabileceği ancak

pahalı ve henüz etkinliği kanıtlanan bir yöntem olmadığı için tedbirli yaklaşılması gerektiği düşünülmektedir.^{60,63,64} Doymuş yağ ve trans yağ alımı önerilmemekle birlikte, tekli doymamış yağ asitleri ve belirli oranda n-6:n-3 alımının yara iyileşmesinde yararlı olabileceği bildirilmektedir.⁵⁸

3.5.Sıvı Alımı

Yaşlılarda, susama duyusunun azalması, idrarın konsantrasyon olma yeteneğinin azalması ve bilişsel fonksiyonların azalması nedeniyle dehidrasyon sıklıkla görülmektedir.⁴³ Bunların yanında bası yarası hastalarında ateş, diyare, kusma, fazla terleme, ciddi yaraların su toplaması ile sıvı kayıpları olabilmektedir.^{26,43} NPUAP bası yarası hastası yaşlılara 1 mL/kkal/gün sıvı alımını önermektedir.⁹ Dehidratasyon kan hacmini azaltarak hasarlı dokuya oksijen, besin öğeleri ve immün hücrelerin taşınmasını azaltacağı için yeterli hidrasyonun sağlanması bası yarası iyileşmesi için gereklidir.⁴³ NPUAP/EPUAP/PPIAP, bası yarası riski olan veya bası yarası olan bireylerin günlük yeterli sıvı alımı konusunda teşvik edilmesi ve bu önerinin bireylerde eşlik eden hastalık ve amaçlarıyla örtüşmesine (C düzeyinde kanıt), bu hastalara yüksek protein alımı önerildiği için yeterli sıvı tüketimine dikkat edilmesi, vücut ağırlığındaki değişimler, deri turgoru, idrar rengi, idrar çıkışı, serum sodyum artışı, serum osmolalitesi gibi dehidratasyon bulgularının kontrol edilmesi (C düzeyinde kanıt), dehidratasyon, yüksek ateş, kusma, aşırı terleme, diyare ve aşırı derecede sızdıran yarası olan bireylere ek sıvı sağlanmasını (C düzeyinde kanıt) önermektedir.⁶¹

3.6.Vitamin-Mineraller

Yara iyileşmesi hipermetabolik ve katabolik bir süreçtir. Yaşlılık ve malnütrisyona birlikte bası yaralarının görülmesi durumunda bu katabolik süreç katlanmaktadır. Dolayısıyla gereksinimler artmaktadır. Genelde bu yaş grubu için gereksinimlerin %100-150'si önerilmektedir.^{26,65,66} NPUAP/EPUAP/PPIAP rehberine göre, bası yarası riski olan bireyler iyi vitamin ve mineral kaynağı olan dengeli bir diyet tüketmesi konusunda teşvik edilmelidir (C dü-

zeyinde kanıt). Diyetle alımı zayıf olan veya besin ögesi yetersizliği olan veya bası yarası riski olan hastalar ise vitamin ve mineral suplemanı alma konusunda teşvik edilmelidir (C düzeyinde kanıt). Bası yarası olan bireylere ise vitamin ve mineralleri yeterli derecede içeren dengeli bir diyet tüketimi önerilmelidir (B düzeyinde kanıt). Diyetle alımı düşük olan veya besin ögesi yetersizliği olan veya bası yarası riski olan hastalar ise vitamin ve mineral suplemanı alma konusunda teşvik edilmelidir (B düzeyinde kanıt).⁶¹

3.6.1. A vitamini:

A vitamini, immün uyarıcı olarak aktivite göstermekte, mukozal ve epitel bütünlüğü sağlamakta, kollajen oluşumunu ve epitelizasyonu artırmaktadır.^{21,43} Yetersizliğinde yara iyileşmesi gecikmekte ve enfeksiyona hassasiyet artmaktadır. Kortikosteroid kullanan hastalarda supleman (3000-4500 mg retinol eşdeğeri veya 10000-15000 IU/gün) olarak verilmesi düşünülebilmektedir.^{43,66,67} Ayrıca, aşırı E vitamini alımında yara iyileşmesinde görülen bozulmaları iyileştirmede de görev yapmaktadır.⁴³

3.6.2. C vitamini:

Kollajen sentezi, prolin ve lizin hidroksilasyonu ve fibroblast olgunlaşması için gereklidir. İmmün yanıt, hücre bölünmesi, yaranın bulunduğu dokuya monosit taşınması ve deri bütünlüğünün sağlanması için önemlidir.^{26,43,67} Yetersizliğinde yaraların açılması, kollajen oluşumunda defektler ve yara iyileşmesinde gecikmeler görülmektedir.⁴³ Yaşlılar C vitamini yetersizliği bakımından risk altındadır.²⁰ NPUAP ve EPUAP, bilinen bir yetersizlik olmadıkça suplemanasyon önermemektedir.^{67,68} Yüksek düzey C vitamini suplemanı verilmesi diyareye sebep olabilmektedir.⁶¹

3.6.3.D vitamini:

D vitamini, fibronektin sentezi ve makrofajların matürasyonunu sağlayarak yara iyileşmesinde etki göstermektedir.⁶⁹ Kalsiyum ve D vitamininin β -katenin transkripsiyonel aktivitesiyle yaralara epidermal yanıtta rol oynadığı düşünülmektedir. İn vitro çalışmalar kerinositlerde, D vi-

tamininin katelisinin ekspresyonunu regüle ettiğini göstermektedir. Katelisinin, deride immün yanıtı başlatan ve yara iyileşmesinde, doku onarımında görev yapan antimikrobiyal bir proteindir. Ekspresyonunun artması normal yara iyileşmesinin erken evresinde önemlidir. Derinin incilmesi, yaşla birlikte ortaya çıkan hastalıklar ve yaşlanma ile birlikte deride D vitamini üretimi azalmaktadır.⁷⁰

3.6.4.Çinko:

Kollajen sentezi için kofaktördür. Epitel ve inflamatuvar hücrelerin çoğalması, DNA, RNA ve protein sentezi için önemlidir. Temelde albumin tarafından taşındığı için travma, sepsis veya enfeksiyon gibi plazma albumin düzeyinin düştüğü durumlarda, çinko emilimi de düşmektedir.^{22,26} Yaralanmalardan sonra hücre çoğalması, protein sentezi ve onarım mekanizmalarında kullanılan farklı transkripsiyon faktörleri ve enzimler için gerekli olan elzem bir elementtir.⁵⁴

Çinko ve L-karnozinin (polaprezinc) birlikte verilmesinin yara iyileşmesini hızlandırdığı rapor edilmiştir.⁷¹ Dört hafta boyunca, 116 mg/gün L-karnozin, 150 mg/gün plaprezinc verilmesiyle hem L-karnozin hem de polaprezinc birlikte verilen grupta yara iyileşmesinin kontrol grubuna kıyasla daha hızlı olduğu ancak, L-karnozin ve polaprezinc arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.⁵⁴ Bu çalışmanın devamı niteliğinde yapılan bir başka çalışmada ise, 8 hafta boyunca L-karnozin gruplarına da polaprezinc (150 mg/gün) verildiğinde yara iyileşmesinin önemli oranda arttığı görülmüştür.⁷¹

Çinko yetersizliği, yara nedeniyle drenajın artması, hipermetabolik durumlar, stres, sepsis, yanık, uzun zaman diyetle yetersiz alım ve aşırı gastrointestinal kayıplar (Crohn hastalığı, çölyak, kısa barsak sendromu, kistik fibrozis ve gastrointestinal fistüller) sonucu oluşabilmektedir.⁴³ Yetersizlik, iştah kaybı, tat alma duyusunda bozulma, immün fonksiyonun ve yara iyileşmesinin bozulmasına neden olabilmektedir.²⁶ Bakır emilimini etkileyebileceği ve anemiye yol açabileceği için çinko yetersizliğinde suplementasyon

40mg/gün'den daha fazla olmamalıdır. Ayrıca, yüksek serum çinko düzeyi, immün fonksiyonu azalttığı için yara iyileşmesini engellemekte, fagositoz, nötrofil ve lenfosit fonksiyonunu bozmakta, bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal sorunlara, bakır ve kalsiyum yetersizliğine neden olmaktadır.^{22,26,43} Bası yarası varlığında, çinko yetersizliği olan hastalara 220 mg/gün suplementasyon önerilmektedir.²² 10-14 gün suplementasyondan sonra çinko düzeyi yeniden değerlendirilmelidir.⁴³

3.6.5.Bakır:

Bağ dokunun çapraz bağlanmasında görevli enzimlerin oluşumunda gerekli olduğu için yara iyileşmesinde elzemdir.⁴³ Ayrıca, endotel büyüme faktörü, anjiyogenez ve ekstrasellüler deri proteinlerinin ekspresyonu ve stabilizasyonunun uyarılmasını sağlayarak yara iyileşmesinde önemli rol oynadığı ve böylelikle diyabetik ülserler, bası yaraları, periferik vasküler veya diğer yaraları olan hastalara bakır içeren yara elbiselerinin giydirilmesinin iyileşmede önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bakır iyonlarının, proteinlerin farklılaşması, biyolojik birleşme ve aktivasyonlarının inhibisyonu, plazma membran tutunması ve membran lipit peroksidasyonu gibi birçok biyolojik fonksiyonu sayesinde yara enfeksiyonlarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Mikroorganizmaların bakıra olan yüksek hassasiyetine rağmen, insan derisi bakıra karşı hassasiyet göstermemektedir.⁷²

3.6.6.Antioksidanlar:

Bası yaraları, kapiller hipoperfüzyon ve hipoksiyi uyararak reaktif oksijen türleri üretimini artırmaktadır. Diğer oksidatif streslerin aksine, bası yaralarındaki reaktif oksijen türleri iskemik doku ve polimorfolökositler tarafından oluşturulmaktadır.^{22,73} Yaşlılarda sıklıkla görülen malnütrisyon, antioksidatif mikro besin öğelerinin serum düzeylerinin düşük olması ve özellikle oksidatif stresle ilişkili hastalıklara yatkınlık nedeniyle antioksidan mikro besin öğelerinin yeterli alınması önemlidir. Askorbat, tokoferol veya karoten gibi serbest radikal süpürücüleri, oksidatif stresi azaltma veya yok etmede tek başına etkisizdir ancak,

oksidatif stresin şiddetlenmesini önleyebilmektedir.⁷³ Topikal olarak kuarsetinin kullanıldığı bir çalışmada, kuarsetinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde bası yarası olan ratlarda yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.⁷⁴

3.7. Karışık suplemantasyon

Çalışmalarda genellikle kullanılan oral nutrisyonel suplemanların içerisinde, karbonhidrat, protein, arjinin, yağ, A vitamini, C vitamini, E vitamini, karetonoidler, çinko, selenyum, bakır ve folik asit bulunmaktadır.⁷⁵⁻⁷⁸ Özellikle arjinin, C vitamini ve çinko ile zenginleştirilmiş oral nutrisyonel suplemanların bası yarası iyileşmesi ve gelişim riskinin önlenmesinde önemli rol oynadığı ifade edilmektedir.⁵¹ Cereda ve ark. tarafından yapılan çalışmada 8 hafta boyunca malnütrisyonu olan yaşlı bası yarası olan hastalara arjinin, çinko ve antioksidan karışımı verilmesinin iyileşmeyi %40 artırdığı gösterilmiştir.⁷⁸ Stratton ve ark. tarafından yapılan meta analiz çalışmasında, 2-26 hafta boyunca oral nutrisyonel supleman verilmesinin ameliyat sonrası hastanede uzun dönem kalan yaşlı hastalarda bası yarası oluşumu riskini azalttığı rapor edilmiştir.⁷⁶

Yüksek enerji ve protein, L-arjinin, çinko, C vitamini, E vitamini ve karetonid suplemantasyonu yapılan kalça kırığı olan hastalarda bası yarası gelişimi ve ilerlemesi gecikmesine rağmen, suplemantasyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında bası yarası insidansı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.⁷⁹ Sistematik derleme ve meta analiz çalışmalarının sonuçlarına göre de bası yaralarının önlenmesinde besin suplemanlarının rolü kanıtlanamamıştır.^{80,81} Ancak, Stratton ve ark.'a göre yüksek proteinli diyet, hastalığa özgü oral suplemanlar veya enteral beslenme yara iyileşmesini geliştirebilmektedir.⁷⁶ NPUAP ve EPUAP; bilinen bir yetersizlik olmadıkça, mikro besin öğelerinin supleman olarak verilmesini önermemektedir.⁶⁶ Mikro besin öğelerinin tek başına suplemantasyonu bası yaralarının iyileşmesinde veya önlenmesinde etkili olmamaktadır.^{67,68}

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bası yarası riski veya bası yarası olan malnütrisyonlu veya malnütrisyon riski olan yaşlı bireyler, multidisipliner bir grup içerisinde değerlendirilmelidir. Malnütrisyon, dehidratasyon ve katabolizma durumu, yaşlılarda bası yaralarının gelişimi ve iyileşmenin gecikmesinde önemli rol oynamaktadır. Günlük olarak tüketilen besin ve sıvıların miktar ve türü düzenli aralıklarla değerlendirilmeli, yaşlı bireylerin günlük enerji gereksinimlerini karşılama durumuna bakılmalıdır. Şişman ve obez yaşlı bireylerde enerji kısıtlaması yapılırken dikkatli olunmalıdır. Çünkü yara iyileşmesi, besin öğelerinin yeterli akışına bağlı olan bir süreçtir ve yağsız vücut kütesinin yıkımına yol açan düşük enerjili diyetler, yara iyileşmesini geciktirebilmektedir. Kuadripleji veya paraplejili yaşlı hastalar daha fazla bası yarası riskine sahiptir ve besin öğesi gereksinimleri, hareketli olan hastalardan daha farklıdır. Pozitif nitrojen dengesi için yeterli protein alımı önemlidir. Özellikle 3 ve 4. evre bası yarası olan yaşlı hastalara yüksek protein, arjinin ve mikro besin öğeleri içeren suplemanlar önerilmektedir. Yaşlı bir bireyin besin öğesi gereksinimleri oral olarak karşılanamıyorsa ve bireydeki mevcut bası yaraları kapanamıyorsa, enteral veya parenteral beslenme düşünülmelidir. Ancak, enteral beslenme yapılacağı zaman dikkatli olunmalı, riskler ve bireyde ulaşılması düşünülen hedefler iyi değerlendirilmelidir. Bası yarası gelişim riski olan yaşlı hastalarda, yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır. Kusma, diyare, yüksek ateş ve fazla terleme şikayeti olan hastalara ek sıvı desteği verilmelidir. Bası yarası riski olan yaşlılarda, günlük gereksinim kadar vitamin ve mineral alımının sağlanabilmesi için yeterli ve dengeli bir diyetin tüketilmesi önemlidir. Diyetle alımın yetersiz olduğu saptandığında veya yetersizlik bulgularından şüphelenildiğinde, vitamin ve mineral suplemanları önerilmelidir.

Kaynaklar

- Berlowitz D. Incidence and Prevalence of Pressure Ulcers. In: Thomas DR, Compton GA (eds), Pressure Ulcers in the Aging Population. New York: Springer; 2014. p 19-25.
- Ünver S, Yıldırım M, Akyolcu N, Kanan N. Basıncı yaralarına ilişkin kavram analizi. FN Hem Derg 2014;22(3):168-71.
- Campbell C, Parish LC. The decubitus ulcer: facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28(5):527-32.
- Bansal C, Scott R, Stewart D, Cockerell CJ. Decubitus ulcers: a review of the literature. Int J Dermatol 2005;44(10):805-10.
- Kottner J, Raeder K. Assessment and Documentation of Pressure Ulcers. In: Thomas DR, Compton GA (eds), Pressure Ulcers in the Aging Population. New York: Springer; 2014. p 47-61.
- Parish LC, Lowthian P, Witkowski JA. The decubitus ulcer: many questions but few definitive answers. Clin Dermatol 2007;25(1):101-08.
- Jackson D, Sarki AM, Betteridge R, Brooke J. Medical device-related pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud 2019;92:109-20.
- Haesler E, Rayner R, Carville K. The pan pacific clinical practice guideline for the prevention and management of pressure injury. Wound Practice & Research 2012;20(1):1-5.
- House KW, Johnson TM. Prevention of Pressure Ulcers. In: Thomas DR, Compton GA (eds), Pressure Ulcers in the Aging Population. New York: Springer; 2014. p 27-43.
- Lowthian PT. Trauma and thrombosis in the pathogenesis of pressure ulcers. Clinics in Dermatology 2005;23(1):116-23.
- Jafferany M, Huynh TV, Silverman MA, Zaidi Z. Geriatric dermatoses: a clinical review of skin diseases in an aging population. Int J Dermatol 2012;51(5):509-22.
- Gardiner JC, Reed PL, Bommer JD, Haggerty DK, Hale DG. Incidence of hospital-acquired pressure ulcers - a population-based cohort study. International Wound Journal 2016;13(5):809-20.
- Rasero L, Simonetti M, Falciani F, Fabbri C, Collini F, Dal Molin A. Pressure ulcers in older adults: a prevalence study. Advances in Skin & Wound Care 2015;28(10):461-64.
- Theisen S, Drabik A, Stock S. Pressure ulcers in older hospitalised patients and its impact on length of stay: a retrospective observational study. Journal of Clinical Nursing 2012;21(3-4):380-7.
- Langemo DK, Black J. Pressure ulcers in individuals receiving palliative care: a national pressure ulcer advisory panel white paper. Advances in Skin & Wound Care 2010;23(2):59-72.
- Kennerly S, Batchelor-Murphy M, Yap TL. Clinical insights: understanding the link between nutrition and pressure ulcer prevention. Geriatric Nursing 2015;36(6):477-81.
- Harris CL, Fraser C. Malnutrition in the institutionalized elderly: the effects on wound healing. Ostomy/Wound Management 2004;50(10):54-63.
- Jaul E, Calderon-Margalit R. Systemic factors and mortality in elderly patients with pressure ulcers. International Wound Journal 2015;12(3):254-9.
- Theilla M, Schwartz B, Cohen J, Shapiro H, Anbar R, Singer P. Impact of a nutritional formula enriched in fish oil and micronutrients on pressure ulcers in critical care patients. American Journal of Critical Care 2012;21(4):e102-e09.
- Little MO. Nutrition and skin ulcers. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2013;16(1):39-49.
- Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. Nutrition in Clinical Practice 2010;25(1):61-8.
- Saghalini SH, Dehghan K, Shadvar K, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Ostadi Z. Pressure ulcer and nutrition. Indian Journal of Critical Care Medicine 2018;22(4):283-89.
- Salva A, Coll-Planas L, Bruce S, De Groot L, Andrieu S, Abellan G, et al. Nutritional assessment of residents in long-term care facilities (LTCFs): recommendations of the task force on nutrition and ageing of the IAGG European region and the IANA. The Journal of Nutrition, Health & Aging 2009;13(6):475-83.
- Abdulwadood MZ, Ali SH. Simple nutritional and inflammatory markers associated with bed sores in elderly stroke people. Advances in Aging Research 2016;5(02):58.
- Sugino H, Hashimoto I, Tanaka Y, Ishida S, Abe Y, Nakanishi H. Relation between the serum albumin level and nutrition supply in patients with pressure ulcers: retrospective study in an acute care setting. J Med Invest 2014;61(1-2):15-21.
- Posthauer ME, Banks M, Dornier B, Schols JM. The role of nutrition for pressure ulcer management: national pressure ulcer advisory panel, European pressure ulcer advisory panel, and pan pacific pressure injury alliance white paper. Adv Skin Wound Care 2015;28(4):175-88.
27. Cereda E, Klersy C, Rondanelli M, Caccialanza R. Energy balance in patients with pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Journal of the American Dietetic Association 2011;111(12):1868-76.
- Iizaka S, Okiwa M, Sugama J, Sanada H. The impact of malnutrition and nutrition-related factors on the development and severity of pressure ulcers in older patients receiving home care. Clinical Nutrition 2010;29(1):47-53.
- Brito PA, de Vasconcelos Generoso S, Correia MITD. Prevalence of pressure ulcers in hospitals in Brazil and association with nutritional status—a multicenter, cross-sectional study. Nutrition 2013;29(4):646-49.
- Yatabe MS, Taguchi F, Ishida I, Sato A, Kameda T, Ueno S, et al. Mini nutritional assessment as a useful method of predicting the development of pressure ulcers in elderly inpatients. Journal of the American Geriatrics Society 2013;61(10):1698-704.
- Tsaousi G, Stavrou G, Ioannidis A, Salonikidis S, Kotzampassi K. Pressure ulcers and malnutrition: results from a snapshot sampling in a university hospital. Med Princ Pract 2015;24(1):11-6.
- Alhaug J, Gay CL, Henriksen C, Lerdal A. Pressure ulcer is associated with malnutrition as assessed by Nutritional Risk Screening (NRS 2002) in a mixed hospital population. Food & Nutrition Research 2017;61(1):1324230.
- Gumieiro DN, Rafacho BP, Gradella LM, Azevedo PS, Gasparido D, Zornoff LA, et al. Handgrip strength predicts pressure ulcers in patients with hip fractures. Nutrition 2012;28(9):874-78.
- Shahin ES, Meijers JM, Schols JM, Tannen A, Halfens RJ, Dassen T. The relationship between malnutrition parameters and pressure ulcers in hospitals and nursing homes. Nutrition 2010;26(9):886-9.
- Australian Wound Management Association. Pan Pacific Clinical Practice Guideline for the Prevention and management of Pressure Injury. Osborne Park, WA: Cambridge Publishing; 2012.
- Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clinical Nutrition 2019;38(1):10-47.
- The Trans Tasman Dietetic Wound Care Group. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of adults with pressure injuries. 2011.
- Cai S, Rahman M, Intrator O. Obesity and pressure ulcers among nursing home residents. Medical Care 2013;51(6):478.
- VanGilder C, MacFarlane G, Meyer S, Lachenbruch C. Body mass index, weight, and pressure ulcer prevalence: an analysis of the 2006-2007 International Pressure Ulcer Prevalence Surveys. Journal of Nursing Care Quality 2009;24(2):127-35.
- Ness SJ, Hickling DF, Bell JJ, Collins PE. The pressures of obesity: The relationship between obesity, malnutrition and pressure injuries in hospital inpatients. Clinical Nutrition 2018;37(5):1569-74.
- Compher C, Kinoshian BP, Ratcliffe SJ, Baumgarten M. Obesity reduces the risk of pressure ulcers in elderly hospitalized patients. The Journals of Gerontology Series A 2007;62(11):1310-2.
- Teno JM, Gozalo P, Mitchell SL, Kuo S, Fulton AT, Mor V. Feeding Tubes and the Prevention or Healing of Pressure Ulcers. Archives of Internal Medicine 2012;172(9):697-701.
- Doley J. Nutrition Management of Pressure Ulcers. Nutrition in Clinical Practice 2010;25(1):50-60.
- Besler HT, Rakıcioğlu N, Ayaz A, Büyüktuncer Demirel Z, Gökmen Özel H, Eroğlu Samur G, ve ark. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. 1. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü; 2015. s.90.
- Ireton-Jones C, Liepa GU. Carbohydrates and Wound Healing. In: Molnar J (ed), Nutrition and Wound Healing. New York: CRC Press Taylor & Francis Group; 2007. p15-24.
- Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. Journal of the American Medical Directors Association 2013;14(8):542-59.
- Iizaka S, Matsuo J, Konya C, Sekine R, Sugama J, Sanada H. Estimation of protein requirements according to nitrogen balance for older hospitalized adults with pressure ulcers according to wound severity in Japan. J Am Geriatr Soc 2012;60(11):2027-34.
- Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. Clinical Nutrition 2018;37(1):336-53.
- Neyens JCL, Cereda E, Meijer EP, Lindholm C, Schols JMGA. Arginine-enriched oral nutritional supplementation in the treatment of pressure ulcers: a literature review. Wound Medicine 2017;16:46-51.
- Bobbi L-H, Kelli AH-G, Joyce KS, Julia AN-T, Brandon L, Laura M. Arginine supplementation is well tolerated but does not enhance mitogen-induced lymphocyte proliferation in elderly nursing home residents with pressure ulcers. Journal of Parenteral and Enteral Nut-

- rition 2000;24(5):280-7.
51. Schols JM, Heyman H, Meijer EP. Nutritional support in the treatment and prevention of pressure ulcers: an overview of studies with an arginine enriched oral nutritional supplement. *Journal of Tissue Viability* 2009;18(3):72-9.
 52. Brewer S, Desneves K, Pearce L, Mills K, Dunn L, Brown D, et al. Effect of an arginine-containing nutritional supplement on pressure ulcer healing in community spinal patients. *Journal of Wound Care* 2010;19(7):311-6.
 53. Leigh B, Desneves K, Rafferty J, Pearce L, King S, Woodward MC, et al. The effect of different doses of an arginine-containing supplement on the healing of pressure ulcers. *Journal of Wound Care* 2012;21(3):150-6.
 54. Sakae K, Agata T, Kamide R, Yanagisawa H. Effects of L-carnosine and its zinc complex (Polaprezinc) on pressure ulcer healing. *Nutrition in Clinical Practice* 2013;28(5):609-16.
 55. Yamanaka H, Okada S, Sanada H. A multicenter, randomized, controlled study of the use of nutritional supplements containing collagen peptides to facilitate the healing of pressure ulcers. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism* 2017;8:51-59.
 56. Lee SK, Posthauer ME, Dörner B, Redovian V, Maloney MJ. Pressure ulcer healing with a concentrated, fortified, collagen protein hydrolysate supplement: a randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care* 2006;19(2):92-6.
 57. Theilla M, Singer P, Cohen J, DeKeyser F. A diet enriched in eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the prevention of new pressure ulcer formation in critically ill patients with acute lung injury: a randomized, prospective, controlled study. *Clinical Nutrition* 2007;26(6):752-57.
 58. Turek JJ. Fat and Wound Healing. In: Molnar J (ed), *Nutrition and Wound Healing*. New York: CRC Press Taylor & Francis Group; 2007. p 27-39.
 59. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Critical Care Medicine* 2006;34(4):1033-8.
 60. Lupiáñez-Perez I, Uttumchandani SK, Morilla-Herrera JC, Martin-Santos FJ, Fernandez-Gallego MC, Navarro-Moya FJ, et al. Topical Olive Oil Is Not Inferior to Hyperoxygenated Fatty Aids to Prevent Pressure Ulcers in High-Risk Immobilised Patients in Home Care. Results of a Multicentre Randomised Triple-Blind Controlled Non-Inferiority Trial. *PLoS ONE* 2015;10(4):e0122238.
 61. Donato-Trancoso A, Monte-Alto-Costa A, Romana-Souza B. Olive oil-induced reduction of oxidative damage and inflammation promotes wound healing of pressure ulcers in mice. *Journal of Dermatological Science* 2016;83(1):60-69.
 62. Lupiáñez-Perez I, Morilla-Herrera JC, Ginel-Mendoza L, Martin-Santos FJ, Navarro-Moya FJ, Sepulveda-Guerra RP, et al. Effectiveness of olive oil for the prevention of pressure ulcers caused in immobilized patients within the scope of primary health care: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:348.
 63. Candela-Zamora MD, Martin-Gomez MA, Solas-Gomez B, Fernandez-Perez C, Martin-Gonzalez M, Manzanedo-Basilio L, et al. [Comparative study of the effectiveness two of hyperoxygenated fatty acids in the treatment of grade I ulcers in geriatric hospitalized patients]. *Enfermeria Clinica* 2010;20(1):10-6.
 64. Segovia GT, Bermejo MM, Molina SR, Rueda LJ. Skin care and pressure ulcer. Hyperoxygenated fatty acids in the prevention of pressure ulcers and treatment of stage I lesions. *Revista de Enfermeria* 2001;24(9):18-22.
 65. Biesalski H. Micronutrients, wound healing, and prevention of pressure ulcers. *Nutrition* 2010;26(9):858.
 66. Thomas DR. The Role of Nutrition in the Management and Prevention of Pressure Ulcers. In: Thomas DR, Compton GA (eds), *Pressure Ulcers in the Aging Population*. New York: Springer; 2014. p 127-38.
 67. Sernekos LA. Nutritional treatment of pressure ulcers: What is the evidence? *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2013;25(6):281-88.
 68. Smith MB, Totten A, Hickam DH, Fu R, Wasson N, Rahman B, et al. Pressure ulcer treatment strategies: a systematic comparative effectiveness review. *Annals of Internal Medicine* 2013;159(1):39-50.
 69. Gottschlich MM. Fat-Soluble Vitamins and Wound Healing. In: Molnar J (ed), *Nutrition and Wound Healing*. New York: CRC Press Taylor & Francis Group; 2007. p 150-62.
 70. Ali MZASH. Study of vitamin d level in relation to pressure ulcer in elderly. *International Journal Of Recent Scientific Research* 2016;7(2):8970-3.
 71. Sakae K, Yanagisawa H. Continuous follow-up with polaprezinc (zinc-L-carnosine complex) after oral treatment with L-carnosine for pressure ulcers. *Biomedical Research on Trace Elements* 2016;26(4):174-80.
 72. Borkow G, Gabbay J, Zatzoff RC. Could chronic wounds not heal due to too low local copper levels? *Med Hypotheses* 2008;70(3):610-13.
 73. Bonne C. Potential efficiency of antioxidants to prevent pressure ulcers. A neglected hypothesis. *Med Hypotheses* 2016;91:28-31.
 74. Yin G, Wang Z, Wang Z, Wang X. Topical application of quercetin improves wound healing in pressure ulcer lesions. *Experimental Dermatology* 2018;27(7):779-86.
 75. Van Anholt R, Sobotka L, Meijer E, Heyman H, Groen H, Topinková E, et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition* 2010;26(9):867-72.
 76. Stratton RJ, Ek AC, Engfer M, Moore Z, Rigby P, Wolfe R, et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2005;4(3):422-50.
 77. Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A, Crowe TC. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomised controlled trial. *Clinical Nutrition* 2005;24(6):979-87.
 78. Cereda E, Klersy C, Seriola M, Crespi A, D'Andrea F. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers a randomized trial a nutritional formula for the healing of PUs. *Ann Intern Med* 2015;162(3):167-74.
 79. Houwing RH, Rozendaal M, Wouters-Wesseling W, Beulens JWJ, Buskens E, Haalboom JR. A randomised, double-blind assessment of the effect of nutritional supplementation on the prevention of pressure ulcers in hip-fracture patients. *Clinical Nutrition* 2003;22(4):401-05.
 80. Langer G, Fink A. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(6):Cd003216. doi: 10.1002/14651858.CD003216.pub2
 81. Thomas DR. Role of nutrition in the treatment and prevention of pressure ulcers. *Nutrition in Clinical Practice* 2014;29(4):466-72.

Adana Çukurova İlçesinde Yaşayan Hane Halkının Atık İlaç Konusunda Bilgi, Tutum ve Davranışları

Knowledge, Attitudes and Behaviors of Households Living in Cukurova District in Adana about Medical Waste

Duygu Ayabakan Çot¹, Necdet Aytac², Muhsin Akbaba²

¹ Nizip İlçe Sağlık Müdürlüğü, Gaziantep

² Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana

Yazışma Adresi / Correspondence:

Duygu Ayabakan Çot

Nizip İlçe Sağlık Müdürlüğü, Gaziantep

T: +90 538 027 44 01 E-mail: : duyguayabakan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06.05.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 25.07.2019

Orcid :

Duygu Ayabakan Çot <https://orcid.org/0000-0002-6443-1171>

Necdet Aytac <https://orcid.org/0000-0002-2560-2783>

Muhsin Akbaba <https://orcid.org/0000-0003-3028-6698>

Öz

Amaç	Bu çalışma Adana Çukurova ilçesinde yaşayan hane halkının atık ilaç konusunda bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemek amacıyla yapılmıştır. (Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(3):398-405)
Gereç ve Yöntemler	Kesitsel tanımlayıcı olan araştırma 2019 yılı Şubat-Mart aylarında 384 haneden birer kişi ile yüz yüze görüşülerek yapılmıştır. Haneler sistematik örnekleme yöntemi ile seçilmiştir. Anket sosyodemografik veriler ve atık ilaç depolanması ve bertarafı ile ilgili 18 sorudan oluşmaktadır. Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 25 paket programına girilmiştir. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.
Bulgular	Çalışmaya katılanların %69'u (265) kadındı ve çalışmaya katılanların yaş ortalaması 41,55 yıl ±9,82'ydi (min. 19, maks.65). Araştırmaya katılanların %68,3'ü (262) lise ve üstü bir okula gitmişti ve %43,2'si (166) gelir getiren bir işte çalışıyordu. Ailelerin %30,5 (117) 'i 0-6 yaş aralığında küçük çocuğa sahipti. Evlerde kullanım dışı kalmış ilaç sayısı ortalama 4,26/hane'di. Kullanım dışı kalmaların en sık nedeni son kullanma tarihinin geçmiş olması ve hastanın ilacı beğenmeyerek kullanmaya devam etmek istememesi idi. İlaç çeşidi olarak ise sırayla en sık analjezik, antibiyotik ve antihistaminik ilaçlar gelmekteydi. İlaçların %26,6'sı (102) uygun olmayan yerlerde muhafaza edilmekteydi.
Sonuç	Çalışmaya katılan evlerde atık ilaç sayısı çok yüksekti. Çalışmamızda evlerde bulunan atık yağ ve pillerini atık kutularına sürekli atan katılımcılar vardı fakat atık ilaçlarla ilgili herhangi bir uygulama olmaması bu kişilerin elini kolunu bağlamaktadır. Geri dönüşümü olmayan ilaçlar çocuk zehirlenmelerine de neden olmaktadır. Evlerdeki kullanım dışı kalmış ilaçların geri dönüşümü ile ilgili düzenlemeler ivedilikle yapılmalı ve başta gereksiz yazılmaması daha sonrasında ise geri dönüşümü sağlanmalıdır.
Anahtar Kelimeler	Tıbbi atık; Tıbbi atık imhası; Zararlı atık

Abstract

Objective	This study was carried out to determine the knowledge, attitude and behaviors of households living in Adana Çukurova district about waste drug... (Sakarya Med J 2019, 9(3):398-405).
Materials and Methods	The cross-sectional descriptive study was conducted in February-March 2019 by one-to-one interviews with 384 households. Households were selected by systematic sampling method. The questionnaire consisted of 18 questions about sociodemographic data and waste drug storage and disposal. Data were entered in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program. P<0.05 was considered significant.
Results	69% (265) of the participants were female and the mean age of the participants was 41.55 year ± 9.82 (min. 19, max.65). Of the participants, 68.3% (262) attended high school and higher education, and 43.2% (166) were employed in an income-generating job. 30.5% (117) of the families had small children aged 0-6. The average number of drugs out of house was 4.26 / household. The most common reason for the out-of-use was the expiration date and the patient's unwillingness to continue to use the drug. The most common medications were analgesics, antibiotics and antihistaminic drugs. 26.6% (102) of the drugs were kept in inappropriate places.
Conclusion	The number of waste medication was very high in the participating households. In our study, there were participants who used to waste waste oil and batteries in the waste bins, but the lack of any application related to waste medication ties their hands. Drugs that are not recycled cause child poisoning. Regulations on the recycling of unused drugs should be done urgently and should not be written unnecessarily and then recycled.
Keywords	Medical Waste; Medical Waste Disposal; Hazardous Waste

GİRİŞ

Değişen dünyamızda özellikle gelişmiş ülkelerde zararlı atıklar en önemli çevre sorunlarından biri haline gelmiştir. Zararlı atıklar endüstri atıkları olarak düşünülse de yapılan araştırmalar depo yerlerine gelen katı atıkların %1'ini zararlı atıkların oluşturduğunu ve bu zararlı atıkların %20'sinin de evsel kaynaklı olduğunu göstermiştir.¹ Evlerde kullanılan temizlik maddeleri, pestisitler, ilaçlar bu ürünlerden bazılarıdır ve evsel zararlı atık(EZA) adını alırlar. İstanbul metropolünde Evsel Zararlı Atıkların Araştırılması çalışmasında İstanbul'un çeşitli semtlerinden günlük atıklar temin edilmiş ve bu atıkların dağılımları belirlenmiştir. Bu atıkların içinde ilaç atıklarının en büyük payı kapladığı (%41,6) tespit edilmiştir.²

Son kullanma tarihi geçmiş ilaçların etkin şekilde bertaraf edilmesinin koşullarının yaratılmadığı günümüzde bu ilaçlar akılcı olmayan ilaç kullanımı, çocuklarda ilaç zehirlenmeleri, intihar girişimleri, ilaç etkileşimleri gibi nedenlerle toplum sağlığını olumsuz şekilde etkilerken, bu ilaçların çöplere atılması ve lavabolara dökülmesi çevre sağlığını doğrudan etkilemektedir. Artık zehir niteliği kazanmış bu ilaçlar yeraltı kaynaklarını kirletmekte ve toprağın kimyevi kirletilmesine sebebiyet vermektedir.¹

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akılcı ilaç kullanımını "bireylerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacın, uygun süre ve dozda, en düşük maliyetle ve kolayca sağlanabilmesi" olarak tanımlanmıştır.³ Akılcı ilaç kullanımı (AİK) hastaya doğru tanının konmasından başlayıp, hastanın özelliklerine göre en etkin tedavinin seçilmesi, tedavinin başlanması, sonuçların izlenmesi ve değerlendirilmesini içeren bütüncül bir yaklaşımdır.⁴ Akılcı olmayan ilaç kullanımı hastaların ilaçtan yeterince fayda görmemelerine sebep olmakta ve ekonomik açıdan bakıldığında ise ülke ekonomisine büyük bir yük getirmektedir. Türkiye'de 2002 yılında tüketilen ilaç kutu sayısı 699 milyon iken %146 artarak 2011 yılında 1 milyar 721 milyon kutuya ulaşmıştır. Aynı dönemde kamu ilaç harcaması 2011 fiyatlarıyla 13 milyar 430 milyon Türk Lirasından

%18 artarak 15 milyar 865 milyon Türk Lirasına yükselmiştir.⁵ Ülkemizde tedavi gruplarına göre ilaç tüketimini %11,0 antibiyotikler ve %11,0 antiromatizmal ilaçlar,%8,7 kardiyovasküler, %7,4 soğuk algınlığı ve öksürük ilaçları, %7,1 analjezikler ve %6,7 sindirim sistemine yönelik ilaçlar oluşturmaktadır.⁶ Akılcı olmayan ilaç kullanımı az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olmakla birlikte, tüm ülkelerin önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmakta ve aynı zamanda akılcı olmayan ilaç kullanımı, düzeltilmesi zor bir alışkanlık olmaktadır.⁷

İlaçlar kullanım süresi geçtiğinde veya kullanım dışı kaldığında vücudumuzda ne gibi etkilere yol açacağı bilinmemektedir. Bu etkiler, ilacın hangi koşullarda saklandığına, son kullanım süresinin ne kadar aşıldığına ve ne tür ilaçlarla aynı ortamda bulunduğu gibi faktörle ilişkilidir. İlaç kullanılmadan veya tamamen tüketilmeden kişinin iyileşmesi, terapötik etkisi olmadığı için veya yan etkilerinden dolayı kullanımının hasta veya doktora bağlı olarak bırakılması, hastanın ilacı kullanmayı reddetmesi, ambalajın hastanın ihtiyacından fazla ilaç içermesi, tamamen tüketilmeden önce ilacın kullanım süresinin dolması gibi nedenlerle, kullanıcılar ilacı kullanmayı keserek ilacı atık durumuna getirebilir. İlaç üretiminin her yıl giderek büyük hacimlere ulaşması, beraberinde kullanım dışı kalmış ilaçların miktarını da artırmaktadır.⁸ Hastaların ilaçların kullanımıyla ilgili doğru bilgiye sahip olmamaları, hastanın tedavisinin yarım kalmasına ve kullanılan ilaçların atık ilaç durumuna düşerek evlerdeki atık ilaç sayısının artmasına sebep olmaktadır. Özellikle çocuklu ailelerde bulunan ilaçlar potansiyel zehirlenmelere sebebiyet verebilir. Bu ailelerde miadını doldurmadığı halde riskli olan ilaçlar, atık ilaç olmasıyla daha da riskli hale gelmektedir.¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaçların teminatsız depolama veya bertaraf edilmesinden dolayı en yaygın kaza ilaç zehirlenmeleridir. ABD'de, her yıl beş yaşın altında çok sayıda çocuk kasıtsız zehirlenme sonucu ölmektedir.⁹ Evlerde bulunan kullanım dışı kalmış ilaç zehirlenmeleri ile ilgili araştırmalarda en çok ölümün çocukluk çağında olduğu belirtilmektedir.¹⁰⁻¹⁴ Evlerde bulunan kullanım dışı kalmış

ilaçların artması ve bilinçsizce bertaraf edilmesi çevre güvenliği açısından da tehlikelidir. Bazı ilaçlar, güvenlik ve etkinlik değerlerinin altında kullanılan dozu, bozulma ürünleri ve farklı biyolojik aktivite özelliklerinden dolayı insanlar, hayvanlar kısacası ekosistem üzerinde beklenmedik etkilere sebep olabilir.^{15,16} 2002 yılında The United States Geological Survey (USGS), ilaçların ve diğer kişisel bakım ürünlerinin genellikle ülkenin yüzey sularında bulunduğunu göstermiştir. USGS çalışmada, reçetesiz satılan ilaçların atıklarının akarsularda% 80'den fazla olduğunu; reçetesiz antibiyotiklerin miktarının ise bu değerlerin yaklaşık yarısı kadar olduğunu tespit etmiştir.⁸

Yüzey sularında yüksek düzeyde antibiyotik bulunması, antibiyotiğe dayanıklı bakterilerin oluşmasına ve su bitkilerinde büyümenin azalmasına sebep olmaktadır.¹⁷⁻¹⁸ Bu çalışmanın amacı Adana Çukurova ilçesinde yaşayan hane halkının atık ilaç konusunda bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız tanımlayıcı tiptedir. Adana Çukurova nüfusu evrenimizi oluşturmaktadır. 2017 yılı Adana Çukurova ilçesinin nüfusu 364 bin olup epiinfo programı kullanılarak %95 güven aralığı, %5 hata payı ile çalışmaya 384 kişi dahil edilmesi planlanmıştır. Sistematik örnekleme haneler seçil ve her haneden tek bir kişiyle görüşülerek yüz yüze anket yapılmıştır. Anket uygulanmadan önce katılımcıların yazılı onamaları alınmıştır. Anketler 2019 Şubat ve Mart aylarında ailenin çalışan ve okuyan bireylerine de ulaşabilmek amacıyla hafta içi 2, hafta sonu 2 gün gidilerek tamamlanmıştır. Anket sosyodemografik veriler ve atık ilaç depolanması ve bertarafı ile ilgili 18 sorudan oluşmaktadır. İlaç kutusunun yerinin uygunluk kriteri olarak ilacın prospektüsünde ki uygunluk şartlarını sağlama ve ayrıca küçük çocuğu olan evlerde ilaç dolabının çocuğun ulaşamayacağı yerde olması uygun olarak kabul edilmiştir. Atık ilaç tanımı; tedavi amacıyla alınmış ve bir miktarı kullanıldıktan sonra geri kalanı evde kullanılmadan kalan ilaç olarak belirtilmiştir. Veriler Statistical Packag for the

Social Sciences (SPSS) sürüm 25 paket programına girilmiştir. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Analizlerde tanımlayıcı istatistiksel analizler (frekans, yüzde dağılım, standart sapma) ve analitik istatistiksel analizler (bağımsız gruplarda t testi) kullanılmıştır. Çalışma yapılmadan önce T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır.(Etik kurul tarih: 1 Şubat 2019,karar no:12)

BULGULAR

Çalışmaya katılanların %69'u (265) kadındı ve çalışmaya katılanların yaş ortalaması 41,55 yıl±9,82'ydi. (min. 19,max.65) Araştırmaya katılanların %68,3'ü (262) lise ve üstü bir okula gitmişti ve %43,2'si(166) gelir getiren bir işte çalışıyordu. Ailelerin %30,5 (117) 'i 0-6 yaş aralığında küçük çocuğa sahipti. Katılımcıların %39,82'nin (153) evinde kronik hastalığı olan birey vardı. Katılımcıların %89,6'sının (344) sosyal güvencesi vardı. (Tablo1)

İlaçların %26,6'sı (102) uygunsuz yerlerde muhafaza edilmekteydi. Katılımcıların %69,8'i (268) ilacı kullanmadan önce son kullanma tarihini kontrol ediyordu. Katılımcıların %93,5'i (359) kullanmadıkları ilaçlarını kutusuyla beraber çöpe atıyordu. Ailesinde 0-6 yaş grubunda çocuğu olan katılımcılardan %7,3'nün (28) çocuğun ilaca ulaşmasıyla zehirlenme vakası yaşanmıştı(tablo2)

Katılımcılar aynı zamanda evlerinde ki kızartma yağlarını %44,3'ü (170) lavaboya dökerek ,%45,6'sı çöpe dökerek ve %10,2'si (39) marketlerdeki geri dönüşüm variline götürerek bertaraf etmekteydi. Atık pilleri ise%88,5'i (340) çöpe atma ,%11,5'i marketlerdeki atık pil kutusuna götürerek bertaraf etmekteydi.(Tablo3)

Evlerde kullanım dışı kalmış ilaç sayısı ortalama 4,26/hane 'ydi. Kullanım dışı kalmaların en sık nedeni son kullanma tarihinin geçmiş olması ve hastanın ilacı beğenmeyerek kullanmaya devam etmek istememesi idi. İlaç çeşidi olarak ise sırayla en sık analjezik, antibiyotik ve antihistaminik ilaçlar gelmekteydi.(Tablo 4)

Katılımcılarda sağlık güvencesi olanlarda evde bulunan kullanım dışı ilaç sayısı daha fazlaydı ve bu istatikselsel olarak anlamlıydı. Evde kronik hasta birey bulunan ailelerde kullanım dışı atık ilaç sayısı açısından fark bulunmadı. İlaç kutusu yeri ve ilacı kullanmadan önce son kullanma tarihini kontrol etme açısından evde bulunan kullanım dışı atık ilaç sayısı ile ilişki bulunamadı. Daha önce ilaçlara bağlı çocuklarında zehirlenme meydana gelmiş ailelerde evde bulunan kullanım dışı atık ilaç sayısı daha fazlaydı. (Tablo 5)

Özellikler	N	%
Yaş (yıl)	29 yaş ve altı	51, 13,3
	30-59 yaş arası	313, 81,5
	60 yaş ve üstü	20, 5,2
Cinsiyet	Kadın	265, 69,0
	Erkek	119, 31,0
Eğitim durumu	İlkokul ve altı	43, 11,2
	Ortaokul	79, 20,6
	Lise	193, 50,3
	Üniversite	69, 18,0
Çalışma durumu	Çalışmıyor	218, 56,8
		166, 43,2
Sağlık Güvencesi	SGK	290, 75,5
	Yeşilkart	54, 14,1
	Yok	40, 10,4
Ailede Yaşayan Kişi Sayısı	2	25, 6,5
	3	81, 21,1
	4	131, 34,1
	5	130, 33,9
	6	17, 4,4
0-6 Yaş Çocuk	Var	117, 30,5
	Yok	267, 69,5
Evde Kronik Hastalığı Olan Birey	Var	153, 39,8
	Yok	231, 60,2

Özellikler	N	%
İlaç Kutusu Yeri	Uygun	282, 73,4
	Uygunsuz	102, 26,6
İlaç Kullanmadan Önce Son Kullanma Tarihini Kontrol Etme	Evet	268, 69,8
	Hayır	116, 30,2
İlaç Bertaraf Etme Yöntemi	Kutusuyla Çöpe Atma	359, 93,5
	Tuvalete Atma	25, 6,5
İlaçla Çocuk Zehirlenmesi	Evet	28, 7,3
	Hayır	356, 92,7

Özellikler	N	%
Yağı Bertaraf Etme	Lavaboya Dökme	170, 44,3
	Çöpe Dökme	175, 45,6
	Marketlere Götürme	39, 10,2
Pilleri Bertaraf Etme	Çöpe Atma	340, 88,5
	Markete Götürme	44, 11,5

Tablo 4. Adana Çukurova İlçesinde Yaşayan Hanehalkında Çalışmamıza Katılanların Evlerinde Bulunan Kullanım Dışı Kalmış İlaçların Türü Ve Neden Kullanım Dışı Kaldığı (N:1638)

Özellikler	N	%	
Kullanım dışı kalmış ilacın türü	Analjezik	357	21,79
	Antibiyotik	307	18,74
	Solunum Sistemi İlacı	51	3,11
	Gastrointestinal Sistem İlacı	243	14,83
	Dermatolojik İlaç	98	5,98
	Kardiyovasküler İlaç	149	9,09
	Antihistaminik	267	16,30
	Oftalmik preparat	17	1,03
	Antidiyabetik	98	5,98
	Antidepresan	24	1,46
	Merkezi Sinir Sistemi İlacı	27	1,64
Neden kullanım dışı	Son Kullanım Tarihi Geçmiş	908	55,43
	Hasta İyileşmiş	196	11,96
	Doktor İlacı Değiştirmiş	36	2,19
	Hasta İlacı Devam Etmek İstememiş	430	26,25
	İlaç Karşı Alerjik Reaksiyon Gelişmiş	68	4,15

Tablo 5. Adana Çukurova İlçesinde Yaşayan Hanehalkında Çalışmamıza Katılanların Evlerindeki Atık İlaç Sayıları ve Bazı Değişkenlerle İlişkisi(N:384)

Değişkenler		Evde ki Atık İlaç Sayıları	t	P
		X± SS**		
Sağlık Güvencesi	Var	4,36±2,67	3,044	0,003
	Yok	3,42±1,72		
Evde Kronik Hastalığı	Var	4,12±2,80	-,848	0,397
	Yok	4,35±2,55		
İlaç Kutusu Yeri	Uygun	4,18±2,71	-1,153	0,250
	Uygunsuz	4,50±2,26		
Kullanmadan SKT Kontrol*	Ediyorum	4,37±2,65	1,272	0,204
	Etmeyorum	4,00±2,47		
İlaçla Çocuk Zehirlenmesi	Evet	5,89±2,88	3,473	0,001
	Hayır	4,13±2,54		

* SKT: Son Kullanma Tarihi ,**SS: Standart Sapma

TARTIŞMA

Belçika'da yapılan bir çalışmada, araştırmaya dâhil edilen evlerin hepsinde ilaç bulunduğu saptanmıştır.¹⁹ Ankara'daki bir çalışmada evde artık ilaç bulunma düzeyi %44,8 olarak bulunmuştur.²⁰ Bizim çalışmamızda evdeki atık ilaç sayısı ortalama 4,26/hane 'ydi. Toplum genelinde de aile bazında düşünüldüğünde de çok yüksek bir rakamdır. Gerçek bu ilaçların çocuklarda zehirlenmelere yol açabilmesi gerekse büyüklerde intihar amaçlı kullanılabilmesi açısından gerekse de israf açısından bakıldığında ivedilikle bu sorun çözülmeli, önleyici tedbirler alınmalıdır.

Ankara'daki bir çalışmada katılımcıların %28,3'ü ilaçların son kullanma tarihlerine bakmadıklarını söylemişlerdir.²⁰ Belçika'daki bir çalışmada, evlerde mevcut ilaçların yaklaşık üçte birinin uygunsuz şartlarda korunduğu belirlenmiştir.¹⁹ Bizim çalışmamızda da ilaçların %26,6'sı uygunsuz yerlerde muhafaza edilmekteydi ve sadece katılımcıların %69,8'i ilacı kullanmadan önce son kullanma tarihini kontrol ediyordu. Yüzdeler literatürle uyumlu olsa da ilaçlar uygunsuz yerlerde muhafaza edildiğinde veya son kullanma tarihleri geçtiğinde etkisini kaybedip mevcut hastalığın tedavisiz kalmasına sebep olabileceği gibi beklenmeyen etkilere bağlı başka rahatsızlıklarının ortaya çıkmasına da sebebiyet verebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre her 7 dakikada bir zehirlenme şüphesiyle acil servislere bir pediatrik hasta getirilmektedir. Bu hastaların da 78.000'i 5 yaşından küçük çocuklardan oluşmaktadır. Bu çocukların zehirlenmelerine neden olan etkenler ise; evlerde bulunan ilaçlar ve diğer amaçlar (temizlik vs.) için kullanılan maddelerdir. Ülkemizdeki ilaçlardan kaynaklanan zehirlenme olgularının varlığı ve sıklığını sorgulayan pek çok çalışma mevcuttur.²¹ Örneğin; bir çalışmada, Türkiye'nin değişik bölgelerindeki 38 sağlık kuruluşundan bildirilen 5077 çocuk zehirlenme olgusunun en sık 13 ay - 4 yaş grubunda, erkeklerde ve ilkbahar ile yaz aylarında görüldüğü belirtilmiştir. Zehirlenme nedeni olarak ilk sırada ilaçlar yer almaktadır. Bölgesel olarak yapılan bazı çalışmalarda da 13 ay - 4 yaş grubunda çocuk acil polikliniğine getirilen zehirlenme

olgularında da ilk sırayı ilaçtan kaynaklanan olgular oluşturmaktadır.²²⁻²⁵ Zehirlenmeler her yaşta görülebilmekle birlikte, önemli bir miktarı 5 yaş altında görülmektedir.²⁶⁻²⁹ Çocuklardaki ilaç zehirlenmelerinin önlenmesi açısından ilaçların uygun koşullarda ve erişemeyecekleri yerlerde saklanmaları önemlidir. Halkın bu konuda eğitime ihtiyacı vardır.^{20,30} Bizim çalışmamızda da katılımcıların ailesinde %7,3'nün 0-6 yaş arası çocuğunda çocuğun ilaca ulaşmasıyla zehirlenme vakası meydana gelmiştir. Bu rakamlar çok yüksek olmasına rağmen zehirlenmelerin hepsi ölümlerle sonuçlanmadığı için yeterli dikkati çekmese de hepsinin aslında ölümlerle sonuçlanma ihtimali olduğu düşünülürse çok büyük bir problem olduğu görülecektir.

İspanya'da 2007 yılında yapılan bir çalışmada, 227 eczane müşterisi, 8 gün içerisinde evlerinde kullanmadıkları 1176 paket ilacı geri getirmişlerdir. Bu ilaçların toplam değeri: 8.540 € olup bunun 6.464 € bedeli devlet tarafından ödenmektedir. Bu ilaçların geri getirilme nedenleri ;son kullanma tarihinin geçmesi %28, hastanın iyileşmesi% 25 ,hastanın ölümü %21 ve tedavi şeklinde değişiklik yapılması %12 idi, getirilen ilaçlar ise ;gastro-intestinal sistem ve metabolizma %18 ,sinir sistemi %18, kardiyovasküler %12, sistemik anti-enfeksiyon% 7 şeklindeydi. Türkiye'de de çeşitli nedenlerle evlerde kullanılmayan ilaçlar birikmektedir. Zaman zaman kampanyalar düzenlenerek ihtiyacı olan dar gelirli insanlara bu ilaçlar dağıtılmaktadır. Benzer bir çalışma, 2008 yılında, Eskişehir'de yapılmış, 2 aylık sürede 500.000 YTL değerinde 16.000 kutu ilaç toplanmıştır. Toplanan ilaçların 5.500 kutusunun kullanılamayacak durumda oldukları belirtilmiş, diğerleri ise İl Sağlık Müdürlüğü aracılığı ile ihtiyaç sahiplerine ulaştırıldığı belirtilmiştir. İlaçların evlerde birikimi sonucu çöpe atılmalarının yanı sıra diğer nedenler ile de toplu halde çevreye atıldığı olaylar mevcuttur.³¹ Bu bağlamda, Eylül 2007 yılında Muğla'nın Ortaca ilçesinde kapanan bir eczanedeki 1.500 kutu ilacın cadde üzerindeki çöp bidonlarına atıldığı, yine benzer şekilde Mayıs 2008 yılında Muğla'nın Milas ilçesinde 350 kutu ilacın sokağa atıldığı belirtilmiştir.³² Ankara'daki bir çalışmada katılımcıların %28,6'sı doktorun önerdiği

ilaçları kullanılması gereken süreden önce kestiğini belirtmiş.²⁰ Yapıcı ve arkadaşlarının (2011) yaptıkları bir çalışmada araştırmaya katılanların % 26'sının doktor tavsiyesi olmadan ilaç kullandıkları, % 15'inin evlerinde bulunan ilaçları kullandıkları, %43.7'sinin ise ilaçları kullanılması gereken süreden önce bıraktıkları tespit etmişlerdir.³³ Özçelikayın yaptığı bir çalışmada ise doktora başvurmadan ilaç kullanım oranı %75,5 olduğu bu ilaçların % 54'luk kısmını ağrıkesiciler, %8'ini antibiyotikler, %5'ini ise soğuk algınlığı ilaçları oluşturduğu tespit edilmiştir.³⁴ Şendir ve arkadaşlarının ile Pınar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hastaların iyileştiğini düşündüklerinde, kendini daha iyi hissettiklerinde ve daha fazla ilaç kullanmayı istemedikleri durumlarda doktorun önerdiği süreden önce ilaç kullanımını bıraktıkları görülmüştür ve bu durum araştırma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.^{35,36} Bizim çalışmamızda ise kullanım dışı kalmaların en sık nedeni son kullanma tarihinin geçmiş olması ve hastanın ilacı beğenmeyerek kullanmaya devam etmek istememesiydi. İlaç çeşidi olarak ise sırayla en sık analjezik, antibiyotik ve antihistaminik ilaçlar gelmekteydi. Evlerdeki kullanım dışı ilaçlar arasında antibiyotiklerin analjeziklerden sonra gelme sebebi ülkemizde kısa süre öncesine kadar reçetesiz antibiyotik alınabilmesi olabilir. İlerde yapılacak benzer çalışmalar ile reçetesiz antibiyotik alınmamasının evlerdeki atık antibiyotik ilaç sayısına etkisi araştırılabilir. Ülkemizde Avrupa Birliği ülkelerine göre atık ilaçlar içinde antibiyotiklerin daha çok pay kaplamasının bir başka sebebi de Avrupa Birliği ülkelerinde yürürlükte olan ilaç uygulamalarına göre hastalara tedavisini bitirecek sayıda antibiyotik verilmesi ve devletin bu sınırın üstündeki antibiyotik alımları için herhangi bir ödeme yapmamasıdır.^{37,38}

Çalışmamızda katılımcıların kızartma yağlarını %10,2'si marketlerdeki geri dönüşüm variline götürerek, atık pilleri ise%11,5'i marketlerdeki atık pil kutusuna götürerek bertaraf etmekteydi. Fakat atık ilaçla ilgili herhangi bir geri dönüşüm şansı olmaması ilaçlarını evlerde tutmak istemeyen katılımcıların bu konuda çaresiz kalmasına neden olmuş olabilir.

Evde bulunan kullanım dışı atık ilaç sayısı sağlık güvencesi bulunan katılımcılarda daha yüksekti bu kullanıcıların ücret ödemediği ilaç aldıklarında ihtiyacı olmayan ilaçları yazdırmak istemesinden kaynaklanabilir. Evde kronik hasta birey olan evlerde atık ilaç açısından diğer evlerle arasında fark bulunmamıştır. Bunun sebebi evde kronik hasta olan bulunan evlere daha çok ilaç girse bile hastalarının bu ilaçların atık duruma düşürmeden kullandıkları ve tükettikleri için olabilir. İlaç kutusu yeri uygunsuz olan evlerde uygun olmayan şartlardan dolayı ilaçların unutulup yada bozularak kullanım dışı kalacağını öngörmüştük fakat çalışmamızda bu açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun sebebi evde ki kullanım dışı ilaç fazlalığının ilaçların yanlış yerlerde saklanarak özelliğinin kaybetmesinden değil, eve giren ilaç sayısının lüzumsuz olmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha önce çocuklarında zehirlenme meydana geldiği halde halen evlerinde ilaçların uygunsuz yere bırakanlarda atık ilaç sayısı daha fazlaydı.

SONUÇ

Çalışmaya katılan evlerde atık ilaç sayısı çok yüksekti. Atık ilaç sayısını düşürmek için sağlık personellerine ve bireylere çok iş düşmektedir. Öncelikli hedef akılcı ilaç kullanımı teşvik edilip gereksiz yazılan ilaçların önüne geçilmesi gerekmektedir. Antibiyotiklerin reçetesiz alınmaması bu konuda alınmış güzel bir karar olup uzun vadede evlerdeki atık antibiyotik sayısını düşüreceği beklenmektedir. Yazılan ilaçlar hastanın tam kullanacağı kadar yazılıp evlerde birikmenin önüne geçilmelidir. Çalışmamızda evlerde bulunan atık yağ ve pillerini atık kutularına sürekli atan katılımcılar vardı fakat atık ilaçlarla ilgili herhangi bir uygulama olmaması bu kişilerin elini kolunu bağlamaktadır. Geri dönüşümü olmayan ilaçlar devlet bütçesine zarar verdiği gibi çocuk zehirlenmelerine de neden olmaktadır. Evlerde ki kullanım dışı kalmış ilaçların geri dönüşümü ile ilgili düzenlemeler ivedilikle yapılmalı ve başta gereksiz yazılmaması daha sonrasında ise geri dönüşümü sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Özcan V, Evsel İlaç Atıkları Çevre Ve İnsan Sağlığı, TEB Haberler Ocak –Şubat 2009 sayı:1
2. Arslankaya E., İstanbul Metropolitanında Evsel Zararlı Atık Potansiyelinin Araştırılması, Ekoloji Çevre Dergisi, Temmuz-Agustos-Eylül 1995 Sayı: 16
3. WHO. The Rational use of drugs: report of the conference of experts, Nairobi, 25-29 November 1985: World Health Organization; 1987.
4. WHO. Guide to good prescribing: a practical manual. 1997:7-16.
5. Sağlık Bakanlığı. Stratejik Plan 2013-2017. Ankara. 2012:46.
6. İELS. Türkiye İlaç Pazarı. Erişim tarihi 6.5.2019 2019. p. Erişim adresi, <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari>.
7. Acar A, Yeğenoğlu S. Akılcı ilaç kullanımı açısından farmakoekonomi ve hastane formülürleri. Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi 2005;34(3):207-18.
8. Boxall, Alistair B. The environmental side effects of medication. European Molecular Biology Organization Reports 2004; 5: 1110-6.
9. United States Consumer Product Safety Commission. 2005 Annual report of all-terrain vehicle (ATV)-related death and injuries. PDF Dokümanı. [<http://www.cpsc.gov/PageFiles/87678/atv2005.pdf>; Erişim Tarihi: 26 Ağustos 2013].
10. National Suicide Prevention Strategy for England. PDF Dokümanı [<http://www.nmhd.org.uk/silo/files/national-suicide-prevention-strategy-for-england.pdf>; Erişim Tarihi: 26 Ağustos 2013].
11. De Bolle L, Mehuys E, Adriaens E, Remon JP, Van Bortel L, Christiaens T. Home medication cabinets and self-medication: a source of potential health threats? Ann Pharmacother 2008; 42: 572-9.
12. Ruhoy IS, Daughton CG. Beyond the medicine cabinet: An analysis of where and why medications accumulate. Environ Int 2008; 34: 1157-69.
13. Herring ME, Shah SK, Shah SK, Gupta AK. Current Regulations and Modest Proposals Regarding Disposal of Unused Opioids and Other Controlled Substances. J Am Osteopath Assoc 2008; 108: 338-43.
14. İlkurşunlu Ş. İlaç atık ve bertaraf projesi. [www.atikilac.com/Evsel_Atik.pps; Erişim Tarihi: 26 Ağustos 2013].
15. Şahan S, Battal D, Şahin NÖ. Çevre ve insan sağlığı yönünden ilaç atıklarının önemi. Marmara Pharm J 2012;16: 82-90.
16. Bound JP, Voulvoulis N. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. Environ Health Perspect 2005; 113:1705-11.
17. Daughton CG, Termes TA. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? Environ Health Perspect 1999; 107: 907-38.
18. Coma A, Modamio P, Lastra CF, Bouvy ML, Mariño EL. Returned medicines in community pharmacies of Barcelona. Pharm World Sci 2008; 30: 272-7.
19. De Bolle L, Mehuys E, Adriaens E, Remon JP, Van Bortel L, Christiaens T. Home medication cabinets and self-medication: a source of potential health threats? Ann Pharmacother. 2008; 42(4):572-9.
20. Özkan S, Özbay OD, Aksakal FN, İlhan MN, Aycan S. Bir Üniversite Hastanesine Başvuran Hastaların Hasta Olduklarındaki Tutumları Ve İlaç Kullanım Alışkanlıkları. TAF Prev Med Bull 2005;4(5): 223-237.
21. Aydınoglu H, Aygün AD, Güngör S, Turgut M, Doğan Y. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izlenen 176 çocuk zehirlenme olgusunun değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi 2000; 35:245-248.
22. Aji DY, İler Ö. Türkiye'de Çocuk Zehirlenmeleri. Türk Pediatri Arşivi 1998; 33:154-158.
23. Aji DY, Keskin S, İler Ö. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı, acil birimince izlenen zehirlenmelerin değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi 1998; 33:148-153.
24. Aji DY. Çocuklarda akut zehirlenmeler. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Pediatrik Aciller Sempozyum Dizisi 2007; 57:147-161.
25. Akbay-Öntürk Y, Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. Çocuk Sağ Hast Der 2003; 46:103-113.
26. Çetin NG, Beydilli H, Tomruk Ö. Acil servise başvuran intoksikasyon olgularının geriye dönük analizi. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 2004; 11(4): 7-9.
27. Akar T, Derinöz O, Demirel B. İlaç zehirlenmeleri ve hastane maliyetleri. Türk Ped Arş 2007; 42: 103-6.
28. Penbegül ML. İlaç Zehirlenmesi Olan Çocuk Olgularında Demografik Özellikler Ve Ailesel Etkinlikleri Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul. T.C.Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, 2006.
29. Biçer S, Sezer S, Çetindağ F, Kesikminare M, Tombulca N, Aydoğan G ve ark. Çocuk Acil Kliniği 2005 Yılı Akut Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. Marmara Medical Journal 2007; 20(1); 12-20.
30. Uskun E, Başar Uskun S, Öztürk M, Kişioğlu AN. Sağlık Ocağına Başvuru Öncesi İlaç Kullanımı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2004; 13(12): 451-454.
31. http://www.nethabercilik.com/haber/eskisehir_de_ilac_toplama_kampanyasi.htm. (Erişim tarihi: 15.06.2011).
32. http://www.internethaber.com/news_detail.php?id=105214. (Erişim Tarihi: 15.06.2011).
33. 33. Yapıcı G, Balıkcı S, Uğur Ö. Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuranların ilaç kullanım konusundaki tutum ve davranışları. Dicle Tıp Dergisi 2011;38(4):458-65.
34. Özçelikay G. Akılcı İlaç Kullanımı Üzerinde Bir Pilot Çalışma. Ankara Ecz Fak Der. 2001;30(2):9-18.
35. Pınar N, Karataş Y, Bozdemir N, Ünal İ. Adana İlindeki İnsanların İlaç Kullanım Alışkanlıkları. TAF Preventive Medicine Bulletin 2013;12(6):639-50.
36. Şendir M, Çelik Z, Güzel E, Büyükyılmaz F. Aile sağlığı merkezlerine başvuran bireylerde akılcı ilaç kullanım alışkanlıklarının belirlenmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2015;14(1).
37. Proper disposal of expired or unwanted drugs. Pharmacist's Letter / Prescriber's Letter 2007; 23: Detail-Document#230401. [Erişim Tarihi: 06.05.2019]
38. Witte W. Medical Consequences of Antibiotic Use in Agriculture. Science 1998; 279: 996-7.

İnvaziv Duktal Meme Kanseri Genç Olgularda MR Bulgularının, BRCA Mutasyon ve İmmünohistokimyasal Sonuçları ile Korelasyonu

Correlation of MRI Findings with BRCA Mutation and Immunohistochemical Results in Young Patients with Invasive Ductal Breast Cancer

Kıyasettin Asil¹, Furkan Ertürk Urfalı¹, Mine Urfalı², Yasemin Anıl Eyüboğlu Tanrıverdi², Havva Belma Koçer³

¹ Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji A.B.D., Sakarya,

² Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik A.B.D., Sakarya,

³ Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi A.B.D., Sakarya,

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kıyasettin Asil

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji A.B.D., Sakarya, 54100, Sakarya TÜRKİYE

T: +90 264 255 24 66 E-mail: : drkiyasettin@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.05.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 25.07.20199

Orcid :

Kıyasettin Asil <https://orcid.org/0000-0001-9927-6282>

Furkan Ertürk Urfalı <https://orcid.org/0000-0002-4875-7761>

Mine Urfalı <https://orcid.org/0000-0029-2322-220>

Yasemin Anıl Eyüboğlu Tanrıverdi <https://orcid.org/0000-0002-6869-4454>

Havva Belma Koçer <https://orcid.org/0000-0002-9888-0661>

Öz

Amaç	İnvaziv duktal karsinomali 40 yaş altı hastalarda; immünohistokimyasal değerlendirme ve meme kanseri duyarlılık (BRCA) mutasyonları ile manyetik rezonans görüntüleme su ve yağın yankı asimetrisi ve en küçük kareler tahmini ile yinelemeli ayrışımı (IDEAL) ve Kartezyen sıralaması ile diferansiyel alt örnekleme (DISCO) sekanslarda elde edilen sinyal değerlerinin ilişkisini belirlemeyi amaçladık. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):406-411)
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamıza retrospektif olarak yaşları 30 ile 40 arasında değişen, patolojik olarak invaziv duktal meme kanseri tanısı alan 20 kadın hasta dahil edildi. Vakalarda immünohistokimyasal çalışmaların sonuçları araştırmaya dahil edildi. Ayrıca bu sonuçlara göre hastalar lüminal A, lüminal B, Her2 (+) ve triple negatif kanser (TNC) gruplarına ayrıldı. BRCA 1 ve 2 mutasyonu analizi yapıldı. Tedavi öncesi intravenöz Gadoliniumlu meme Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinde IDEAL ve DISCO sekanslarında lezyon, meme glandüler dokusu ve yağ dokusu değerleri ölçüldü. Veriler istatistiki olarak değerlendirildi.
Bulgular	Çalışmaya alınan hastaların yaşları 30-40 arasında idi. Lüminal A ve TNC grupları arasında MRG sinyal değerlerinde DISCO ve IDEAL sekanslarda lezyon/ yağ doku sinyali arasında ve IDEAL sekanslarda lezyon sinyali/meme dokusu sinyali arasında anlamlı fark mevcuttu. E kaderin ile IDEAL sekanslarda lezyon/meme dokusu sinyali arasında korelasyon anlamlı idi (r: 0,446; p: 0,049).
Sonuç	Lüminal A ve TNC gruplarında farklılıklar olduğunu ve bu sayede bu iki grubun tanı sürecinde ayrılabilme ihtimali olduğu, lezyon boyutu ve lokal agresif davranışı gösteren E kaderin ile IDEAL sekanslarda sinyal değerinin ilişkili olduğunu bulduk.
Anahtar Kelimeler	Manyetik rezonans görüntüleme; immünohistokimyasal tetkik; prognostik faktörler; meme kanseri; BRCA

Abstract

Objective	The aim of this study was to determine the correlation between differential sub-sampling with cartesian ordering (DISCO) and iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL) values in magnetic resonance imaging with breast cancer susceptibility (BRCA) mutation analyses and immunohistochemical evaluation. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):406-411).
Materials and Methods	Twenty female patients between 30 and 40 years of age with pathologically diagnosed as invasive ductal breast cancer were included in our study. The values of immunohistochemical studies were included in the study and patients were classified as luminal A, luminal B, Her2 (+) and triple negative cancer(TNC). BRCA1 and 2 mutation analysis were performed. Lesions, breast glandular tissue and fat tissue values were measured in IDEAL and DISCO sequences of pre-treatment intravenous Gadolinium breast MRI examinations. The data were evaluated statistically.
Results	The age of the patients included in the study was 30-40. There was a significant difference between the Luminal A and TNC groups in the MRI signal values between lesion / fat tissue signal in DISCO and IDEAL sequela and in lesion signal / breast tissue signal in IDEAL sequencing. Correlation between E-cadherin and IDEAL sequela was significant.
Conclusion	We found that there were differences in the Luminal A and TNC groups, and that there was a possibility that these two groups could be separated during the diagnostic process, and that the E-cadherin showing lesion size and local aggressive behavior was correlated with the signal value in the IDEAL sequence.
Keywords	Magnetic resonance imaging; immunohistochemical examination; prognostic factors; breast cancer; BRCA

GİRİŞ

Meme kanseri 50 yaş altı kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedeni olup tüm dünyada kanser teşhislerinin beşte birini oluşturur.^{1,2} Meme kanseri tanılı hastalarda magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) asıl rolü lokal evreleme olup, yeni yayınlanmış çok merkezli bir çalışmada gösterilen neoadjuvan kemoterapinin erken etkinliğini öngörmede yardımcıdır. Lezyon boyutu ve aksiller lenf nodu varlığı MRG ile değerlendirilebilmekte olup tedavi öncesi prognoz belirlemede ve tedaviyi şekillendirmede önemlidir.³

İmmünohistokimyasal değerlendirmeler uzun zamandır prognostik belirteçler olarak kabul görmekte olup proliferasyon aktivitesi, mitoz oranı ve histolojik derece hakkında bilgi vermektedir. İmmünohistokimyasal değerlendirme sonucu yapılan lüminal A, lüminal B, İnsan deri reseptör faktör 2 (HER 2) (+) ve üçlü olumsuz kanser (TNC) sınıflandırmaları endokrin tedavi kararı ve kemoterapotik ajan seçiminde esastır.^{4,5}

meme kanseri duyarlılık(BRCA)1 ve BRCA2 genleri 17q ve 13q kromozomunda bulunur ve hücre büyümesini önleyen faktörleri kodlar. Bu faktörler hücre döngüsü kontrolü, gen transkripsiyonu regülasyonu, Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) hasar onarımı, apoptoz ve diğer önemli hücre işlemlerde rol oynar.⁶ Taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında, BRCA1 ile ilişkili meme kanserleri genellikle yüksek gradelidir. Bu tümörler genellikle üçlü negatif ve sitokeratin 5/6 (CK5 / 6), siklin E ve p53'ü eksprese eder.⁷ Çalışmamızda 40 yaş altı tedavi öncesi elde olunmuş dinamik kontrastlı meme MRG de sinyal değerleri ve lezyon özellikleri ile immünohistokimyasal değerlendirmesi ve BRCA1-2 mutasyon analizi arasındaki ilişkiye bakmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda retrospektif olarak 1 Ocak 2017 - 1 Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemizde kontrastlı meme MRG ve BRCA 1-2 mutasyon analizi yapılmış, immüno-

histokimyasal analizleri bulunan meme kanserli hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışma kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışmadır. İncelemeye alınan 20 kadın olgunun tedavi planlanmadan önce çekilen meme MRG incelemesi, östrojen ve progesteron reseptörler proteinleri, Ki67, C-erbB-2, E kaderin ve patolojik immunohistokimyasal sınıflaması, genetik testlerine bakıldı. Hastaların kontrastlı meme MRG'ları cihaza ait olan Advanced Visualisation Volume Share 7 iş istasyonunda tekrar değerlendirilmiştir. Hastalar yaş değişkeninin etkisini azaltmak amacı ile 30-40 yaş arasında seçilmiş kadın hastalar olup patolojik sonuçları invaziv duktal karsinoma çıkan olgulardır. Bu yaş aralığının dışındaki olgular veya bu patolojik tanının dışında kalan tüm meme maligniteleri hastaları dışlanmıştır. Ayrıca tanı sırasında MRG çekilmeyen tedavi sürecinde çekilen olgular ile östrojen ve progesteron reseptörler proteinleri, Ki67, C-erbB-2, E kaderin parametrelerinden herhangi biri çalışılmayan veya genetik testi yapılmayan tüm hastalar da dışlanmıştır. İncelemede GE Signa Voyager 1.5 Tesla (Chicago, Illinois USA) MR cihazında elde edilen görüntülerde IDEAL (Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation) ve kontrast enjeksiyonu sonrası elde olunan DISCO (Differential Sub-sampling with Cartesian Ordering) sekanslarında kitle lezyonunun sinyal değerleri ve ayrıca lezyona en yakın salim meme glandüler dokusundan, memede yağ dokudan elde edilen değerlerin lezyon sinyallerine oranları alındı. Ayrıca meme kitlesinin boyutu, kontur özellikleri ve tutulu aksiller lenfadenopati varlığı gibi diğer görüntüleme bulguları araştırmamıza dahil edildi.

Tüm ölçümler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 17 programı ile istatistiki olarak değerlendirildi. MRG incelemesinde incelenen sekanslarda ölçülen sinyal değerleri ve bunların oranları üzerinde normallik sınaması olarak Kolmogorov-Smirnov normallik testi ve Chi-square testleri ile yapılmıştır. Bu normallik sınamasına uyumlu olarak karşılaştırmalar one way ANOVA testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki farklılıklar parametrik değerlerde student

T testi ve nonparametrik değerlerde Mann-Whitney U testi ile bakılmıştır. Değerler arasında korelasyon Pearson Korelasyon testi ile bakılmıştır. Testlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmamız için T.C. XXXXXX Üniversitesi'nden 71555473/050.01.04/93 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 30-40 arasında (ortalama $36,20 \pm 3,76$ standart sapma (SD)) idi. Hastalarda saptanan lezyonların ortalama çapı $30,12 \pm 15,49$ mm (\pm SD) olup lezyonların 15'inin konturları spiküle iken 4'ünde mikrobule ve bir tanesinin düzenli idi. Hastaların 15 tanesinde aksiller bölgede lenf nodu tutulumu varken 5 tanesinde tutulum yoktu. Yapılan ölçümlerde lezyonların DISCO sekansta ortalama sinyalleri $2562,90 \pm 562,89$ (\pm SD) ve IDEAL sekansta ortalama sinyalleri $761,25 \pm 150,93$ (\pm SD) olarak ölçüldü. Bu sinyal değerleri aynı memenin en yakın normal meme dokusu ve yağ lobulu sinyalleri ile orantılandı (Tablo 1).

Tablo 1: Yaş, lezyonun en geniş çapı ve MRG' de DISCO ve IDEAL sekanlarda sinyal değerlerinin dağılım tablosu (IDEAL: Su ve yağın yankı asimetrisi ve en küçük kareler tahmini ile yinelemeli ayrışımı) DISCO: Kartezyen sıralaması ile diferansiyel alt örnekleme ()

Parametreler	En az	En çok	Ortalama	Standart sapma
Yaş(Yıl)	30,00	40,00	36,20	3,76
Çap(mm)	9,50	62,50	30,12	15,48
DISCO sekansta lezyon sinyali	1415	3928	2562,90	562,89
IDEAL sekansta lezyon sinyali	490	1022	761,25	150,93
DISCO sekansta lezyon/meme dokusu sinyali	1,305	5,22	2,03	0,80
DISCO sekansta lezyon/yağ dokusu sinyali	9,505	34,27	18,27	6,18
IDEAL sekansta lezyon/meme dokusu sinyali	1,081	2,388	1,53456	0,343849
IDEAL sekansta lezyon/yağ dokusu sinyali	2,197	5,556	3,96352	1,051142
IDEAL: Su ve yağın yankı asimetrisi ve en küçük kareler tahmini ile yinelemeli ayrışımı DISCO: Kartezyen sıralaması ile diferansiyel alt örnekleme				

Hastaların sadece bir tanesinde BRCA 1 pozitif ve BRCA 2 gen mutasyonu tüm hastalarda negatif. E kaderin hastaların 13 tanesinde pozitif ve 7 tanesinde negatif. Östrojen reseptörü proteini hastaların 3 tanesinde kuvvetli pozitif, 11 tanesinde pozitif ve 6 tanesinde negatifti. Progesteron reseptörü proteini hastaların 1 tanesinde kuvvetli pozitif, 10 tanesinde pozitif ve 9 tanesinde negatifti. C-erbB-2 skorları üç hastada 3, üç hastada 2, bir hastada 1 ve on üç hastada 0 idi. Ki67 hastalarda ortalama $18,74 \pm 15,42$ (\pm SD) idi. İmmünohistokimyasal sınıflamalarına göre hastaların 10 tanesi luminal A, 5 tanesi luminal B, 4 tanesi TNC meme kanseri ve bir her2/neu grubundandı.

İmmünohistokimyasal sınıflamaya göre yapılan MRG incelemesinde IDEAL ve DISCO sekanlarda yapılan tüm sinyal değerleri ölçümleri ve oranları arasında anlamlı farklılık saptamadık ($p > 0,05$ Kruskal-Wallis testi Tablo 2). MRG de DISCO sekansta lezyon sinyali ile meme dokusu sinyali oranında da immünohistokimyasal sınıflamaya göre anlamlı fark yoktu ($p: 0,823$ ANOVA test).

Luminal A ve TNC grupları arasında MRG sinyal değerlerinde DISCO ve IDEAL sekansta lezyon/ yağ lobülü sinyali arasında ve IDEAL sekansta lezyon sinyali/meme dokusu sinyali arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla $p: 0,48$, $p: 0,24$, $p: 0,24$ Mann-Whitney U test). Luminal A ve luminal B ile luminal B ve TNC grupları arasında MRG incelemesinde sinyal değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Lezyon boyutu ile lezyonun MRG sekanlarındaki sinyalleri arasında yapılan değerlendirmede IDEAL sekansta lezyon sinyali ile boyutu arasında korelasyon mevcuttu (Pearson korelasyon testi, $r: 0,554$ $p: 0,011$). Diğer değerlendirilen DISCO sekansta lezyon sinyali ve bu sinyallerin meme dokusu ve yağlı dokuya olan oranları ile lezyon boyutu arasında korelasyon yoktu ($p > 0,05$). Ki67 değeri, C-erbB-2, östrojen ve progesteron reseptör protein seviyeleri ile MRG' de IDEAL ve DISCO sekansta lezyon sinyalleri ve bu sinyallerin oranı arasında korelasyon saptanma-

dı ($p>0,05$). E kaderin ile IDEAL sekansta lezyon/meme dokusu sinyali arasında korelasyon anlamlı idi ($r: 0,446$; $p: 0,049$ Pearson korelasyon testi).

Tablo 2: İmmünohistokimyasal subtiplere göre MRG de DISCO ve IDEAL sekanstların sinyal değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$ anlamlı, Kruskal Wallis Testi)

Parametreler	Ki kare	p değeri	Ortalama \pm Standart sapma
DISCO sekansta lezyon sinyali	3,996	0,262	1)2555,30 \pm 400,43 2)2911,80 \pm 655,69 3)2105 \pm 678,92
DISCO sekansta meme dokusu sinyali	1,913	0,591	1)1290,20 \pm 327,47 2)1493,60 \pm 276,11 3)1220,25 \pm 268,41
DISCO sekansta yağ dokusu sinyali	2,141	0,544	1)142,80 \pm 40,78 2)155,20 \pm 44,63 3)177,75 \pm 71,20
IDEAL sekansta lezyon sinyali	3,780	0,286	1)700,40 \pm 145,48 2)826,40 \pm 107,98 3)848,25 \pm 185,28
IDEAL sekansta meme dokusu sinyali	1,609	0,657	1)527,70 \pm 107,02 2)527,20 \pm 89,86 3)478,50 \pm 204,66
IDEAL sekansta yağ dokusu sinyali	1,208	0,751	1)207,40 \pm 27,30 2)202,60 \pm 60,39 3)179,50 \pm 48,95
DISCO sekansta lezyon/meme dokusu sinyali	1,149	0,765	1)2,19 \pm 1,09 2)1,98 \pm 0,34 3)1,71 \pm 0,33
DISCO sekansta lezyon/yağ dokusu sinyali	6,274	0,990	1)19,12 \pm 6,41 2)19,71 \pm 5,41 3)12,34 \pm 2,37
IDEAL sekansta lezyon/yağ dokusu sinyali	5,417	0,144	1)3,45 \pm 0,96 2)4,35 \pm 1,17 3)4,82 \pm 0,58

IDEAL: Su ve yağın yankı asimetrisi ve en küçük kareler tahmini ile yinelemeli ayrışımı
DISCO: Kartezyen sıralaması ile diferansiyel alt örnekleme
İmmünohistokimyasal gruplamaya göre 1) Luminal A meme kanseri ; 2) Luminal B meme kanseri; 3) TNC meme kanseri

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen ve görülme sıklığı giderek artan kanser tipidir. Rutin taramanın yaygınlaştırılması ve görüntüleme sistemlerindeki gelişmeler sayesinde erken evrede tanı alan vaka sayısı artış göstermektedir.⁸ Erken evrede tanı alan hasta sayısındaki artış ile hasta sağkalımı uzamış olup en uygun tedavi seçimi ve takipte kemoterapiye yanıt değerlendirimi için prognostik faktörler daha da önem kazanmaktadır. MRG' nin meme görüntüleme de ki önemi kullanıma girdiği günden,

günümüze hızla artmış olup meme kanserinin lokal evrelemesinde tümör boyutunun daha iyi değerlendirilmesi, multifokal veya multisenterik kanserin değerlendirilmesi, kontralateral lezyonun ortaya konmasında primer radyolojik tetkik olmuştur.⁹

Chang ve ark.'nın yaptığı çalışmada spiküle tümör konturunun düşük histolojik grade (I-II) ve pozitif progesteron reseptörü (PR) ile, rim tipi kontrastlanmanın yüksek histolojik grade, aksiller lenf nodu metastazı, büyük tümör boyutu ve Ki-67 indeksinde artış, erken pik kontrastlanmanın negatif östrojen reseptör ekspresyonu ile anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.¹⁰ Bizim yaptığımız çalışmada tümör boyutu ile MRG incelemesinde Ideal sekansta lezyondan alınan sinyaller arasında korelasyon mevcuttu. Ancak Ki67 ile MRG' de IDEAL ve DISCO sekanstardan elde ettiğimiz ölçümler arasında korelasyon saptayamadık. Aldığımız örnek hasta grubu bu çalışmaya göre daha homejen olmakla birlikte sayısal olarak örnek hasta grubundaki immünohistokimyasal gruplamalarda eşit dağılımın çıkmamış olması Ki67 ile MRG' deki sinyal değerleri arasındaki korelasyonu etkiliyor olabilir. Ayrıca bu bulgumuzun MRG' de lezyon boyutu arttıkça duyarlılığın artmasıyla uyumlu olabileceğini düşündük.

TNC meme kanserinde; belirgin sınır, düzgün kontur, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite ve rim şeklinde kontrastlanma gibi spesifik MR bulguları tanımlanmıştır. MRG' yi okuma kriterlerinin kanserlerin bu özelliğine göre uyarlanması MRG'nin neoadjuvan kemoterapiye yanıtı değerlendirmedeki etkisinin tedavi edilen kanserin moleküler sınıfına bağlı olması ve TNC' nin BRCA1 mutasyonu ile sık görülen birlikteliği nedeniyle önemlidir.¹¹ Bizim çalışmamızda tek hastada BRCA1 gen mutastonu tespit edilmişti. Lezyon literatürle uyumlu olarak TNC grubundandı ve çalışmamızdaki tek düzgün kenarlı lezyondur. Biz çalışmamızdaki tek hastaya dayanarak böyle bir birliktelikten söz edemeyiz bu nedenle bu konuda geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara halen ihtiyaç mevcuttur. Literatürde prognostik faktörler ile MRG de sinyal değerleri arasında

korelasyonun bakıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır.

Hormon reseptörü negatif meme kanseri, hormon reseptörü pozitif lüminal tip meme kanserine kıyasla 5 yıllık nüks oranı daha yüksektir.¹² Ancak uzun dönemde östrojen reseptör proteini (ER)/PR varlığının prognostik etkisi belirsizdir.¹³ Aksiller nod negatif meme kanseri ile ilgili yapılan birçok çalışmada ER reseptör negatif, HER2 ve TNC alt tipleri kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.¹² Lüminal A ve TNC grupları arasında MRG sinyal değerlerinde DISCO ve IDEAL sekansta lezyon/ yağ lobülü sinyali arasında ve IDEAL sekansta lezyon sinyali/meme dokusu sinyali arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla p:0,48, p:0,24, p: 0,24 Mann-Whitney U test). Lüminal A ve luminal B ile luminal B ve TNC grupları arasında MRG incelemesinde sinyal değerleri arasında anlamlı fark yoktu. MRG incelemesinde luminal A ve TNC grupları arasındaki bu fark MRG' nin prognostik değerinin olabileceğini göstermektedir.

Östrojen veya progesteron reseptörlerinin varlığı adjuvan tamoksifen'den faydalanım açısından güçlü prediktif faktördür. Lüminal A immünohistolojik tip meme kanseri MRG' de sıklıkla irregüler veya spiküler konturlu olması, heterojen kontrastlanması, periferik halo olmaması, peritümör ödem ve T2 ağırlıklı görüntüde belirgin hiperintens olmaması ile tanımlanmaktadır.¹¹ Lüminal A ve B tümörlerinin MRG görünümünü ayıran yayınlanmış bir bilgiye rastlamadık. Çalışmamızda da lüminal A ve B tipi immünohistokimyasal tip meme kanserlerinin MRG' de IDEAL, DISCO sekanslarındaki sinyal değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p:0,462 ve p:0,086 Mann-Whitney U testi).

C-erbB-2 proto-onkogeni, meme kanserli hastaların yaklaşık % 30 oranında fazla eksprese edilir.¹³ C-erbB-2 aşırı ekspresyonu agresif tümör ile ilişkilidir. Aksiller nod negatif hastaları içeren geniş kapsamlı bir çalışma, C-erbB-2' nin aşırı ekspresyonunun nüks için zayıf prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Nod negatif, tümör boyutu 1cm

den küçük hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, HER2 ve TNC alt tipleri Lüminal A tipine kıyasla daha kısa nüksüz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.¹² E kaderinin ise klasik bir tümör baskılayıcı bir gen olduğu ve hücre mobilitasını azalttığı bildirilmiştir. E kaderin azalan tümörlerde lokal invazyonun da arttığı bildirilmiştir.¹⁴ Çalışmamızda C-erbB-2 skorları üç hastada 3, üç hastada 2, bir hastada 1 ve on üç hastada 0 idi ve C-erbB-2 ile IDEAL ve DISCO sekanslarında lezyon sinyalleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla p:0,901 ve p:0,157 Pearson testi). Ancak E kaderin ile IDEAL sekansta lezyon/meme dokusu sinyali arasında korelasyon anlamlı idi (r: 0,446; p: 0,049 Pearson korelasyon testi). Bu da bize lokal agresif tümörlerde IDEAL sekansının daha duyarlı olduğunu ve bu tür tümörlerin MRG ile daha erken ayırt edilebileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konuda literatürde saptayabildiğimiz çalışmaya rastlamadık.

Sonuç olarak çalışmamızda invaziv duktal meme kanserli 40 yaş altı kadınlarda MRG' de sinyal değerlerinin Lüminal A ve TNC gruplarında farklılıklar olduğunu ve bu sayede bu iki grubun tanı sürecinde ayrılabilme ihtimali olduğu, lezyon boyutu ve lokal agresif davranışı gösteren E kaderin ile IDEAL sekansta sinyal değerinin ilişkili olduğunu bulduk. Biz immünohistopatolojik sınıflamadaki kanser subtipleri hakkında önceden MRG ile fikir sahibi olunabileceğini ve geniş olgu gruplarıyla çalışıldığında MRG' nin hasta prognozunu öngörebileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Shao G, Fan L, Zhang J, Dai G, Xie T. Association of DW/DCE-MRI Features with Prognostic Factors in Breast Cancer. *The International Journal of Biological Markers* 2017; 32(1):e118-e125.
2. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Research* 2004; 6(6):229-239.
3. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, et al. Locally advanced breast cancer: MRI imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy — results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology* 2012; 263(3):663-672.
4. Modified from Schnitt SJ. Will molecular classification replace traditional breast pathology? *Int J Surg Pathol* 2010; 18:162S-166S.
5. Correa Geyer F, Reis-Filho JS. Microarray-based gene expression profiling as a clinical tool for breast cancer management: are we there yet? *Int J Surg Pathol* 2009; 17:285-302.
6. Wang F, Fang Q, Ge Z, Yu N, Xu S, Fan X. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review. *Molecular biology reports* 2012; 39:2109-2118.
7. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast cancer research and treatment* 2010; 119:13-24.
8. Bleyer A, Welch G. Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. *N Engl J Med* 2012; 367:1998-2005.
9. Kuhl CK. Current status of breast MRI imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007; 244(3):672-691.
10. Chang YW, Kwon KH, Choi DL, Lee DW, Lee HK, Yang SB, Kim Y, Seo DY. Magnetic Resonance Imaging of Breast Cancer and Correlation with Prognostic Factors. *Acta Radiologica* 2009; 50(9):990-998.
11. Alili C, Pages E, Curros Doyon F, Perrochia H, Millet I, Taourel P. Correlation between MR imaging — prognosis factors and molecular classification of breast cancers. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2014; 95:235-242.
12. Kim H, Cho J, Kwon SY, Kang SH. Biologic subtype is a more important prognostic factor than nodal involvement in patients with stages I and II breast carcinoma. *Ann Surg Treat Res* 2016; 90(1):1-9
13. Reddy SM, Barcenas CH, Sinha AK, Hsu L, Moulder SL, Tripathy D, Hortobagyi GN, Valero V. Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity. *British Journal of Cancer* 2018; 118:17-23.
14. Turan N, Ergen A, Arıkan S, Yaylım I, Isbir T. The Role Of Mmp-3 And E-cadherin Polymorphisms In Breast Tumours. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi* 2012; 2(4):30-37.

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının Glomerüler Filtrasyon Değerinin Bağımsız Değişkenler ile Yordama Gücü

Predictability of Glomerular Filtration Value of Chronic Renal Failure Patients with Independent Variables

Özlem Doğu Kökcü¹, Döndü Sevimli Güler², Savaş Sipahi³, Kenan Evren Öztıp⁴

¹ Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Eğitim Koordinatörlüğü, Sakarya, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Ana Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

⁴ Sakarya Özel Nefromed Diyaliz Merkezi, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Özlem Doğu Kökcü

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Esentepe Kampüsü, 54187, Sakarya, Türkiye

T: +90 505 679 20 63 E-mail: : doguozlem@hotmail.com\

Geliş Tarihi / Received : 28.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 25.07.2019

Orcid :

Özlem Doğu Kökcü <https://orcid.org/0000-0003-1257-2551>

Döndü Sevimli Güler <https://orcid.org/0000-0003-2618-4920>

Savaş Sipahi <https://orcid.org/0000-0002-4293-4341>

Kenan Evren Öztıp <https://orcid.org/0000-0002-7694-8354>

Öz

Amaç	Çalışma, hemodiyaliz hastalarının hastane anksiyete-depresyon düzeyi, uyku kalitesi ve öğrenim gereksinimlerinin, glomerular filtrasyon değeri (GFR) üzerindeki ilişkisini araştırmak amacıyla yapıldı. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):412-419)
Gereç ve Yöntemler	Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı tipindeki bu çalışmanın evrenini Sakarya' da bir eğitim ve araştırma hastanesinde nefroloji ve diyaliz ünitelerinde tedavi gören tüm hastalar, örneklemini ise araştırmanın sınırlılıklarına uyan 218 hasta oluşturdu. GFR değeri doğrultusunda diyalize giren ve girmeyen gruplar belirlendi. İstatistiksel analizlerde SPSS 21 programı kullanıldı.
Bulgular	Çalışma sonucunda hastaların 15>GFR olan bireylerin %21.7'sinde anksiyete, %39.1'inde depresyon eşik seviyesinin üzerinde iken, 15<GFR bireylerin %91.3'ünde anksiyete, %95.0'ında depresyon eşik seviyesinin üzerinde idi. Öğrenme gereksinimi toplam puan ortalamaları 15>GFR bireylerde 182.00-67.5 ve 15<GFR bireylerde ise; 95.50-41.5 idi. Uyku skalası toplam puanına cut-off değeri olan 5 puanına göre baktığımızda 15>GFR olan bireylerin %85.5'inin (n=118), 15<GFR ise %100'ünün uyku kalitesi kötü olduğu belirlendi. Varyans analizleri sonucu anksiyete-depresyon ile GFR düzeyi arasında ilişki olduğu ve birbirlerini %50 tahmin ettiği belirlendi (p<0.001).
Sonuç	Bu sonuçlar doğrultusunda diyaliz tedavisi gören bireylerin emosyonel problemlerinin değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda psikiyatrik desteğin başlatılması önerilebilir.
Anahtar Kelimeler	Kronik böbrek yetmezliği; glomerüler filtrasyon; uyku; anksiyete; depresyon; eğitim gereksinimleri.

Abstract

Objective	The study was conducted to investigate the effects of hospital anxiety-depression level, sleep quality and learning needs on glomerular filtration value (GFR) of hemodialysis patients. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):412-419).
Materials and Methods	The population of this descriptive and relationship seeker study was composed of all patients who were treated in nephrology and dialysis units in an education and research hospital in Sakarya, and sample consists of the patients that fit the limitations of the study. GFR values and groups with and without dialysis were identified. SPSS 21 was used for statistical analysis.
Results	According to the results of the study; of patients with 15>GFR, anxiety was found to be over the threshold for 21.7%, and depression for 39.1%; of patients with 15<GFR, anxiety was found to be over the threshold for 91.3, depression for 95.0%. The learning needs total mean scores was 182.00-67.5 for 15>GFR individuals and 95.50-41.5 for 15<GFR individuals. When the sleep scale scores are checked in terms of cut-off vale of 5, 85.5% (n=118) of individuals with 15>GFR and 100% of individuals with 15<GFR were found to have poor sleep quality. Analysis of variance showed that there is a relationship between the levels of anxiety- depression and GFR and that they predict each other by 50% (p <0.001).
Conclusion	As the result of this study, it is suggested that evaluation of emotional problems of individuals who have dialysis treatment and initiation of psychiatric support for required cases should be provided.
Keywords	Chronic renal failure; glomerular filtration; sleep; anxiety; depression; educational needs

GİRİŞ

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalmanın sonucu böbreğin sıvı-elektrolit dengesini ayarlama ve metabolik fonksiyonlarında ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanır. KBY'de diyaliz tedavileri (periton diyalizi, hemodiyaliz), böbrek transplantasyonu gibi renal replasman tedavileri uygulanmaktadır.¹⁻³ Uzun süren tedavi süreci ve yaşanan fiziksel semptomların yanı sıra bireylerin ruhsal ve sosyal hayatları da önemli ölçüde etkilenmektedir. Bu nedenle hasta birey mevcut patolojik duruma ek olarak psikiyatrik ve psikososyal sorunlar da yaşayabilmektedir. Çalışmalarda hastalık ve diyaliz tedavisi kaynaklı psikososyal problemlerin arttığı vurgulanmaktadır. Bireylerin fonksiyon durum ve bağımlılık/bağımsızlık durumunun ciddi şekilde etkilendiği ve bu durumun tedaviye uyumu olumsuz etkilediği belirtilmektedir.³⁻⁶

Bireyin diyaliz tedavisine bağımlılığı, hastalıkla ilgili yaşadığı semptomlar, iş, gelir, sosyal aktivite ve aile ilişkilerinde yaşadığı kısıtlamalar anksiyete ve uyku problemleri yaşamasına neden olmaktadır. Bu faktörler ayrıca diyaliz hastalarında görülen depresif belirtilerin yüksek prevalansından da sorumludur. Yapılan çalışmalar, diyaliz hastalarında depresyonun hastaneye yatışta artış ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^{3,7,8}

KBY hastalarında uyku sorunları prevalansının; %50-80 oranında olduğu bildirilmektedir.^{2,9,10} Diyaliz tedavisi ile ilişkili ağrı, yorgunluk, üremik sendrom ve anksiyete uyku problemi yaşamalarının başlıca sorumlusu olarak gösterilmektedir.^{4,10,11} Uzun süre devam eden uyku bozukluğu genel sağlığın ve fonksiyonların bozulmasına neden olur ve bireylerin tedaviye yanıtını olumsuz etkiler. Bu nedenle uygulamalardaki temel amaç; uyku problemlerinin erken tanınması ve uyku kalitesinin iyileştirilmesi olmalıdır.^{10,12} Literatürde hemodiyaliz hastalarının eğitim seviyesinin yüksek oluşunun hastalık sürecine ve tedaviye uyumu olumlu etkilediği vurgulanmaktadır.^{6,13} Tedavi, komplikasyonlar ve semptomların yönetiminde, yaşam kalitesinin artırılmasında, bilgi gereksinimlerinin önemli olduğu bi-

linmektedir. Literatürde, hasta eğitimlerinin yapılması gerektiği, eğitimlerde sağlık profesyonellerine önemli roller düştüğü ve hasta eğitimleri ile ilgili kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulduğu belirtilmektedir.¹⁴⁻¹⁶

Yapılan çalışmalarda sonucu KKY hastalarının yaşadıkları semptom ve tedavi süreci, bilgi durumunun yetersizliği, gelecek kaygısı gibi birçok neden emosyonel problemler yaşamalarına, uyku ve dolayısıyla yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Ancak literatürde, GFR düzeyine göre bireyleri değerlendiren çok fazla çalışmaya rastlanmadı. Bu doğrultuda çalışma, diyaliz tedavisi uygulanan ve uygulanmayan (GFR düzeyi >15 ve <15 mL/dk/1,73 m²) hasta bireylerin hasta öğrenim gereksinimlerini, uyku kalitelerini ve emosyonel problemlerini belirlemek, elde edilen sonuçlar ışığında konuya ilişkin destek programlarının hazırlanmasına katkı sağlamak amacı ile planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma, tanımlayıcı ve ilişki arayıcı nitelikte olup, Şubat 2017- 2018 tarihleri arasında, Nefroloji kliniğinde yatan ve poliklinikten takip edilen hastalar ile hemodiyaliz merkezinde takip edilen hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmada örneklem hesabına gidilmedi, çalışmaya katılmayı kabul eden, gönüllü bireylerin öncelikle yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile birlikte GFR değeri kaydedildi. Tüm veriler toplandıktan sonra GFR değerine göre (15 mL/dk/1,73 m²>GFR ve 15 mL/dk/1,73 m²<GFR) diyalize giren ve girmeyen hasta olarak 2 gruba ayrıldı (n=218)

Veri Toplama Araçları

Veriler bilgi formu, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği (HÖGÖ) ve Hastane Anksiyete Depresyon (HAD) Ölçeği formları kullanılarak toplandı. Bilgi formu araştırmacılar tarafından ilgili literatür doğrultusunda 15 maddeden oluştu (yaş, eğitim, cinsiyet vb...),^{2,17-19}

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (Pittsburgh Sleep Quality Index-PUKİ):

1991 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin, ülkemizde güvenilirliği ve geçerliliği Ağargün ve arkadaşları tarafından yapıldı.^{20,21} Ölçeğinin puanlanan 18 sorusu 7 bileşenden oluşmaktadır. Bu bileşenler; öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alınılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz uyku işlev bozukluğu başlıklarında oluşmaktadır. Her bir soru 0-3 puan üzerinden değerlendirilerek, 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanı olarak hesaplanır. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Toplam puanın 5 ve 5'ten büyük olması "kötü uyku kalitesini" göstermektedir. Ölçeğin çalışmamızda cronbach alpha iç tutarlılık katsayısı 0.64 olarak saptanmıştır.

Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği-HÖGÖ:

Ölçek Bubela ve ark. (1990) tarafından geliştirdi ve Türkiye'de ki geçerlilik güvenilirliği Çatal ve Dicle (2008) tarafından yapıldı.^{14,22} Ölçek, toplam 50 madde ve 7 alt boyut (ilaçlar, yaşam aktiviteleri, toplum ve izlem, duruma ilişkin duygular, tedavi ve komplikasyonlar, yaşam kalitesi, cilt bakımı) oluşmaktadır. Ölçeğin değerlendirilmesi, alt boyut ve ölçek toplam puanı üzerinden yapılmaktadır. Elde edilen toplam puan 50-250 arasında değişmekte, alt boyutlar soru sayısına bölünerek 1 ve 5 arası önemlilik düzeyi belirlenmektedir. Yüksek puan; öğrenim gereksiniminin fazla olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda ölçeğin alt boyutlarının cronbach alpha değeri 0.772 ile 0.924 arasında değiştiği, toplam değer ise 0.801 ile güvenilir aralıkta olduğu saptanmıştır.

Hastane Anksiyete Depresyon (HAD) Ölçeği:

Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirliği ise Aydemir ve arkadaşları tarafından yapıldı. Ölçek bedensel hastalığı olanlarda emosyonel durum değerlendirmesi sağlamaktadır. 7'si depresyon (çift sayılar), 7'si anksiyete (tek sayılar) belirtilerini araştırır toplam 14 maddeden oluşmaktadır. Yanıtlar dörtlü likert biçiminde değerlendirilmektedir ve 0-3 arasında puanlan-

maktadır. Anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10, depresyon alt ölçeği için ise 7 olup, bu puanların üzerinde puan alanlar risk altında olarak değerlendirilirler.^{23,24} Ölçeğin çalışmamızda cronbach alpha iç tutarlılık katsayısı 0.879 olarak saptanmıştır.

Veri Toplama

Veriler, hasta bireylerle ile yüz yüze görüşülerek toplandı. Yapılan işlemin standartizasyonu için; çalışmaya başlamadan önce 10 birey ile ön uygulama yapıldı, sonrasında çalışma süreci tekrar revize edilerek 15 dk süren seanslar ile uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişken normal dağılıma uymadığı için medyan ve çeyrekler arası aralık (interquartile range- IQR) ile gösterildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak özetlendi. Ölçek hesaplamalarında Cronbach'ın Alfa değerleri ve puan ortalamaları verildi. Gözlemlenen verilerin normal dağılımını doğrulamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. GFR'yi etkileyen risk faktörlerini belirlemek için kolerasyon analizi, arkasından ilişki görülen parametrelerin etki düzeyinin belirlenmesi için regresyon analizi uygulanmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics 21 versiyonu kullanıldı ve p<0,05 anlamlı olarak değerlendirildi.

Etik Konular

Çalışmaya başlamadan önce örneklemin toplanacağı kurum yönetiminden ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (18.02.2017-71522473/050.01.04/51) yazılı izin alındı. Ayrıca araştırmanın örneklemini oluşturacak bireylere çalışmanın amacı, süresi ve kendilerinden ne beklenildiği açıklanarak isteklilik, gönüllülük ilkesi ışığında araştırmaya katılmaları için bilgilendirilmiş olur alındı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin GFR'ye göre gruplandırılmış sosyodemografik dağılımları tablo 1'de gösterilmiştir. Bireylerin çoğunluğunun sırasıyla erkek (15>GFR olan

grupta %52.9- GFR<15 olan grupta %53.8), evli (15>GFR olan grupta %80.4- GFR<15 olan grupta %85), çalışmadığı (15>GFR olan grupta %92.8- GFR<15 olan grupta %61.3), ilkokul mezununu (15>GFR olan grupta %70.3- GFR<15 olan grupta %43.8) ve ek bir rahatsızlığının olduğu (15>GFR olan grupta % 47.1- GFR<15 olan grupta % 58.8) görüldü (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların sosyodemografik dağılımı			
Değişkenler		15>GFR	15<GFR
Yaş (yıl ± SS)		61.67±12.06	50.75±14.84
Hastalık Süresi (yıl ± SS)		6.71±4.96	5.78±4.27
Diyalize Ne Zaman Başladığı? (yıl±SS)		5.87±4.64	-
Diyaliz Sıklığı (gün± SS)		2.27±1.06	-
Diyaliz Süresi (dakika± SS)		128.64±198.80	-
Cinsiyet (n;%)	Erkek	73; 52.9%	43; 53.8%
	Kadın	65;47.1%	37;46.2%
Medeni Durum (n;%)	Bekar	27;19.6%	12;15.0%
	Evli	111;80.4%	68;85.0%
Çalışma Durumu (n;%)	Evet	10;7.2%	31;38.8%
	Hayır	128;92.8%	49;61.3%
Eğitim Durumu (n;%)	Okuryazar değil	35;25.4%	9;11.3%
	Okur yazar-ilkokul	97;70.3%	35;43.8%
	Ortaöğretim-lise	6;4.3%	24;30.0%
	Lisans	0;0.0%	12;15.0%
Kororbid Hastalık (n;%)	Evet	65;47.1%	47;58.8%
	Hayır	73;52.9%	33;41.3%

GFR: Glomerular filtrasyon değeri. SS: Standart sapma

15>GFR olan bireylerin %21.7'sinde (n=30) HAD-A (kesme puanı=10), %39.1'inde (n=54) HAD-D (kesme puanı=7) eşik seviyesinin üzerinde iken, 15<GFR bireylerin %91.3'ünde (n=73) HAD-A, %95.0'ında (n=76) HAD-D eşik seviyesinin üzerinde idi. 15>GFR olan bireylerin HAD-A 4.00-8.0, HAD-D 5.00-5.0 iken, 15<GFR bireylerin HAD-A 17.00-6.7, HAD-D 15.50-4.0 idi.

HÖGÖ puan ortalamalarına baktığımızda 15>GFR bireylerde toplam puan 182.00-67.5, alt puanları olan ilaçlar 34.00-10.5, yaşam aktivitesi 36.00-9.5, toplum ve izlem

21.00-12.5, duygular 18.00-11.0, tedavi ve komplikasyonlar 35.00-15.0, yaşam kalitesi 34.50-11.0 ve cilt bakımı 21.00-8.0 idi. 15<GFR bireylerde ise; toplam puan 195.50-41.5, alt puanları olan ilaçlar 31.50-7.7, yaşam aktivitesi 34.0-10.0, toplum ve izlem 23.00-6.0, duygular19.00-5.0, tedavi ve komplikasyonlar 35.00-7.7, yaşam kalitesi 32.00-8.0 ve cilt bakımı 32.00-4.7 idi.

PUKİ toplam puanına cut-off değeri olan 5 puanına göre baktığımızda (0-5=iyi, 5 ve üstü=kötü) 15>GFR olan bireylerin %85.5'inin (n=118), 15<GFR ise %100'ünün uyku kalitesinin kötü olduğu belirlendi. Araştırmaya katılan bireylerin PUKİ alt bileşenleri puan ortalamaları (En az=0, En fazla=3) incelendiğinde; 15>GFR olan bireylerin Median-IQR değeri Bileşen 1 (Öznel Uyku Kalitesi) için 1.00-1.00, Bileşen 2 (Uyku Latensi) 1.00-2.00, Bileşen 3 (Uyku Süresi) 1.00-2.00, Bileşen 4 (Alışılmış Uyku Etkinliği) 3.00-0.0, Bileşen 5 (Uyku Bozukluğu) 1.00-1.00, Bileşen 6 (Uyku İlacı Kullanımı) 0.00-1.00, Bileşen 7 (Gündüz Uyku İşlev Bozukluğu) puan ortalamasının 0.00-1.00 olduğu saptandı. 15<GFR olan bireylerin Median-IQR değeri Bileşen 1 (Öznel Uyku Kalitesi) için 2.00-1.00, Bileşen 2 (Uyku Latensi) 1.00-1.00, Bileşen 3 (Uyku Süresi) 5.00-1.00, Bileşen 4 (Alışılmış Uyku Etkinliği) 0.00-0.00, Bileşen 5 (Uyku Bozukluğu) 2.00-1.00, Bileşen 6 (Uyku İlacı Kullanımı) 0.00-1.00, Bileşen 7 (Gündüz Uyku İşlev Bozukluğu) puan ortalamasının 2.00-1.00 olduğu saptandı (Tablo 2).

Ölçekler ve bazı değişkenler ile GFR arasındaki ilişkiler, pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Bu amaçla yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre bireylerin GFR değeri ile HAD-A ile HAD-D arasında anlamlı, pozitif yönde ve yüksek düzeyde bir ilişki olduğu ($r=0.712$; $p<0.001$, $r=0.704$; $p<0.05$) görüldü (Tablo 3).

İlişkili çıkan GFR, HAD-A ve HAD-D düzeylerinin tahmini ve etki düzeyi için varyans analizlerinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilen bağımsız değişkenle çoklu regresyon analizi yürütülerek bir model oluşturuldu.

Modele istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan bağımsız değişkenler HAD-A ve HAD-D değişkenleriydi (FHA-DA-HADD= 112.324, $p<0.001$, $R^2 = 0.511$, Durbin Watson=1,393). Regresyon analizinde GFR değeri HAD-A ve HAD-D'nin artmasında %50'sinden sorumlu, tahmin edici faktörler olup tablo 4'de çoklu regresyon analizi sonucundan elde edilen modelin detayları gösterilmektedir. Çoklu regresyon modeli= $8.704+0.826*HAD-A+0.8968*HAD-D$

	15>GFR Median-IQR (Min-Max)	15<GFR Median-IQR (Min-Max)
HADA	4.00-8.0 (0-18)	17.00-6.7 (5-23)
HADD	5.00-5.0 (0-19)	15.50-4.0 (5-23)
HÖGÖ İlaçlar	34.00-10.5 (17-40)	31.50-7.7 (22-40)
HÖGÖ Yaşam Aktivitesi	36.00-9.5 (17-45)	34.0-10.0 (21-45)
HÖGÖ Toplum ve İzlem	21.00-12.5 (11-30)	23.00-6.0 (14-30)
HÖGÖ Duygular	18.00-11.0 (7-25)	19.00-5.0 (10-25)
HÖGÖ Tedavi ve Komp.	35.00-15.0 (20-45)	35.00-7.7 (24-45)
HÖHÖ Yaşam Kalitesi	34.50-11.0 (15-90)	32.00-8.0 (20-40)
HÖGÖ Cilt Bakımı	21.00-8.0 (7-25)	32.00-4.7 (20-40)
HÖGÖ toplam	182.00-67.5 (114-300)	195.50-41.5 (131-250)
PUKİ Özel Uyku Kalitesi	1.00-1.00 (0-3)	2.00-1.00 (1-4)
PUKİ Uyku Latensi	1.00-2.00 (0-3)	1.00-1.00 (1-3)
PUKİ Uyku Süresi	1.00-2.00 (0-3)	5.00-1.00 (0-3)
PUKİ Alışılmış Uyku Etkinliği	3.00-0.0 (0-3)	0.00-0.00 (0-0)
PUKİ Uyku Bozukluğu	1.00-1.00 (0-3)	2.00-1.00 (2-2)
PUKİ Uyku İlacı	0.00-1.00 (0-3)	0.00-1.00 (0-0)
PUKİ Gündüz İşlev Bozukluğu	0.00-1.00 (0-3)	2.00-1.00 (2-2)
PUKİ Toplam	7.50-5.25 (2-18)	8.00-2.00 (6-12)

HAD-A: Hastane anksiyete depresyon skalası anksiyete alt ölçeği, HAD-D: Hastane anksiyete depresyon skalası depresyon alt ölçeği, HÖGÖ: Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi. IQR: çeyrekler arası aralık (interquartile range). GFR: Glomerular filtrasyon değeri.

Tablo 3. HÖGÖ, PUKİ, HAD-A ve HAD-D puan ortalamaları ile GFR değeri ilişkisi (n=218)

Ölçmeler	GFR Değeri	
	r	P
HÖGÖ Toplam	0.026	0.700
PUKİ Toplam	0.081	0.231
HAD-A	0.712	<0.001
HAD-D	0.704	<0.001

r: Pearson's korelasyon. $p<0.05$ anlamlılık olarak alındı. IQR: çeyrekler arası aralık (interquartile range). GFR: Glomerular filtrasyon değeri. HAD-A: Hastane anksiyete depresyon skalası anksiyete alt ölçeği, HAD-D: Hastane anksiyete depresyon skalası depresyon alt ölçeği, HÖGÖ: Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi.

Tablo 4. GRF ve ölçmeler arasında çoklu doğrusal regresyon modeli

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişkenler	β	Standart Hata	95% CI of β		t	F	p
				Alt	Üst			
GFR Değeri	Constant	8.704	1.314	6.114	11.295	6.623	112.324	<0.001*
	HAD-A	0.826	0.165	0.501	1.151	5.013		<0.001*
	HAD-D	0.896	0.197	0.507	1.285	4.536		<0.001*

R = 0.715 / $R^2 = 0.511$ / Düzeltilmiş $R^2 = 0.506$
* $p<.001$ düzeyinde anlamlıdır. GFR: Glomerular filtrasyon değeri. HAD-A: Hastane anksiyete depresyon skalası anksiyete alt ölçeği, HAD-D: Hastane anksiyete depresyon skalası depresyon alt ölçeği

TARTIŞMA

KBY ilerleyici renal fonksiyon kaybı ve diyalizin başlangıcından itibaren kalan renal fonksiyonda sürekli azalmayla kendini gösteren bir hastalıktır. GFR düzeyi >15 ve <15 mL/dk/1,73 m² olması diyaliz tedavisine başlanmasında karar verici parametre olup mortalite üzerinde de belirleyici olduğu bilinmektedir.²⁵ Çalışmamız GFR düzeyine göre ayrılan gruplarının diyaliz tedavisi alma durumunun HAD düzeyi, uyku kalitesi ve öğrenme gereksinimleri üzerindeki etkisini araştırması bakımından ilk olma özelliğine sahiptir.

Çalışmaya dahil olan bireylerin PUKİ toplam puanı 0.231 ve GFR düzeyi düştükçe uyku kalitesinin %100 olumsuz etkilendiği görüldü. Araştırmanın bu bulgusu literatür bilgisi ile desteklenir nitelikte idi.^{2,18,26} Kusleikaite ve arkadaşlarının PUKİ kullanarak 81 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada uyku kalitesi kötü olanların sıklığının %67.7 olduğu belirtmiştir.⁹

KBY hastaları yaşadıkları uyku problemi sebebi ile gün içinde uykulu olma hali yaşamakta, günlük aktivitelerini gerçekleştirmek için gerekli olan performans ve enerji düzeyi olumsuz etkilenmektedir.¹⁸ Çalışmamıza benzer şekilde Roumelioti ve arkadaşları ise, GFR düzeyine göre hemodiyaliz hastalarının uyku durumunu incelemiştir.²⁷ Çalışmada gündüz aşırı uyku halini bir ölçek ile değerlendiren araştırmacılar, ölçek ile GFR arasında ilişki olduğu sonucuna varmış, ancak çalışma sonucunda böbrek hastalarında uyku değerlendirmesinde gündüz uykusu ölçeğinin tek başına yeterli olmadığını vurgulamıştır. Diyaliz tedavisi alan hastaların ağrı, üremik sendrom, yorgunluk, belirsizlik, korku vb nedenler ile uyku bozuklukları yaşadıkları, uyku sürelerinin azaldığı bilinmektedir.^{4,10,11} Bu sonuçlara göre, GFR düzeyine bağlı olarak diyaliz tedavisi alma durumunun hastaların uyku kalitesini etkilediği söylenebilir.

Yaşam için gerekli unsurlardan biri olan uyku alışkanlığındaki değişiklik anksiyeteye neden olabilmektedir. Çalışma kapsamına alınan hastaların, GFR hızı azaldıkça, HADA ve HADD düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. HAD puanının artması diyaliz tedavisi nedeniyle yaşanabilen üremik veya hormonal eksikliklerin varlığına bağlı olarak gelişen metabolik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmalarda her iki durumun da yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ve dolayısıyla anksiyete ve depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{3,8,28} Ebben ve arkadaşları 152 hemodiyaliz hastası ile yaptıkları çalışmada, 6 ay takip sonrası bireylerin hemogloblin düzeyinin düşük olması ile emosyonel problemler gibi komorbid hastalıkların ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.²⁹ Başka bir çalışmada da kronik böbrek yetmezliği olan hastaların anksiyete ve depresyon riskinin yüksek olduğu sonucunu elde edilmiştir.³⁰

Hastaların eğitim gereksinimlerini saptamak için HÖGÖ kullanılmıştır. Çalışmaya dahil olan bireylerin toplam puanı 0.700 idi. GFR düzeyi düştükçe HÖGÖ puanının da yükseldiği görüldü. Kronik hastalıklarda hastalık hakkındaki bilgi eksikliği olumsuz yaşam kalitesine, anksiyeteye

ve beraberinde uyku problemlerine neden olmaktadır. Bunu destekleyen araştırmalar da mevcuttur.^{6,16,19} Curtin ve arkadaşları ve Wells çalışmalarında KBY hastalarına yapılacak planlı eğitimin fiziksel ve emosyonel sağlık durumu ve tedavi başarısında olumlu katkı sağlayacağını belirtmişlerdi.^{17,19} Bu doğrultuda KBY ve özellikle diyaliz tedavisi alan bireylerin öğrenim gereksinimlerinin karşılanmasının tedavinin başarısı ve yönetiminde önemli role sahip olduğu görülmektedir.

Çalışmada GFR değerinin bir puanlık yükselmesi, HAD-A ve HAD-D değerlerinin %50 oranında yükselmesinin anlamlı bir şekilde tahmin edebildiğini, kestirdiğini göstermektedir. KBY'de önemli bir değişken olan GFR düzeyi, bireyin diyaliz tedavisine karar verilmesinde de rol oynamaktadır. Bu nedenle GFR durumuna göre ayrılan bireylerin diyalize girme durumunun (GFR>15, GFR<15) hastane anksiyete ve depresyon düzeyini kestirmede güçlü bir değişken olduğu söylenebilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hastalığın evresi, süre ve tedavi şekli ile ilgili olarak uyum problemleri, davranışsal değişimler, anksiyete, depresyon gibi komplikasyonlar görülmesinde kuşkusuz önemli bir etmendir.^{12,8} Başka bir çalışmada ise depresyonun diyalizden ayrılma belirtisi olduğu bildirilmektedir.³⁰

Kronik hastalıkların ve hemodiyaliz hastalarının uyku kalitesini değerlendiren ve anksiyete durumunu saptayan araştırmalar mevcuttur; fakat uyku, anksiyete ve öğrenim gereksiniminin GFR ile ilişkisini inceleyen araştırmaya rastlanmamıştır. KBY olan ve GFR'si düşüş gösteren hastalar psikiyatrik değerlendirmeye alınmalı, gerekli durumlarda psikiyatrik tedavinin başlatılması sağlanmalıdır. Bunun hastaların psikososyal uyumlarını kolaylaştırması, tedavinin başarısını artırması, hastanın yaşam kalitesini yükseltmesi muhtemeldir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada sonuç olarak GFR düzeyi dolayısıyla diyalize girme durumu ile uyku kalitesi, öğrenim gereksinimleri ve

HAD puan ortalamalarının olumsuz etkilendiği, HAD düzeyi ile arasında anlamlı fark oluşturan bir ilişkinin olduğu bulundu. Özellikle diyaliz tedavisi alan hastalarda uyku sorunlarının daha sık rastlanması nedeniyle, kalitesinin bozulduğu, fiziksel bulgular ve tedavi sürecinde emosyonel problemlerin yaşandığı ve bu nedenle sağlık bakımı yaklaşımlarının ona göre düzenlenmesi gerektiği görüldü. Bu araştırmanın daha geniş popülasyonla ve daha fazla bağımsız değişkenler ile yapılması önerilebilir.

Sınırlılıklar

Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı nitelikteki araştırmada, çalışma yönteminin doğası gereği neden sonuç ilişkisi kurulamaması en büyük sınırlılıktır. Çalışma örnekleminin bulunduğu tedavi ortamı ve fiziksel kısıtlılıkları nedeniyle kendi beyanlarına dayalı toplanmaya çalışılan öznel verilerde sınırlılık yaratmaktadır. Çalışma konusunu içeren literatür desteğinin az olması ve son olarak çoklu regresyon modelinde 4 veriye karşılık bir bağımsız değişken olması istatistiksel olarak başka bir sınırlılık yaratmaktadır.

Yazar Katkıları:

Çalışmanın dizaynı: ÖD. Veri toplama ve analizi: ÖD, DSG, SS, KEÖ. Makalenin hazırlanması: ÖD, DSG. Makalenin yayınlanması: ÖD.

Finansal Destek ve Çıkar Bildirimi:

Çalışmada tüm araştırmacılar herhangi bir finansal destek ve çıkar ilişkisi bulunmadığını, herhangi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmediğini ve kendi olanakları ile gerçekleştirildiğini beyan eder.

Kaynaklar

1. Çelik C, Acar T. Kronik hemodiyaliz hastalarında depresyon ve anksiyete düzeylerininçiftli değişkenlere göre incelenmesi. *Firat Tıp Dergisi* 2007;12(1):23-27.
2. Bilgic A, Akgul A, Sezer S, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Nutritional status anddepression, sleep disorder, and quality of life in hemodialysis patients. *Journal of RenalNutrition* 2007; 17(6); 381-388.
3. Teles F, Albuquerque LA, Guedes Lins IKF, Medrado PC, Pedrosa Costa AF. Quality oflife and depression in haemodialysis patients. *Psychology, Health & Medicine* 2018; 2:10.https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1469779
4. Sandwijk MS, Arashi DA, Hare FM, Torren R, Kersten MJ, Bijlsma JA, Berge IJM, Bemelman FJ. Fatigue, anxiety, depression and quality of life in kidney transplant recipients, haemodialysis patients, patients with a haematological malignancy and healthy controls. *Nephrol Dial Transplant* 2018;1-5. doi: 10.1093/ndt/gfy103
5. Szeifert L, Molnar MZ, Ambrus C ve ark. Symptoms of depression in kidney transplantrecipients: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 132-140
6. Alikari V, Tsironi M, Matziou V, Tzavella F, Fradelos E, Zyga S. Reliability and validityof the kidney disease questionnaire among greek patients undergoing hemodialysis.*American Journal of Nursing Science* 2018; 7(3-1): 97-102. doi:10.11648/j.ajns.s.2018070301.24
7. Finnegan-John J, ve Thomas V J. The psychosocial experience of patients withend-stage renal disease and its impact on quality of life: Findings from a needs assessment toshape a service. *ISRN Nephrology* 2013; 308986. 1-8. doi:10.5402/2013/308986
8. Teles F, Azevedo VF, Miranda CT, Miranda MP, Teixeira Mdo C, ve Elias RM. Depression in hemodialysis patients: The role of dialysis shift. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69(3): 198-202. doi:10.6061/clinics/2014;3:10
9. Kusleikaite N, Bumblyte IA, Razukeviciene L, Sedlickaite D, Rinkunas K. Sleep disorders and quality of life in patients on hemodialysis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2005; 41:69-74.
10. Chu G, Choi P, McDonald VM. Sleep disturbance and sleep-disordered breathing inhemodialysis patients. *Seminars in Dialysis* 2018; 31:48-58. doi:10.1111/sdi.12617
11. Harris TJ, Nazir R, Khetpal P, Peterson RA, Chava P, Patel SS, Kimmel PL. Pain, sleep disturbance and survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:758-765.
12. Iliescu EA, Coo H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, Hopman WM. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol DialTransplant* 2003;18:126-32.
13. Mutlu E. hemodiyaliz hastalarının sosyo-demografik özellikleri, sosyal destek kaynakları ve hastalık sürecinin benlik saygısına etkisi. Yüksek Lisans Tezi, HacettepeÜniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara, 2007 (Yayınlanmamış tez).
14. Çatal E, Dicle A. Hasta Öğrenim Gereksinimleri Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlilik güvenirlilik çalışması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2008;1(1): 19-32.
15. Howland RH. What should patients be told about their medications? *Journal of Psychosocial Nursing* 2009; 47(2): 17-20.
16. Doğu Ö, Kaya H, Gündüz H, ve Parlak Z. Web based distance learningsuggestion in training and consultation for myocardial infarction patients. *MN Kardiyoloji* 2015; 22(4): 217-22.
17. Curtin RB, Sitter DCB, Schatell D, Chewing BA. Self-management, knowledge, andfunctioning and well-being of patients on hemodialysis. *Nephrology Nursing Journal* 2004;31(4): 378-396.
18. Köse E. Hemodiyaliz hastalarının beslenme durumları ve uyku kalitesi arasındaki ilişki. *Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek LisansTezi Şanlıurfa* 2009 (Yayınlanmamış tez).
19. Wells JR. Hemodialysis knowledge and medical adherence in African Americansdiagnosed with end stage renal disease: results of an educational intervention. *Nephrol Nurs J* 2011; 38:155-162.
20. Agargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksinin geçerliliği ve güvenirliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7, 107-115.
21. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 1991; 14(4), 331-338.
22. Bubela N, Galloway S, McCay E, McKibbin A, Nagle L, Pringle D, Ross E, Shamian J. The patient learning needs scale: reliability and validity. *Journal Advanced Nursing* 1990;15: 1181-1187.
23. Aydemir O, Güvenir T. Validity and reliability of Turkish version of hospital anxiety and depression scale. *Turk J Psychiatry* 1997;8:280-287.
24. Zigmond AS, Snaith PR. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*1983;67:361-70.
25. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Law MC, Li PK. Independent effects ofrenal and peritoneal clearances on the mortality of peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*2004; 24: 58-64.
26. Pai MF, Hsu SP, Yang SY, Ho TL. Sleep disturbance in chronic hemodialysis patients: thimpact of depression and anemia. *Ren Fail* 2007; 29(6): 673-677.
27. Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH, Strollo P, Newman AB, Unruh ML. Sleepdisordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease andhemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:986-994
28. Zyoud SH, Daraghme DN, Mezyed DO, Khdeir RL, Sawafta MN, Ayaseh NA, Tabeek GH, Sweileh WM, Awang R, Al-Jabi SW. Factors affecting quality of life in patients on haemodialysis: A cross-sectional study from Palestine. *BMC Nephrology* 2016; 17. doi:10.1186/s12882-016-0257-z
29. Ebben JB, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: Associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2006;1(6): 1205-1210. doi:10.2215/cjn.01110306
30. McDade-Montez EA, Christensen AJ, Cvengros JA, ve ark. The role of depressionsymptoms in dialysis with drawal. *Health Psychol.* 2006; 25: 198- 204.

Anizometropik Ambliyopi Olgularında Retina Sinir Lifi Tabakası, Maküla Kalınlığı ve Gangliyon Hücre Kompleksinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer, Macular Thickness and Ganglion Cell Complex in Cases with Anisometropic Amblyopia

Turgay Uçak¹, Nurdan Gamze Taşlı¹, Erdiñ Bozkurt², Erel İcel¹, Yücel Karakurt¹,
Sümeyye Burcu Ağcayazı¹, Mahmut Atum³

¹ Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Kliniği, Erzincan, Türkiye

² Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Kliniği, Kars, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Kliniği, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mahmut Atum

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Korucuk Kampüsü, Adapazarı, Sakarya

T: +90 555 809 62 75 E-mail: mahmutatum@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 30.07.2019

Orcid :

Turgay Ucak <https://orcid.org/0000-0002-4977-4942>

Nurdan Gamze Taşlı <https://orcid.org/0000-0001-8587-3430>

Erdiñ Bozkurt <https://orcid.org/0000-0002-5570-799X>

Erel İcel <https://orcid.org/0000-0001-7150-5581>

Yücel Karakurt <https://orcid.org/0000-0001-8104-3819>

Sümeyye Burcu Ağcayazı <https://orcid.org/0000-0003-4673-9233>

Mahmut Atum <https://orcid.org/0000-0001-8230-8137>

Öz

Amaç	Anizometropiye bağlı tek taraflı ambliyopisi bulunan olguların retina sinir lifi tabakası (RSLT), maküla kalınlığı (MK) ve gangliyon hücre kompleksinin (GHK) optik koherens tomografi (OKT) cihazı ile değerlendirilip, sonuçların sağlam göz ve kontrol grubuyla karşılaştırılması. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):420-425)
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya tek gözde anizometropik ambliyopi tespit edilen 89 hastanın 89 ambliyop gözünü, kontrol grubu olarak hasta grubunun 89 sağlam gözünü ve 31 sağlıklı kişinin 62 gözünü çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların detaylı oftalmolojik muayenesinin ardından OKT cihazı ile RSLT, MK ve GHK değerleri ölçülerek istatistiksel olarak karşılaştırıldı, p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalamaları ambliyopi hasta grubunda 13.19±6.28 yıl, kontrol grubunda ise 13.50±6.50 yıl idi. MK analizlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Olguların ortalama RSLT değerleri arasında gruplar istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamışken; superior ve inferior kadran kalınlığı ambliyop gözlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; p=0,045, p=0,026). GHK değerlendirmesinde üst kadran kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak daha inceydi (p=0,026).
Sonuç	MK değerinde ambliyopi olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, RSLT'de üst ve alt kadran ile GHK üst kadran kalınlıkları hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
Anahtar Kelimeler	ambliyopi; optik koherens tomografi; retina sinir lifi tabakası; gangliyon hücre kompleksi

Abstract

Objective	To determine nerve fiber layer (RNFL), macular thickness (MT) and ganglion cell complex (GCC) in eyes of children with anisometropic amblyopia, their fellow eyes and eyes of age-matched controls. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):420-425).
Materials and Methods	In this study, 89 eyes of 89 patients with amblyopia, 89 eyes without amblyopia, and 62 eyes of 31 normal subjects were included. After detailed ophthalmological examination, RNFL, MT and GCC measurements were performed with OCT and compared among the three groups, p<0,05 was taken to be significant.
Results	The mean age of the participants was 13.19 ± 6.28 years in amblyopia patients; the control group was 13.50 ± 6.50 years. MT analysis showed no significant difference between the groups. The mean RNFL was evaluated for all three groups, no statistically significant difference was found. Superior and inferior quadrant thickness were significantly higher in amblyopic eyes than the control group (respectively; p=0,045, p=0,026). In the GCC evaluation, the superior quadrant was significantly thinner in the control group
Conclusion	There was no significant difference between amblyopia cases and control group in macular thickness and the RNFL upper and lower quadrant and GCC upper quadrant thickness were found to be statistically significantly higher in the patient group compared to the control group.
Keywords	amblyopia; optical coherence tomography; retinal nerve fiber layer; ganglion cell complex

GİRİŞ

Ambliyopi, oftalmik olarak görülebilen patolojik değişiklikler olmaksızın görme keskinliğinde azalma ile karakterize görsel sistemin gelişimsel bir bozukluğudur.¹ Bu durum genel popülasyonun yaklaşık % 2-5'inde görülür.² Strabismus, anizometri, yüksek refraktif kusur, görsel deprivasyon gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilir.³ Anizometri iki göz arasında 0,5-2 dioptri kırma kusurunun bulunduğu durumu ifade eder. Anizometropik ambliyopide, fiksasyon noktasından çıkan odaklanmış ve odaklanmamış görüntüler göz foveasında bulanık bir görüntü oluşturur ve üst üste gelen net ve bulanık görüntülerin bir sonucu olarak kırma kusuru düzeltilmemiş gözde foveanın inhibisyonuna ve o gözde zayıf görmeye neden olur.⁴

Patofizyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte ambliyopi olan gözlerde lateral genikulat nükleustaki (LGN) atrofik değişikliklerin yanı sıra görsel korteksteki değişiklikler primatlar ve insanlar üzerinde yapılan histolojik çalışmalarda gösterilmiştir.^{5,6} Retinada ise ambliyopiye sekonder değişikliklerin olup olmadığı konusunda farklı görüşler vardır. Yen ve ark. ambliyopinin postnatal dönemde retina gangliyon hücrelerinin normal gelişim sürecini bozduğunu ve bunu sonucunda retina sinir lifi tabakasında (RSLT) yeterli incelleme olmadığını öne sürmüştür.⁷ Retina katlarını hızlı ve non-invaziv olarak değerlendirebilen bir yöntem olan optik koherens tomografi (OKT) ile RSLT, gangliyon hücre kompleksi (GHK) ve makula kalınlığını (MK) sayısal olarak ifade edebilmek mümkündür.

Yaptığımız bu çalışmada, tek taraflı anizometropik ambliyopisi bulunan hastaların ambliyop gözleri ile sağlam gözlerinin MK, GHK ve RSLT sonuçlarını kendi aralarında ve kontrol grubuyla kıyaslayarak değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Vaka-kontrol çalışmamıza Ocak 2017 ve Ekim 2018 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine baş-

vuran ve tek gözde ambliyopi tespit edilen 89 hastanın 89 ambliyop gözü, aynı hastaların 89 sağlam gözü ve her iki gözü tam gören 31 kişinin 62 gözü kontrol grubu olarak dahil edildi. Dünya Tıp Birliği Helsinki bildirgesine sadık kalınarak çalışmaya alınan tüm hastalara ve çocukların anne-babasına bilgi verilip yazılı onamı alındı ve etik komite onayı alındı. (16.11.2016-9/11) Snellen eşeline göre görme keskinliği bir gözünde tam; diğer gözünde ise en az 2 sıra ve daha az görme keskinliğine sahip olan olgular ambliyopi olarak değerlendirildi. Geçirilmiş göz cerrahisi, glokom, nistagmus, retinopati, optik disk anomalisi, nörolojik hastalık öyküsü olan ve OKT muayenesini engelleyebilecek optik ortam opasiteleri (korneal lökome, katarakt, vitreus hemorajisi) bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Göz muayene bulgularının tümü normal olanlar kontrol grubunu oluşturdu.

Tüm olgulara ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Oto-refraktometre ile refraksiyon ölçümü sonrası sikloplejik etki olmadan 6 m uzaklıktan Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) elde edildi. Tüm olgulara şaşılık muayenesi, göz içi basınç ölçümü, biyomikroskop ile ön segment muayenesi ve dilate fundus muayenesi yapıldı. İki göz arasında 2 Dioptri (D) sferik eşdeğerden fazla refraksiyon farkı anizometri olarak kabul edildi.

OKT ölçümleri RS-3000 OCT Retina Scan (Nidek Inc., CA, USA) cihazı ile tek hekim tarafından yapıldı. RSLT 4 kadrandan (temporal, superior, nazal ve inferior) ve bunların ortalaması olarak ölçüldü ve kaydedildi. Makulanın topografik kalınlık haritası 1 mm çaplı fovea alanı, 3 mm çaplı parafoveal alan (temporal, superior, nasal, inferior kadrantlar), 6 mm çaplı perifoveal alan (temporal, superior, nasal, inferior kadrantlar) şeklinde ETDRS'nin (Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması) tanımladığı 9 zon haritası ile değerlendirildi.⁸ Sonuçlar tüm alanlara karşılık gelen diğer gözle karşılaştırıldı.

Tüm değerler SPSS 21.0 programı ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren ölçümlerin analizinde One way ANOVA

testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen gruplar non parametrik Kruskal-Wallis testi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirildi, $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 89 hastanın 89 ambliyop gözü (Grup I) ve 89 sağlam (Grup II) gözü; ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu (Grup III) olarak da 31 hastanın 62 gözü dahil edildi. Dahil edilen katılımcıların cinsiyet dağılımları değerlendirildiğinde ambliyopi hastalarının ($n=89$) 45'i kadın (%50,60), 44'ü erkek (%49,40); kontrol grubunun ise ($n=31$) 18'i kadın (%58,10), 13'ü (%41,90) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından katılımcılar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,942$).

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş dağılımları ambliyopi grubunda ortalama 13.19 ± 6.28 yıl; kontrol grubunda ise 13.50 ± 6.50 yıl idi. Bu değerler incelendiğinde her

iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,949$).

Olguların ortalama EİDGK Grup I'de 0.55 ± 0.20 ; Grup II'de 0.95 ± 0.10 ve Grup III'te 0.96 ± 0.10 idi. Grup I'de EİDGK diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu. ($p < 0,001$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların göz içi basıncı, sferik ekivalan, aksiyel uzunluk değerleri tablo 1'de sunulmuştur. Buna göre göz içi basıncı ve aksiyel uzunluk değerlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,539$, $p=0,582$). Sferik ekivalan ölçümleri değerlendirildiğinde; Grup I ve Grup II ile Grup I ve Grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

MK analizlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 2). Olguların ortalama

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş, görme keskinliği, göz içi basıncı, sferik ekivalan ve aksiyel uzunluk değerlerinin karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	p (Grup I-Grup II)	p (Grup I-Grup III)	p (Grup II-Grup III)
Yaş (yıl)	13.19 ± 6.28	13.19 ± 6.28	13.5 ± 6.50	0,949	0,949	0,949
Görme keskinliği (Snellen)	0.55 ± 0.20	0.95 ± 0.10	0.96 ± 0.10	$p < 0,001$	$p < 0,001$	0,642
Göz içi basıncı (mm Hg)	13.40 ± 1.70	13.20 ± 1.70	13.01 ± 20	0,539	0,275	0,833
Sferik Ekivalan (D)	$+3.50 \pm 1.60$	$+1.30 \pm 1.60$	$+1.01 \pm 1.20$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	0,700
Aksiyel Uzunluk (mm)	22.82 ± 1.08	23.10 ± 0.92	23.22 ± 1.13	0,582	0,231	0,882

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 2. Optik Koherens Tomografi ile ölçülen makular kalınlık değerlerinin gruplar arasında karşılaştırması

	Grup I	Grup II	Grup III	p (Grup I-Grup II)	p (Grup I-Grup III)	p (Grup II-Grup III)
SMK(μm)	264.83 ± 33.27	263.49 ± 26.02	255.50 ± 21.74	0,946	0,116	0,204
Makula İç Kısım						
Superior	338.78 ± 34.79	342.57 ± 18.51	336.78 ± 13.68	0,574	0,882	0,353
Nasal	338.83 ± 20.49	337.22 ± 15.91	333.83 ± 18.22	0,830	0,231	0,508
İnferior	325.65 ± 27.32	320.43 ± 57.55	321.75 ± 30.48	0,685	0,841	0,980
Temporal	317.70 ± 23.58	320.79 ± 18.48	315.61 ± 22.59	0,605	0,827	0,315
Makula Dış Kısım						
Superior	304.95 ± 17.29	303.64 ± 15.46	302.06 ± 12.59	0,839	0,499	0,813
Nasal	320 ± 17.72	319.46 ± 14.47	315.24 ± 14.45	0,972	0,163	0,240
İnferior	306.06 ± 19.19	302.70 ± 18.75	302.53 ± 17.15	0,449	0,482	0,998
Temporal	291.39 ± 33.54	292.89 ± 18.77	283.95 ± 24.67	0,925	0,217	0,112

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. SMK: Santral Makula Kalınlığı

RSLK her üç grup için değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamışken; superior ve inferior kadran kalınlığı ambliyop gözlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; p=0,045,

p=0,026). Diğer kadranslarda belirgin farklılık mevcut değildi. GHK değerlendirmesinde üst kadran kontrol grubunda belirgin olarak daha incedi (p=0,026) (Tablo 3).

Tablo 3: Grup I,II ve III'e ait retina sinir lifi tabakası ve gangliyon hücre kompleksi sonuçlarının karşılaştırılması

RSLT	Grup I	Grup II	Grup III	p (Grup I-Grup II)	p (Grup I-Grup III)	p (Grup II-Grup III)
Ortalama	103.31±9.74	101.78±10.28	101.27±12.51	0,618	0,525	0,960
Superior	130.82±25.01	130.05±21.47	121.88±22.76	0,974	0,045	0,086
Nasal	82.34±18.48	80.59±18.80	78.55±25.30	0,839	0,513	0,824
İnferior	137.38±21.52	133.48±23.42	126.66±30.49	0,547	0,026	0,222
Temporal	59.92±13.82	63.89±11.85	63.29±10.21	0,088	0,232	0,953
Temporal	317.70±23.58	320.79±18.48	315.61±22.59	0,605	0,827	0,315
GHK						
Superior	103.87±8.85	104.20±8.81	100.67±7.00	0,964	0,058	0,032
İnferior	102.55±13.72	102.94±13.10	99.69±11.12	0,977	0,373	0,280

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. RSLT: retina sinir lifi tabakası, GHK: gangliyon hücre kompleksi

TARTIŞMA

Organik bir patoloji olmaksızın, tek veya bilateral olarak, EİDGK düşük olduğu durumlar ambliyopi olarak tanımlanmaktadır. Ambliyopi, görsel ileti yolunun gelişim sürecinde meydana gelmekte ve toplumun %2-6'sında görülmektedir.⁹ Başlıca nedenleri strabismus, anizometri, görsel deprivasyon ve düzeltilmemiş refraksiyon kusurlarıdır.¹⁰

Ganglion hücre aksonlarının oluşturduğu RSLT, optik sinir boyunca lateral genikulat cisme uzanmakta, ambliyop olgularda, postnatal dönemde retina ganglion hücrelerinin normal gelişim sürecinin bozulduğu ve buna bağlı olarak makula ve retina sinir lifi tabakasının etkilenebileceği düşünülmektedir.⁷ Von Noorden, uzun süre kapak sütürasyonu ile deneysel olarak oluşturduğu ambliyop gözlerin LGN'lerinde atrofi meydana geldiğini, parafoveal retina gangliyon hücre boyutu ve yoğunluğunda ise azalma olduğunu göstermiş, azalmanın deprivasyon sonucunda oluşan kortikal değişimlere ikincil geliştiği yorumunu yapmıştır.⁶ Diğer bir hayvan çalışmasında deneysel ambliyopi oluşturulan hayvanların ganglion hücre sitoplazması ve

internal pleksiform tabakada incelleme, optik sinir boyutlarında kılcalma olduğu görülmüştür.¹¹ Yazıcı ve ark.'nın ratlar üzerinde yaptığı çalışmada diğer çalışmalarını destekler nitelikte olup, baskın gözdeki akson sayısının, deprivasyon uygulanan gözlere göre belirgin olarak fazla olduğunu tespit etmişler.¹² Literatürde bu çalışmaların aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Park ve ark. 40 strabismik ve anisometropik ambliyopik hasta ile 40 tane strabismik ve anisometropik non-ambliyopik hastanın ortalama RSLT ve GHK kalınlığını kıyasladığı çalışmada her iki parametrenin de ambliyopik olan grupta daha kalın olduğunu saptamışlardır.¹³ Cleland ve ark. ise bu düşüncelerin aksine yaptığı deneysel çalışmalarda ambliyopik gözlerdeki retina gangliyon hücrelerinde herhangi bir azalma olmadığını bildirmişlerdir.¹⁴ Bizim yaptığımız bu çalışma da Cleland ve ark. destekler nitelikte olup, kontrol grubunda üst kadranda GHK'inin daha ince olduğunu saptadık, alt kadranda gruplar arası anlamlı bir farklılık izlemedik.

Fırat ve ark. 36 ambliyopik hasta üzerinde yaptığı çalışmada, santral makula kalınlığı (SMK), makula volümü (MV) ve GHK kalınlığını değerlendirmiş olup, sağlam ile ambli-

yop gözler arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır.¹⁵ Çelik ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada MV, RSLT ve GHK kalınlıkları açısından, ambliyop ve normal gözler arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁶ Kee ve ark. tek gözü ambliyop olan 26 hastanın 52 gözü üzerinde yaptıkları çalışmada sağlam göz ile ambliyop göz arasında RSLT kalınlığı açısından anlamlı bir fark bulmamıştır.¹⁷ Repka ve ark. yaşları 7 ila 12 arasında değişen 37 ambliyop hastanın gözünde yaptıkları çalışmada RSLT kalınlığı açısından sağlam göz ile ambliyop göz arasında anlamlı bir fark bulmamıştır.¹⁸ Maggadah ve ark. 54 strabismik ve anisometropik hastada yaptığı çalışmada her ne kadar strabismik ambliyopların superior ve nasal kadranslarında RSLT kalınlığında azalma görseler de bu değişiklikler sağlam göze göre istatistiksel olarak anlamlı değil idi.¹⁹ Bizim çalışmamızda da ortalama RSLT kalınlığının gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadığını izledik.

4118 olgunun dahil olduğu bir çalışmada, ambliyopik gözle normal göz arasında peripapiller RSLT kalınlığı açısından anlamlı bir fark görülmezken, ambliyopik gözde makuler kalınlığın daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.²⁰ Benzer şekilde Al Haddad ve ark. da yaptıkları çalışmalarında ambliyop gözlerde SMK'yı anlamlı şekilde 6.8 µ daha fazla bulmuşlardır.²¹ Yen ve ark. 38 gözün dahil olduğu bir çalışmada ambliyopik gözlerdeki strabismusa bağlı ambliyopilerin RSLT kalınlığını sağlam gözlere göre benzer, anizometropik gözlerin RSLT kalınlığının ise sağlam gözlere göre 10 µm fazla olduğunu, bu durumun istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu belirtmişlerdir.⁷ Yoon ve ark. tek taraflı ambliyopisi olan 31 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ambliyopik gözlerdeki RSLT kalınlığının (115 µm) sağlam gözlerdeki RSLT kalınlığından (109 µm) anlamlı düzeyde yüksek, SMK'nın ise benzer düzeyde olduğunu bulmuşlardır.²² Biz de çalışmamızda RSLT kalınlığı açısından ambliyop hastaların her iki göz superior ve inferior kadranslarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, SMK'ında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını saptadık.

Sonuç olarak, bu çalışmada ambliyopi olgularında RSLK üst ve alt kadranda, GHK üst kadranda kontrol grubuna göre anlamlı kalınlık saptandı. Ambliyopide temel patoloji görsel korteks ile ilişkili görünse de retinada da sekonder değişiklikler bulunabilir. Daha çok olgu içeren geniş serili çalışmalar ambliyopide bulunan retina ve optik sinirdeki değişikliklerin değerlendirilmesine açıklık getirecektir.

Kaynaklar

1. Holmes JM, Clarke MP. Amblyopia. *Lancet* 2006;367(9519):1343-51.
2. Brémond-Gignac D, Copin H, Lapillonnie A, Milazzo S. Visual development in infants: physiological and pathological mechanisms. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:1-8.
3. Chen W, Chen J, Huang J, Xu J, Zhang F, Lu F. Comparison of Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Untreated and Treated Binocular Amblyopia. *Curr Eye Res* 2013;38(12):1248-54.
4. DeSantis D. Amblyopia. *Pediatr Clin North Am* 2014;61(3):505-18.
5. Campos E. Amblyopia. *Surv Ophthalmol* 1995;40(1):23-39.
6. von Noorden GK. Histological studies of the visual system in monkeys with experimental amblyopia. *Invest Ophthalmol* 1973;12(10):727-38.
7. Yen M-Y, Cheng C-Y, Wang A-G. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2224-30.
8. Photocoagulation For Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796-806
9. Szigeti A, Tătraş E, Szamosi A, et al. A morphological study of retinal changes in unilateral amblyopia using optical coherence tomography image segmentation. *PLoS One* 2014;9(2):e88363. doi: 10.1371/journal.pone.0088363
10. Shimko JF. Binocular Vision and Ocular Motility Theory and Management of Strabismus. *Am Orthopt J* 2001;51(1):161-2.
11. Chow KL. Failure to demonstrate changes in the visual system of monkeys kept in darkness or in colored lights. *J Comp Neurol* 1955;102(3):597-606.
12. Yazici AT, Malkoç I, Altunkaynak BZ, et al. Number of axons in the right and left optic nerves of right-pawed and left-pawed rats: a stereologic study. *Anal Quant Cytol Histol* 2009;31(3):177-83.
13. Park JM, Choi YJ, Kim DH. The Analysis of Peripapillary RNFL, Macula and Macular Ganglion Cell Layer Thickness in Patients with Monocular Amblyopia Using SD-OCT. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57(1):98-105.
14. Cleland BG, Crewther DP, Crewther SG, Mitchell DE. Normality of spatial resolution of retinal ganglion cells in cats with strabismic amblyopia. *J Physiol* 1982;326:235-49.
15. Firat PG, Ozsoy E, Demirel S, Cumurcu T, Gunduz A. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer, macula and ganglion cell thickness in amblyopia using spectral optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol* 2013;6(1):90-94
16. Çelik E, Dogan E, Çakir B, Alisan S, Aksoy N, Alagoz G. Amblyopide Fotoreseptör Tabaka Bütünlüğü, Retina Sinir Lifli Tabakası, Merkezi Makula ve Ganglion Hücre Kompleksi Kalinliğinin Değerlendirilmesi. *Retina-Vitreus* 2015;23(2):149-53.
17. Kee S-Y, Lee S-Y, Lee Y-C. Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children. *Korean J Ophthalmol* 2006;20(3):177-81.
18. Repka MX, Kraker RT, Tamkins SM, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Amblyopic Eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):143-7.
19. Soltani Moghaddam R, Medghalchi A, Alizadeh Y. Survey of Nerve Fiber Layer Thickness in Anisometropic and Strabismic Amblyopia. *Acta Med Iran* 2017;55(1):24-8.
20. Huynh SC, Samarawickrama C, Wang XY, et al. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia: the Sydney Childhood Eye Study. *Ophthalmology* 2009;116(9):1604-9.
21. Al-Haddad CE, El Mollayess GM, Mahfoud ZR, Jaafar DF, Bashshur ZF. Macular ultrastructural features in amblyopia using high-definition optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2013;97(3):318-22.
22. Yoon SW, Park WH, Baek S-H, Kong SM. Thicknesses of Macular Retinal Layer and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Hyperopic Anisometropic Amblyopia. *Korean J Ophthalmol* 2005;19(1):62.

Hayvancılıkla Uğraşanlarda Zoonotik Hastalıklarla İlgili Bilgi, Tutum ve Davranış Üzerine Kesitsel Bir Çalışma

A Cross Sectional Study On Knowledge, Attitude and Behavior About Zoonotic Diseases in Farmers

Musa Şahin, Ersin Nazlıcan, Muhsin Akbaba

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı, Adana

Yazışma Adresi / Correspondence:

Musa Şahin

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sarıçam, Adana

T: +90 541 260 01 02 E-mail: : dr.musasahin@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 14.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 02.07.2019

Orcid :

Musa Şahin <https://orcid.org/U-4073-2018>

Ersin Nazlıcan <https://orcid.org/0000-0002-1460-1996>

Musa Akbaba <https://orcid.org/0000-0003-3028-6698>

Öz

Amaç	Çalışmanın amacı hayvanlardan insanlara bulaşan hastalıklar ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları tespit etmektir. (Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(3):426-432)
Gereç ve Yöntemler	Araştırmanın evreni; Adana, Soysallı mahallesinde süt hayvancılığı yapan 77 kişiydi. 72 (%93) kişiye ulaşıldı ve anketler uygulandı. Kişilere sosyodemografik durum, bilgi ve tutumları sorgulayan 3 farklı form uygulandı. Ayrıca her bir soruya 1 puan verilerek bilgi puanı hesaplandı.
Bulgular	Katılımcıların %44,4' ü erkek, %55,6' sı kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması 45,1' di. Katılımcıların %95,8' i ahır ve besi hayvancılığı, %4,2' si mera hayvancılığı yapmaktaydı. Katılımcıların %87,5' i hayvanlardan insanlara hastalık bulaşacağını söyledi; ancak bunların %58,7' si sağlıklı bir hayvandan hastalık kapabileceği bilgisine sahip değildi. Katılımcıların yalnızca %12,5' i hayvancılıkla ilgili eğitim almışlardı. Katılımcıların %37,5' i devlet desteği almaktaydı. Hayvancılıkla ilgili devlet desteği alanların yalnızca %18,5' i en az bir kez hayvancılıkla ilgili eğitim almışlardı. Katılımcıların %65' i kaynatılmamış süttan hastalık bulaşabileceği bilgisine sahip değillerdi ve bunların %96' sı kaynatılmamış sütü bir şekilde kullanıyorlardı. Çalışmamızda yaşam boyu hayvandan hastalık kapma prevalansı %5,6 bulundu. Katılımcıların %36,1' i çalışırken eldiven kullanmakta, yüzde %27,8' i maske kullanmaktaydı. Katılımcıların %13' ü hiç bir bir kişisel koruyucu kullanmamaktaydı. Çiğ süttan hastalık bulaşacağı bilgisine sahip olmayanlarda; çiğ süt kullanımı daha yaygındı. (p=0,02 Odds Ratio=16,8). Katılımcılar hayvanlardan hastalık bulaşacağı ile ilgili iyi bilgilendirilmiş olmalarına rağmen, kümes hayvanlarının potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olduğu bilgisine daha az sahiptiler. (p<0,001)
Sonuç	Katılımcılar basit kişisel koruyucu davranışlar sergilememektedirler. Hayvanların ıslahıyla, meslek hastalıkları hekimliği uygulamasıyla, bölgesel korumayla, kişisel koruyucu ekipmanın kullanım zorunluluğu ve özellikle bunların nasıl kullanılması ile ilgili eğitimlere katılımın zorunlu olması ile zoonozlarla etkin bir şekilde mücadele edilebilir.
Anahtar Kelimeler	çiftçiler; primer korunma; zoonozlar

Abstract

Objective	The aim of the study was to determine knowledge, attitudes and behaviors related to diseases transmitted from animals to humans. (Sakarya Med J 2019, 9(3):426-432).
Materials and Methods	The universe of research was 77 people working in dairy farming in Soysallı neighborhood, Adana. The respondents were 72. Participants were administered three different forms that question sociodemographic status, knowledge and attitudes. In addition, The knowledge level score was calculated giving 1 point to each question.
Results	Males were 44.4% of the participants and females were 55.6. The mean age of the participants was 45.1. The respondents that they would be infected with animals were 87.5% of the participants; however, 58.7% of them did not know that they could have a disease from a healthy animal. Only 12.5% of the participants received training on animal husbandry. Government promotion recipients were 37.5% of the participants. Only 18.5% of those who received government promotion related to animal husbandry received at least one training about animal husbandry. Those who knows non-boiled milk could be transmitted were 65% of the participants and 96% of those used to consume somehow non-boiled milk. In our study, the prevalence of disease grabbing was found to be 5.6%. Wearing gloves were 36.1% of the participants while only 27.8% of the participants were wearing masks. Participants did not use any personal protective equipment were 13% of the respondents. Those who do not have knowledge that raw milk will be infected; the use of raw milk was more common. (p = 0,02 Odds Ratio = 16,8). Although the participants were well informed about the disease from animals, they had less knowledge that poultry were a potential source of infection. (P <0,001)
Conclusion	Participants do not exhibit simple personal protective behavior. Zoonoses can be effectively tackled with animal breeding, occupational diseases medicine practice, regional protection, the necessity to use personal protective equipment and the participation in trainings especially in how to use them.
Keywords	farmers, infection prevention, zoonoses

GİRİŞ

Omurgalı hayvanlardan insanlara doğal olarak bulaşabilen enfeksiyonlar; zoonozlar olarak bilinir.¹ 1959 yılına kadar yalnızca hayvanlardan insanlara bulaşan hastalıklar, zoonoz olarak anılırken; bu tarihten itibaren FAO/WHO ortak kurul kararı ile zoonoz terimi; hayvanlardan insanlara, insanlardan hayvanlara geçen hastalıklar olarak değiştirilmiş ve bu şekilde kullanılmaya başlanmıştır.²

Zoonozlar, direkt olarak intestinal yoldan, ısırma ile, inhaler yol veya deri teması yoluyla bulaşır. Zoonotik gastrointestinal patojenlerin indirekt yoldan bulaşması ise; kontamine olmuş giysiler veya ayakkabılar, hayvan yatakları ve diğer çevresel yüzeylerle temas ile ilişkili olarak oluşabilir.

İnsanlar için bulaşıcı olan tüm patojenlerin %61'i zoonotik patojendir. İnsanlar için bulaşıcı olan patojenlerin ve zoonotik patojenlerin türe göre dağılımları tablo1'deki gibidir.³

Mikroorganizmaların ve bulaş yolunun çeşitliliği ile birlikte çok sayıda zoonotik hastalık bulunmaktadır. 2016 yılında Avrupada en çok görülen ve bildirilen zoonozlar: 2005 yılından beri olduğu gibi campylobacter ilk sıradadır ve tüm vakaların %70' ini kapsamaktadır. Diğer bakteriyel enfeksiyonlar onu takip etmektedir: Salmonella, yersinia, escherichia coli O104: H4 (STEC O104:H4), listeriya, Q Ateşi, tularemi, ekinokok, brusella...⁴ Ülkemizde özellikle Kırım Kongo kanamalı ateşi hastalığı, şarbon, kuduz ve bruselloz başta olmak üzere birçok zoonotik hastalık önemli bir halk sağlığı problemi olma eğilimini sürdürmektedir. Zoonotik hastalıklar; halk sağlığına olumsuz etkileri yanında, hayvanlardaki verim kayıpları ve ölümler dolayısıyla ekonomik kayıplara da neden olmaktadır.⁵

Zoonozlar konakçıların insan ve hayvan olmalarına göre 3 grupta toplanır:

1. Antropozoonozlar: Hayvanlardan insanlara geçenler (Tularemi, Leptospiroz, Kuduz, Psittakoz, toksoplazmoz vs...),

2. Zooantroponozlar: İnsanlardan hayvanlara geçenler (Difteri, amebiyazis vs...),

3. Amfiksenözler: İnsan ve hayvanların her ikisine de karşılıklı geçebilenler.(Stafilokoklar, streptokoklar, mikobakteriler vs...)²

Tarım sektörleri arasında hayvancılık, katma değer yaratma imkanı en fazla olanıdır. Hayvancılık et, süt ve diğer hayvansal ürünler sanayi dışında, doğrudan hayvancılığa dayalı ilaç, yem ve hayvancılık ekipman sanayi kolları ile yeni istihdam alanları da yaratarak ekonomiye büyük katkı sağlamaktadır. Ülkemiz, farklı iklim yapıları, değişik tür ve ırktan çeşitli hayvan varlığı ve halen büyük bir kısmı kırsal kesimde yaşayan nüfusu ile hayvancılık konusuna ayrı bir önem vermesi gereken konumdadır.⁶

Zoonozlar hayvanlarla ilişki kurulan mesleklerde bir meslek hastalığıdır. Kasaplıktan, veterinerliğe geniş spektrumunda meslekler arasında hayvancılık yapan insanların yeri önemli derecededir. Hayvancılıkla uğraşanlar genellikle hayvan dışkısı veya yan ürünleri ile kirlenmiş bir ortamda buldukları için zoonotik hastalık açısından daha yüksek risk altında olabilirler. Ayrıca çiftlik evinde çalışan diğer üyeler, çiftlikte çalışmaları da hayvanlarla doğrudan ve dolaylı temaslara nedeniyle yüksek risk altında olabilirler.⁷ Ancak bu çalışmaya yalnızca hayvancılıkla uğraşanlar alınmıştır.

Bu çalışmada; Hayvancılıkla uğraşanların; hayvanlardan insanlara bulaşan zoonozlar hakkındaki bilgileri ile insanların bazı yaygın hayvan maruziyetleri sonucu maruz kaldıkları enfeksiyon risklerini belirlemeye, çiftliklerde basit enfeksiyon önleme faaliyeti yürütüp yürütmediklerini saptamaya çalışıldı. Literatür gözden geçirildiğinde bu konuda çok az çalışmalar olduğu görülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma kesitsel tipte bir araştırmadır. Adana geniş ve verimli toprakları ile tarım ve hayvancılıkla uğraşanların çok

olduğu bir ilimizdir. Adana'nın çeşitli ilçelerinde hayvancılık yaygın olarak yapılmaktadır, Ceyhan da bu ilçelerden bir tanesidir. Soysallı, Ceyhan merkezine 22 km uzaklığında, Adana Merkeze uzaklığı ise 45 km'dir. 2017 Türkiye İstatistik Kurumu verisine göre Soysallı mahallesi nüfusu 835' tir.⁸ Mahallede insanlar hayvancılık ve tarım ve bunun yanında çeşitli iş kolları ile uğraşmaktadır. Hayvancılıkla uğraşanlar ise süt hayvancılığı, besi hayvancılığı ve kümes hayvancılığı yapmaktadırlar. Süt hayvancılığı yapan kişiler çalışmaya dâhil edildi.

Kişiler hayvanlar, onların ürünleri ve çevresel bulaşlardan dolayı zoonotik hastalıklara karşı açık bir durumdadırlar. Zoonozlar, bulaş yolları ve korunma önlemleri hakkında yeterli bilgiye sahip olup olmadıkları ve bu davranışları yerine getirip getirmediikleri tartışmalıdır. Ayrıca bu davranışların bilgi düzeyi ile paralel artıp artmadığı, kişilerin ise yeterli yaygın eğitim alıp almadıkları konusunda yeterli bilgi yoktur. Katılımcılara sosyo-demografik durum, bilgi ve tutumları sorgulayan 3 farklı form uygulandı. Anketlerde; Yaş, cinsiyet, hayvancılıkla uğraşma yılı, medeni durum, çocuk Sayısı gibi demografik bilgiler sorgulandı. Bilgi düzeylerini, tutum ve davranışlarını sorgulayan form uygulandı. Her bir soruya 1 puan verilerek bilgi puanı hesaplandı. Veriler yüz yüze görüşme yöntemi ile toplandı. Bilgi düzeylerinin, demografik bilgilere göre ve tutum-davranışın bilgi düzeyine göre kıyaslamaları yapılarak veriler analiz edildi.

Araştırmanın evreni süt hayvancılığı yapan 77 kişi idi. Çalışmanın evreni olan 77 kişiye ulaşıldı ve formlar uygulandı. Toplam 77 kişiden, 5 kişi ulaşılamama ve eksik veri nedeni ile çalışma dışında bırakıldı, evrenin %93' üne ulaşıldı. Veriler spss 20.0 paket programı ile analiz edildi. Frekans analizi, ki kare, fisher'in exact testi, students t testi, mann-whitney u uygulandı.

Çukurova Üniversitesi etik kurulundan, 01.02.2019 tarih ve 50 nolu kararla, etik kurul izni alınmıştır.

BULGULAR

Katılımcıların %44,40'ı erkek, %55,60'ı kadındı. %81,90'ı evli, %18,10'u bekarı. Katılımcıların yaş ortalaması 45,13 (SD= 9,98, min=14, max=70); erkeklerin yaş ortalaması 44,00; kadınların yaş ortalaması 46,05' di. Erkek ve kadınlar yaş ortalaması açısından kıyaslandığında; anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Katılımcıların eğitim durumu şöyleydi: % 19,40'ı okuryazar değil, %22,20'si okuryazar, %41,70'i ilköğretim mezunu, %15,30'u ortaöğretim mezunu, %1,4'ü ise yükseköğretim mezunuydu. Katılımcıların %95,80'i ahır ve besi hayvancılığı, yalnızca %4,20'si mera hayvancılığı yapmaktaydı. Katılımcıların %37,50'si devlet desteği almaktaydı.

Tablo 1: İnsanlara bulaşan tüm mikroorganizmalar içinde zoonotik olanların payı

PATOJEN	GENEL SAYI	ZOONOTİK OLANLAR
Virus&Prion	217	165 (%76)
Bakteri&Riketsia	518	269 (%50)
Mantar	307	113 (%37)
Protozoalar	66	43 (%65)
Helmintler	287	278 (%97)
TOPLAM	1415	868 (%61)

Katılımcıların %87,50' si hayvanlardan insanlara hastalık bulaşacağını söyledi; ancak bunların %58,70'i sağlıklı bir hayvandan hastalık kapabileceği bilgisine sahip değildi. (Tablo 2) Katılımcıların yalnızca %12,50'si hayvancılıkla ilgili eğitim almışlardı. Hayvancılıkla ilgili devlet desteği alanların ise yalnızca %18,50'si en az bir kez hayvancılıkla ilgili eğitim almışlardı. (Tablo 3)

Tablo 2: Hayvanlardan insanlara hastalık bulaşma bilgisi ile sağlıklı bir hayvandan insana bulaşma bilgisinin karşılaştırılması

Sağlıklı bir hayvandan hastalık bulaşacağı bilgisi	Hayvanlardan insanlara hastalık bulaşacağı bilgisi		Toplam n (%b)	P
	Var n (%a)	Yok n (%a)		
Var	26 (%96,2)	1 (%3,8)	27 (37,5)	0,140
Yok	37 (%82,2)	8 (%17,8)	45 (62,5)	
Toplam	63 (%87,5)	9 (12,5)	72 (100)	

a: satır yüzdesi b: sütun yüzdesi

Tablo 3: Hayvancılık eğitimi alma durumu ile Devlet desteği alma durumunun karşılaştırılması

Devlet Desteği	Hayvancılıkla İlgili Eğitim Alma Durumu		Toplam n (%)	P
	Var n (%)	Yok n (%)		
Var	5 (%22,7)	22 (%77,3)	27 (%37,5)	0,281
Yok	4 (%8,9)	41 (91,1)	45 (%62,5)	
Toplam	9 (%12,5)	63 (87,5)	72 (%100)	

a: satır yüzdesi b: sütun yüzdesi

Katılımcıların %35,70'i kaynatılmamış süttan hastalık bulaşabileceği bilgisine sahip değildi. Çiğ süttan potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olduğunu bilmeyenlerin %96'sı çiğ süt tüketiyorlardı. (Tablo 4), %44'ü çiğ süttan yaptığı peyniri tuzlu suda bekletmeksizin hemen kullanıyorlardı. Çiğ süt tüketimi, çiğ süttan potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olmadığı bilgisi ile ilgiliydi. (p=0,002) (Odds Ratio=14,8) (Tablo 4)

Tablo 4: Kaynatılmamış süt kullanımı ile hastalık bulaşma arasındaki ilişki

Çiğ Süt Tüketimi	Çiğ Süttan Hastalık Bulaşma Bilgisi		Toplam n (%)	P
	Var n (%)	Yok n (%)		
Var	29 (%54,7)	24 (%45,3)	53 (%75,7)	0,002
Yok	18 (%94,7)	1 (%5,3)	19 (%24,3)	
Toplam	47 (%65,2)	25 (%34,8)	72 (%100)	

a: satır yüzdesi b: sütun yüzdesi

İnsanlar hayvanlardan insanlara hastalık bulaşacağını söylerken; kümes hayvanlarını daha az tehlikeli görmekteydiler (P<0,001) (Tablo 5). Katılımcıların çoğu (%87.50) hayvanlardan bulaşan hastalıklarla ilgili hiç eğitim almamıştı. Kişisel koruyucu ekipmanlardan; eldiven kullanımı %36,10; maske kullanımı %27,80; farklı kıyafet kullanımı ise %75'ti. Katılımcıların %13'ü hiçbir kişisel koruyucu kullanmamaktaydılar. Katılımcıların neredeyse tamamına yakını (%97,2' si) hayvanlarla uğraştıktan sonra ellerini yıkadıklarını, %36,1' i yeni alınan hayvanın brusella aşısına dikkat ettiğini söyledi.

Tablo 5: Hayvanlardan insanlara hastalık bulaşma bilgisi ile kümes hayvanlarından hastalık bulaşacağı bilgisinin karşılaştırılması

Kümes hayvanlarından hastalık bulaşacağı bilgisi	Hayvanlardan insanlara hastalık bulaşacağı bilgisi		Toplam n (%)	P
	Var n (%)	Yok n (%)		
Var	47 (97,9)	1 (%2,1)	48 (%66,7)	<0,001
Yok	16 (%66,7)	8 (%33,3)	24 (%33,3)	
Toplam	63 (%87,5)	9 (%12,5)	72 (%100)	

a: satır yüzdesi b: sütun yüzdesi

TARTIŞMA

1993'ten 2012'ye kadar, Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) bildirilen 127 salgının çiğ sütle bağlantılı olduğu ortaya konulmuştur. Bu salgınlar arasında 1.909 hastalık ve 144 hastaneye yatış vardı. Salgınların çoğuna campylobacter, shiga toksin üreten escherichia coli veya salmonella neden oldu. Çok sayıda çiğ süt salgınları çocukları da etkiler. ⁹ Bildirilen salgınların buzağının temsil ettiği düşünülmektedir.

Çiğ süttan kullanımının, hayvancılık mesleği ile uğraşanları ve çevresindekileri zoonotik hastalıklarla ilgili risk altında bıraktığı düşünülmektedir. Çiğ süttan hayvanın meme hastalıklarından ya da diğer hastalıklarından dolayı, çevresel bulaşla, hayvanların derisi ile, böceklerle, kirli kişisel koruyucu ekipmanlar aracılığı ile kontamine olduğu bilinir. Bu şekilde kontamine olan süt; campylobacter, listeria, brucella, mycobacterium bovis, salmonella veya escherichia coli gibi zararlı bakterileri taşır.⁷

Brusella dünya genelinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemini koruyan bir hastalıktır. Ülkemizde yarı kentsel bir bölgede yaşayan kişilerde yapılan bir çalışmaya katılan bireylerin %34,8'inin brusellayı daha önce duymadığı %45,6'sının ise brusellayı akraba veya komşularından öğrendikleri saptanmıştır. Bireylerin sadece %29,4'ü brusellanın insanlara bulaştığını, %19,1'i hayvandan hayvana bulaşma olabileceğini belirtirken, %13,3'ü hane halkından birine doktor tarafından brusella teşhisi konduğunu be-

lirtmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin %38,5'inin pastörize edilmemiş süt aldıkları ve süt ürünlerini kendilerinin yaptıkları belirlenmiştir.⁷ "Çalışmamızda çiğ süttten hastalık bulaşabilir mi?" sorusuna katılımcıların %35,70'si hayır cevabı vermiştir ve ayrıca çiğ süt kullananların %53,8'inin çiğ süttten hastalık bulaşabileceği bilgisine sahip olması bu hastalıklarla ilgili katılımcıların hem yeterli bilgiye sahip olmadıkları hem de önemini kavramadıkları durumunu ortaya koymaktadır ($p<0,05$). Türkiye brusellozisin en sık görüldüğü ülkelerden biridir. Olgu sayısı 2000-2004 yılları arasında artış gösterirken 2004 yılının ikinci yarısından itibaren azalma göstermiştir. Olguların yarısından fazlası (%52,8) Doğu Anadolu Bölgesi'nden bildirilmiştir. Olgu sayısındaki azalma hastalığın kontrolü için etkili bir çalışma yürütüldüğü anlamına gelmemektedir. Tarımla uğraşan nüfusun azalmasının da bu düşüşte etkili olduğu düşünülmektedir.¹⁰

Brucella için en önemli enfeksiyon yolunun çiğ süt ve taze peynir gibi süt ve süt ürünlerinin tüketimi olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 14 merkez köyden toplanan 202 inek sütü örneğinde, bir brucella türü bakteri olan brucella abortus varlığı araştırıldı; 202 çiğ inek süt örneğinden 35'i (% 17,32) şüpheli olarak tanımlandı.¹¹

Kişiler, hayvanlardan insanlara hastalık bulaşabileceği ile ilgili iyi bilgilendirilmişlerdi (%87,5), ancak kümes hayvanlarının potansiyel enfeksiyon kaynakları olduğunun daha az farkındaydılar (%66,7) ($p<0,001$). Son zamanlarda kanatlı hayvanlardan bulaşan hastalıklara yönelik salgınlar nedeni ile ilgi artmış olsa da kanatlı hayvanlardan bulaşan virüsler, kuş gribi gibi kanatlı hayvanlardan bulaşan hastalıklar ilk kez ortaya çıkmış bir problem değildir. Kuş gribi virüsü, avian influenza, her zaman kuşlardan bulaşan bir hastalık olmuştur. 1918 yılında H1N1 tipiyle "İspanyal Gribi" adıyla, 1975'de H2N2 tipi "Asya Gribi" adıyla, 1968'de ise H3N2 tipiyle "Hong Kong Gribi" adıyla ortaya çıkmıştır ve üç büyük epideminin etkenlerinin de başlangıçta kuşlardan bulaştığı gösterilmiştir. Sadece 1918

epidemisinde 40 milyona yakın kişi yaşamını kaybetmiştir. Fakat bu bilgiler ışığında halen kümes hayvanlarının potansiyel tehditleri yönünden, hayvancılıkla uğraşanların yeterli bilgiye sahip olmadıkları çalışmamızda ortaya çıkmıştır.¹²

Hayvanlarla uğraşanlarda zoonotik hastalıkların, bir meslek hastalığı bakış açısı ile yeterli değerlendirilmelerin yapılmadığı görülmektedir. Çalışmamızda hayvanlardan hastalık kapma prevalansı %5,6 olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında bu yönde çalışmalar kısıtlıdır. Sicilya'da bir mezbananede çalışan 5 kişide mesleki bruselloz vakası tespit edilmiştir.¹³ İtalya'da 1996-2006 yılları arasında 36 adet mesleki bruselloz vakası olduğunu; bu zoonozun hayvanların ıslahıyla, meslek hastalıkları hekimliği uygulamasıyla, bölgesel korumayla, kişisel koruyucu ekipmanın kullanım zorunluluğu ve özellikle bunların nasıl kullanılması ile ilgili eğitimlere katılımın zorunlu olmasıyla azaldığı vurgulanmıştır.¹⁴ Yunanistan'da 2003-2015 yılları arasında 2159 bruselloz vakası tespit edilirken; %77,1'i çiğ süt kullanımı ve çiftlik hayvanı ile ilişkili, vakaların %87,7'sinin çiftçi ve besi hayvancılığı yapan kişiler olduğu görülmüştür. Yıllık olarak ise 100.000'de 7,1 prevalansa denk gelmektedir. Ancak, benzer veya daha yüksek risk taşıyan başka meslekler de ortaya çıkmıştır: kasaplar ve mezbaça çalışanları (100.000'de 12,7), laboratuvar personeli (100.000'de 3,1), en yüksek risk ise veteriner hekimler olarak (100.000'de 53,2) tespit edilmiştir.¹⁵

Sonuç Olarak;

Zoonotik hastalık surveyansının dört temel amacı

- (1) insan ve hayvan sağlığı tehdidinin erken teşhisi için sistemler tasarlamak;
- (2) zoonozları etkileyen epidemiyolojik ve ekolojik faktörleri tanımlamak;
- (3) önleme, eğitim ve kontrol önlemlerini yönlendirmek ve değerlendirmek;
- (4) halk sağlığı yükünü açıklamaktır.¹⁵ Hastalıkların etkin bir şekilde kontrol edilmesi için etkenlerin hayvanlardan insanlara geçişini engellemek gerekmektedir. Salgınların

etkin bir şekilde kontrol edilmesi, insandan insana geçişini izlemek ve önlemek için enfekte olmuş insanlarla yakın temasın tanımlanmasını gerektirir. Hayvanlarda sürveyans, enfekte olmuş ve maruz kalmış hayvanları tanımlamak, böylece enfeksiyonu insanlara veya diğer hayvanlara bulaştırabilecekleri durumlardan uzaklaştırılabilir kılabilir. Hayvanlarda sürveyans, enfeksiyonun kaynağını belirlemek ve potansiyel olarak kaç hayvanın dâhil olduğunu belirlemek gibi amaçlarla multidisipliner yaklaşım gerektirir. İnsanlar yönelik korunma önlemlerinin, kişisel koruyucu ekipman kullanımının ve eğitimlerinin zoonotik hastalıkları azalttığı ispatlanmıştır. Köylerimizde basit kişisel koruyucu davranışların sergilenmediği ortadadır. Hayvanların ıslahıyla, meslek hastalıkları hekimliği uygulamasıyla, bölgesel korumayla, kişisel koruyucu ekipmanın kullanım zorunluluğu ve özellikle bunların nasıl kullanılması ile ilgili eğitimlere katılımın zorunlu olması ile zoonozlarla etkin bir şekilde mücadele edilebilir. Türkiye’de gerekli eğitimlerin ve uygulamaların artırılması ve hayvancılıkla uğraşanlara yönelik meslek hastalıkları hizmetlerinin güçlendirilmesi ve sürveyans için, kurumlar arası işbirliği ile bütüncül bir yaklaşım daha iyi sonuçlar verebilir.

Kaynaklar

1. Acha PN, Szyfres B. *Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals*, 3rd edn. Washington, DC: Pan American Health Organisation, 2002, vol. 1, p. ix.
2. 1. Tarım Sağlığı ve Güvenliği Sempozyumu, 6-7 Nisan 2012: 42-47.
3. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse MEJ. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001; 356(1411):983-9.
4. EFSA. *The community summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in the European Union in 2016*. EFSA Journal. 2017 Kasım; 11.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Zoonotik hastalıklar hizmet içi eğitim modülü. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın, 2011.
6. Türkiye Ziraat Odası Hayvancılık Raporu 2018. http://www.zmo.org.tr/genel/bizden_detay.php?kod=29946&tipi=42&sube=0. Eriş. Tar: 29.01.2019
7. Babaoğlu Ü, Demir G, Yarı Kentsel Bölgede Yaşayan Kişilerin Brusella Hakkında Bilgi Durumları, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017(4):214-219.
8. <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=95&locale=tr>, Eriş. Tar: 16.07.2019
9. Centers for Disease Control and Prevention. Food Safety and Raw Milk (<http://www.cdc.gov/foodsafety/rawmilk/raw-milk-index.html>). Eriş. Tar: 29.01.2019
10. HASUDER Türkiye Sağlık Raporu, 2012: 67.
11. Babaoğlu UT, Oğutucu H, Demir G, Sanlı D, Babaoğlu AB, Oymak S, (2018). Prevalence of Brucella in raw milk: an example from Turkey. *Nigerian journal of clinical practice* 21(7): 907-911.
12. Ceyhan M. Avian influenza (kuş gribi, tavuk vebası): yaşadığımız bir salgının ardından. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:81-9.
13. Rapisarda V, Valentino M, Ravalli P, Fenga C, Duscio D, Occupational brucellosis in slaughtering of sheep and goats: study of five cases from a municipal abattoir in south-eastern Sicily. *La Medicina del lavoro*. 2005; 96(2): 134-141.
14. Cieri D, Turchi, C, Torzi G. Occupational brucellosis in the veterinary service of the Local Health Service in the Abruzzo Region (Italy). *Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia*, 29(3 Suppl): 817-819.
15. Lytras T, Danis K, Dounias G. Incidence patterns and occupational risk factors of human brucellosis in Greece, 2004-2015. *International Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2016; vol. 7, num. 4: 221-226.
16. Leslie MJ, McQuiston JH. Surveillance for zoonotic diseases. <http://courses.washington.edu/zepi/526/Papers08/Rabies%20chapter.pdf> Erişim tarihi: 29.01.2019
17. WHO. One Health. <https://www.who.int/features/qa/one-health/en/>. Eriş. Tar: 19.01.2019

Üniversite Öğrencilerinde Ağrı, Aleksitimi, Depresif Belirti Yaygınlığı ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Pain, Alexithymia, Depressive Symptom Prevalence and Quality of Life in University Students

Mehmet Kurtaran¹, Seda Baktır², Ebru Şeker Abanoz³, İpek Yeldan⁴

1 Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Ortopedik Protez ve Ortez Programı-Edirne
2 İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü- İstanbul
3 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü- İstanbul
4 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü- İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ebru Şeker Abanoz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

T: +90 507 247 05 46 E-mail: : ebruseker@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 07.08.2019

Orcid :

Mehmet Kurtaran: <https://orcid.org/0000-0001-8257-4400>

Seda Baktır: <https://orcid.org/0000-0002-3753-5135>

Ebru Şeker Abanoz: <https://orcid.org/0000-0002-7810-3654>

İpek Yeldan: <https://orcid.org/0000-0002-6344-4157>

Öz

Amaç Bu çalışmada üniversite öğrencilerinde kas-iskelet sistemi şikayetleri, duyguları tanıma ve açıklamada zorluk olarak tanımlanan aleksitimi, depresif belirti yaygınlığı ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlandı. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(3):433-441)

Gereç ve Yöntemler Çalışmaya 18-25 yaş arası 396 (233 kadın, 163 erkek) üniversite öğrencisi dahil edildi. Kas iskelet sistemi rahatsızlıkları "Genişletilmiş Nordik Kas İskelet Sistemi Anketi (GNKİSA)", aleksitimi varlığı "Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ)", depresif belirti "Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)", yaşam kalitesi "Kısa Form-36 (SF-36)" kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı ve korelasyon analizi yapıldı, istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular Olguların yaş ortalamaları $20,48 \pm 1,80$ yıl idi. En sık ağrı yaşanan bölgeler dört zaman dilimi için (yaşamları boyunca, son 12 ay, son 4 hafta ve değerlendirmenin yapıldığı gün) sırasıyla bel, boyun ve sırt idi. Yaşamları boyunca herhangi bir dönemde ağrı sıklığı belde (%49,20), boyunda (%43,70) ve sırtta (%40,20) idi. TAÖ skoru ortalaması $55,64 \pm 9,33$, BDÖ skoru $11,73 \pm 9,38$ idi. Olguların %23,70'si aleksitimik özelliğe, %50,80'i depresif belirtiye sahip idi. Olguların bel ve boyun ağrıları ile depresif belirtileri arasında korelasyon bulundu ($p < 0,05$). Boyun, omuz, sırt ve bel ağrıları ile SF-36 alt bölümleri arasında korelasyon bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç Olgularımızda kas iskelet sistemi ağrılarının tüm zaman dilimlerinde en sık omurgada olduğu bulundu. Bu durum öğrencilerin günlük yaşamlarında uzun süre sabit vücut pozisyonlarına maruz kalmasından kaynaklanabilir. Sonuçlarımız bel ve boyun bölgesindeki ağrı ile depresif belirti arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Boyun, omuz, sırt ve bel ağrıları ile yaşam kalitesi arasında ilişki bulunmakta olup ağrı şiddeti arttıkça yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler aleksitimi; depresif belirti; kas iskelet sistemi ağrısı; yaşam kalitesi

Abstract

Objective The aim of this study was to investigate the relationship between musculoskeletal complaints, alexithymia defined as difficulty in the description and expression of emotions, prevalence of depressive symptoms and quality of life in university students. (*Sakarya Med J* 2019, 9(3):433-441).

Materials and Methods 396 (233 female, 163 male) university students aged between 18-25 were included in this study. Expanded Nordic Musculoskeletal Questionnaire was used to evaluate the musculoskeletal disorders, Toronto Alexithymia Scale was used to evaluate alexithymia, Beck Depression Inventory was used to evaluate the depressive symptoms, Short Form-36 was used to evaluate the quality of life. The descriptive and correlation statistical analysis were performed, $p < 0.05$ value was accepted for statistical significance.

Results Mean age of participants was 20.48 ± 1.80 years. The most painful regions in four time period (during lifetime, last 12 months, last 4 months and the day of evaluation) of body were respectively low back, neck, upper back. The frequency of pain at low back (49.20%), neck (43.70%), upper back (40.20%) at any time during their lifespan. The mean value and standard deviation (SD) for Toronto Alexithymia score was 55.64 ± 9.33 , for Beck Depression Score was 11.73 ± 9.38 . 23.70% of students had alexithimic characteristic and 50.80% of students had depressive symptoms. There was positive correlation between depressive symptoms and low back and neck pain in our study ($p < 0.05$). A meaningful correlation was detected between SF-36 subsections and pain at the neck, shoulder, upper back and low back ($p < 0.05$).

Conclusion In our study, musculoskeletal pain was the most common at the spine through all periods. This situation can be caused by long lasting fixed body positions of students to in their daily lives. The results of our study demonstrated a relationship between depressive symptoms and neck and low back pain. There is also relationship between neck, shoulder, upper back and low back pain and the quality of life of students. The quality of life is affected negatively with increasing levels of pain.

Keywords alexithymia; depressive symptoms; musculoskeletal pain; quality of life

GİRİŞ

Öğrencilerin uzun saatler aynı pozisyonda ders çalışmaları sıklıkla fiziksel strese, akademik başarıyı elde etme çabaları da psikolojik strese neden olmaktadır. Maruz kaldıkları bu stres faktörleri öğrencileri kas-iskelet problemleri ile karşı karşıya bırakmaktadır.^{1,2} Kas iskelet problemlerinin en erken belirtisi olan ağrı, var olan ya da potansiyel doku hasarıyla ilişkili hoş olmayan duygusal ve duygusal bir deneyim olarak tanımlanmaktadır. Uzun süre devam eden ağrılarda duygusal, davranışsal ve bilişsel etkilenimler artmaktadır.²

Ağrı psikolojik problemlerin bir belirtisi olabildiği gibi bazen de fiziksel problemlerle birlikte kişide psikolojik problemlere yol açabilmektedir. Depresif belirtilerin, kronik bel ve boyun ağrıları gibi kas iskelet sistemi şikayetleri ile yakından ilişkisi olduğu belirtilmektedir.^{2,3}

Kişilerde duygularını tanıma ve duygularını sözel ifade etmede güçlük çekme, yaşanan duygusal ve fiziksel zorlanmalarla ortaya çıkan ağrıya neden olmaktadır. Duygularını tanıma ve açıklamada zorlanan kişilerin fiziksel ve psikolojik belirtileri daha da artmakta ve kısır döngü içinde aleksitimik özellikleri besleyebilmektedir.⁴ Aleksitimi duyguları tanıma ve açıklamada zorluk, fiziksel ve duygusal durumları ayırt edememe, hayal kurmada yetersizlik olarak tanımlanmıştır.⁵ Çalışmalarda aleksitimik iletişim biçiminin başlangıçta psikosomatik hastalıklara özgü olduğu belirtilmişse de, günümüzde yalnızca bu hastalıklarda değil sağlıklı bireylerde de görüldüğü vurgulanmaktadır.^{4,6-11} Aleksitiminin ortaya çıkmasında sosyokültürel, kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkili olduğu belirtilmektedir. Sosyoekonomik gelir seviyesi düşük olanlarda, kadınlarda ve ilerleyen yaşlarda aleksitimi görülme sıklığı artmaktadır.^{11,12} Aleksitimik kişilerde stres veya diğer duygusal uyaranlara verilen ağrı, halsizlik, baş dönmesi, nefes darlığı, çarpıntı, gastrointestinal belirtiler ve paresteziler gibi bedensel yanıtları ifade eden somatizasyonun görüldüğü bildirilmektedir. Bazı bireyler bu somatik belirtilerin farkında olup dile getirmezken, bazıları bu somatik ve

duygusal belirtiler arasında ilişki kuramayabilir.¹³

Duygu farkındalığı ve tanımlaması ile karakterize başarılı duygu düzenleme yeteneği ruhsal, toplumsal ve fiziksel sağlık üzerine olumlu yönde etki eder.¹¹ Bu nedenle kişilerin psikolojik ve fiziksel semptomları değerlendirilirken aleksitimik özelliklerinin etkisi de irdelenmelidir.^{4,14} Aleksitimi ruhsal bozukluk gelişiminde, kötü fiziksel sağlığa ve düşük yaşam kalitesine sahip olmada, çeşitli tıbbi sorunlar bakımından da önemli bir risk etmenidir. Ağrı ve kas-iskelet sistemi problemlerinin altta yatan sebeplerinin erken izlemi yapılmazsa, bireylerde depresif belirti artışı, sosyal izolasyon ve düşük yaşam kalitesi gibi sorunlara ve bununla birlikte sosyoekonomik kayıplara yol açabileceği göz önüne alınmalıdır.^{11,15}

Literatürde üniversite öğrencilerin kas iskelet sistemi ağrısını araştıran farklı çalışmalarda; üniversite öğrencilerin en sık omurga bölgesi ağrısından şikayet ettiklerini, bel ağrısının yaşam kalitesini fiziksel, psikolojik ve sosyal yönlerden azalttığını belirtilmektedir.^{2,16,17} Üniversite öğrencilerinde aleksitimi, depresif belirti ve anksiyete görülme sıklığının ve etkisinin incelendiği bir çalışmada; üniversite öğrencileri arasında aleksitiminin yaygın olduğunu, öz yeterlilik ve akademik fonksiyonları etkilediği, başka bir çalışmada ise yaşam kalitesi ile depresif belirti düzeyleri arasında ters orantı olduğu belirtilmektedir.^{18,19} Literatürde yer alan farklı çalışmalarda üniversite öğrencilerinde kas iskelet sistemi şikayetleri, yaşam kalitesi, depresif belirti durumlarını araştıran çalışmalar bulunmasına karşın üniversite öğrencilerinde kas iskelet sistemi ağrıları ile aleksitimi ve depresif belirti arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Üniversite öğrencilerinde ağrı ile ilişkili faktörler hakkındaki bilginin artırılması ve ağrıya neden olabilecek problemlerin erken belirlenmesi, ağrı tedavisi için yol gösterici olacaktır. Belirtilen tüm bu nedenlerden dolayı bu araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, üniversite öğrencilerinde demografik özellikler, kas-iskelet sistemi şikayeti, aleksitimi, depresif belirti ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Ekim 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında İstanbul Aydın Üniversitesi'nde 18-25 yaş arası 396 üniversite öğrencisinin katılımı ile yapıldı. Çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı araştırmadır. Olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, kardeş sayısı, anne/baba eğitim durumu, kaldığı yer, çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri sorgulandı. Kendini ifade etmeye engel oluşturacak psikiyatrik veya nörolojik problemi olanlar, doğuştan kas-iskelet sistemi deformitesi olanlar, kontrol edilemeyen kronik hastalığı olanlar ve iletişim kurmaya engel olacak kognitif problemi olanlar çalışmaya alınmadı.

Kas iskelet sistemi rahatsızlıklarını sorgulamak amacıyla "Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi (GNKİSA)" kullanıldı. 20 GNKİSA, dokuz vücut bölgesinde (boyun, omuzlar, sırt, dirsekler, el bilekleri/eller, bel, kalçalar/uyuklar, dizler, ayak bilekleri/ ayaklar) kas iskelet sistemi ağrılarının başlangıcı, prevelansı ve sonucu ile ilgili güvenilir bilgi sağlayan, kendi kendine veya kişisel görüşme tekniği ile doldurulabilen bir ankettir. GNKİSA çalışan ve/veya genel toplumlarda yapılan çalışmalarda kas iskelet sistemi ağrıları ve ilgili durumlar için kullanılabilen bir ölçektir. GNKİSA, dokuz vücut bölgesinde dört zaman diliminde (şimdiye kadar, son 12 ay içinde, son dört hafta içinde ve değerlendirmenin yapıldığı gün) acı, ağrı veya rahatsızlık olup olmadığını evet/hayır şeklinde sorgular. GNKİSA, ağrı şiddetini en düşük; 0, en yüksek;10 puan aralığında tanımlanan Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale (VAS)) ile değerlendirmektedir. Çalışmamızda GNKİSA çalışmaya katılan bireyler tarafından dolduruldu. Tüm soruların cevaplanması için gereken süre yaklaşık 10-15 dakika idi.

Aleksitimi varlığını sorgulamak amacıyla "Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ)" kullanıldı. TAÖ, kişinin kendi duygusu ve heyecanlarını tanımlaması olarak tanımlanan aleksitimiye değerlendiren likert tipi, 1-5 arası puanlanan, 20 maddeden oluşmuş bir kendini değerlendirme ölçeğidir. TAÖ için kesme değeri 20'dir. Çalışmamızda TAÖ sonucu-

na göre, 20-51 puan aleksitimi yokluğu, 52-60 puan muhtemel aleksitimi, 61 puan ve üzeri aleksitimi olarak kabul edildi. Ölçek; Bagby ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, Türkçe uyarlaması Sayar ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.^{21,22}

Depresif belirti yaygınlığını sorgulamak amacıyla "Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)" kullanıldı. BDÖ, depresif duruma ait bedensel, duygusal, bilişsel belirtileri ölçmektedir. Ölçek kendini değerlendirmeye dayalı 21 belirti içermektedir. Alınabilecek en yüksek puan 63 olup; 0-9 puan minimal depresif belirti, 10-16 puan hafif depresif belirti, 17-29 puan orta depresif belirti, 30 puan ve üstü şiddetli depresif belirti olarak kabul edildi. BDÖ, Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.^{23,24}

Yaşam kalitesini sorgulamak amacıyla "Kısa Form-36 (SF-36)" kullanıldı. SF-36, kendini değerlendirme ölçeğidir ve fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, rol kısıtlamaları (fiziksel ve emosyonel nedenlere bağlı), mental sağlık, vitalite (enerji), ağrı ve sağlığın genel olarak algılanması gibi sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir. Ölçek, her bir alt başlık için toplam puan vermektedir ve puanlar 0 ile "iyi sağlık durumunu gösteren" 100 arasında değişmektedir. Ölçeğin, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²⁵

Çalışma İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunu tarafından onaylandı (2019-35). Çalışmaya katılan tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi kurallarına uygun olarak yürütüldü.

Çalışmamızda istatistiksel analiz için SPSS 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, United States) bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle ortalama, yüzdelik dağılım ve standart sapma değerleri hesaplandı. Demografik özellikler, kas iskelet sistemi bulguları, aleksitimi, depresif belirti ve yaşam kalitesi

parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 396 olgunun, 233'ü (%58,80) kadın ve 163'ü (%41,20) erkek idi. Olguların yaş ortalamaları $20,48 \pm 1,80$ yıl idi. Kendini yeterince ifade edebilme durumu; sırasıyla aile içi ve aile dışı olmak üzere %80,30/76,80 yeterli düzeyde, %16,20/20,50 kısmen ifade edebilmekte, %3,50/2,80 ise yeterince ifade edebilmekte idi. Olguların demografik özellikleri ve ifade edebilme durumları Tablo 1'de gösterildi.

Değişken	n	% / Ort±SS	
Cinsiyet (K/E)	233/163	58,80/41,20	
Yaş (yıl)	396	20,48±1,80	
Kardeş sayısı	kardeşi yok	33	8,30
	1	154	38,90
	2	92	23,20
	3-5	84	21,20
	≥6	33	8,30
Büyüdüğü yer	Kırsal	38	9,60
	Kent (Büyükşehir)	358 (236)	30,80 (59,60)
Kaldığı yer	Ailesi ile	146	36,90
	Yurt	106	32,30
	Öğrenci evi	128	26,80
	Akraba yanı	16	4,00
Anne/baba eğitim düzeyi	Okur-yazar	60/15	15,20/3,80
	İlköğretim	222/198	56,00/50,00
	Lise	83/121	21,00/30,60
	Üniversite	31/62	7,80/15,60
Kendini ifade edebilme (aile içi/dışı)	Evet	318/304	80,30/76,80
	Kısmen	64/81	16,20/20,50
	Hayır	14/11	3,50/2,80
Okul dışında çalışma	Evet	96	24,20
	Hayır	300	75,80

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma

Olguların kas iskelet sistemi problemlerinin bölgelere göre dağılımı Tablo 2'de belirtildi. Çalışmamızda yaşamları bo-

yunca herhangi bir dönemde belde ağrı olduğunu bildirenlerin oranı %49,20, boyunda %43,70, sırtta ise %40,20 olarak bulundu. Değerlendirmenin yapıldığı gün olguların %14,40'ı boyun ve belde, %10,10'u sırt ve %8,60'ı omuzlarda ağrısı olduğunu bildirdi. Son 12 ay içerisinde ev işlerinde akşama, sağlık hizmeti alma, ilaç kullanma ve izin kullanmaya neden olarak bölgesel ağrı şikayetleri içerisinde ilk sırada bel ağrısının olduğu bulundu. Olguların yarısından fazlasında kas iskelet sistemi ağrılarının nadiren olduğu ve tatil günlerinde değişmediği bulundu.

Olguların aleksitimik düzeyleri, depresif belirtileri ile yaşam kalitesi sonuçları Tablo 3'te belirtildi. Çalışmamızda olguların ortalama TAÖ skoru $55,64 \pm 9,33$ BDÖ skoru $11,73 \pm 9,38$ idi. Olguların yaşam kalitesi değerlendirmesinde en iyi puana sahip SF-36 alt parametreleri fiziksel fonksiyon ($86,31 \pm 16,29$), fiziksel rol ($70,38 \pm 37,51$) ve sosyal işlevsellik $75,27 \pm 24,33$ idi.

Bölgesel kas iskelet sistemi ağrısı şiddeti, aleksitimi, depresif belirti ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki Tablo 4'te belirtildi. Aleksitimi ile depresif belirti arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,415$, $p=0,000$). Bölgelere göre kas iskelet sistemi ağrılarında bel ve boyun ağrısı ile depresif belirti arasında pozitif korelasyon bulundu (boyun ($r=0,275$, $p=0,001$), bel ($r=0,220$, $p=0,004$)). SF-36 alt parametrelerinin tamamı ile depresif belirti arasında, aleksitimi ile fiziksel rol ve ağrı hariç SF-36'nın diğer alt parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,01$). Boyun, omuz, sırt, bel ve ayak bileği ağrıları ile SF-36 alt parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 2. Genişletilmiş Nordic kas iskelet sistemi anketi sonuçları

Değişken	Boyun (%)	Omuz (%)	Sırt (%)	Dirsek (%)	El bileğış (%)	Bel (%)	Kalça (%)	Diz (%)	Ayakkabileği (%)	
Ağrı varlığı	43,70	29,50	40,20	5,60	16,20	49,20	12,40	17,20	17,90	
Ağrı başlama yaşı (yıl)	17,80	16,50	17,60	17,30	17,90	17,30	16,90	17,40	15,60	
Hastaneye yatış	1,50	1,00	1,80	0,00	1,00	3,00	1,30	0,80	2,50	
İş değiştirme	4,30	3,00	4,00	0,30	3,30	6,10	1,50	1,80	2,80	
Son 12 ayda ağrı	35,40	27,70	33,10	3,80	12,10	38,90	9,60	12,90	12,10	
Son 1 ayda ağrı	28,30	16,70	24,50	20,00	8,60	28,50	6,10	10,40	9,10	
Buğun ağrı	11,40	8,60	10,10	0,80	3,80	11,40	2,50	2,50	3,50	
Son 12 ayda	ev dışı işlerde aksama	9,80	4,80	9,30	0,50	3,00	13,40	2,00	2,50	5,10
	sağlık hizmeti alma	9,30	5,60	8,10	1,00	4,30	12,40	2,80	3,50	4,50
	ilaç kullanma	11,90	6,80	9,80	0,80	4,00	12,60	2,50	4,50	4,30
	rapor kullanma	3,00	1,50	1,30	0,00	1,00	5,10	2,00	1,50	2,50
Ağrı sıklığı	sürekli	12,50	15,30	12,10	10,00	11,70	11,00	17,40	7,60	17,60
	sık sık	26,80	28,80	28,20	20,00	18,30	26,50	17,40	25,80	20,60
	nadiren	60,70	55,90	59,70	70,00	70,00	62,40	65,20	66,70	61,80
Tatil günleri	azalır	37,50	37,40	42,60	40,00	39,70	47,70	37,80	40,30	43,10
	değişmez	62,50	62,60	57,40	60,00	59,30	52,30	62,20	59,70	56,90
Ağrı şiddeti (VAS) (Ort.±SS)	4,55 ± 2,22	4,25 ± 2,39	4,55 ± 2,31	3,90 ± 2,05	4,62 ± 2,02	5,04 ± 2,34	4,43 ± 2,61	4,53 ± 2,16	4,66 ± 2,51	

VAS: visual analog scale (görsel analog skala); Ort: Ortalama; SS: Standart sapma

Tablo 3. Aleksitimi, depresif belirti ve yaşam kalitesi sonuçları

Değişken	Ort.±SS / (Min.- Mak.)	n (%)	
TAÖ	55,64±9,33 / (24-92)	396 (100)	
BDÖ	11,73±9,38 / (0-65)		
Aleksitimi düzeyi (TAÖ)	Aleksitimi yoksunluğu	46,55±4,74 (24-51)	135 (%34,10)
	Muhtemel aleksitimi	55,96±2,89 (52-60)	167 (%42,20)
	Aleksitimi	68,13±6,63 (61-92)	94 (%23,70)
Depresif belirti (BDÖ)	Normal	4,74±2,77 (0-9)	195 (%49,20)
	Hafif depresif belirti	13,45±2,80 (10-16)	124 (%31,30)
	Orta depresif belirti	23,05±3,41 (17-29)	59 (%14,90)
	şiddetli depresif belirti	38,61±8,24 (30-63)	18 (%4,50)
SF-36	Fiziksel fonksiyon	86,31±16,29 (0-100)	396 (100)
	Fiziksel rol	79,24±32,65 (0-100)	
	Emosyonel rol	70,38±37,51 (0-100)	
	Enerji	58,31±21,44 (0-100)	
	Ruhsal sağlık	65,45±18,82 (12-100)	
	Sosyal işlevsellik	75,27±24,33 (0-100)	
	Ağrı	74,83±20,58 (0-100)	
Genel sağlık	66,39±18,85 (10-100)		

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum, TAÖ: Toronto aleksitimi ölçeği, BDÖ: Beck depresyon ölçeği, SF-36: Short form-36 (Kısa form-36)

Tablo 4. Bölgesel kas iskelet sistemi ağrı şiddeti, aleksitimi, depresif belirti ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki

Değişken	TAÖ	BDÖ	SF-36							
			FF	FR	ER	V	RS	Sİ	A	GS
	r P	r P	r P	r P	r P	r P	r P	r P	r P	r P
TAÖ		0,415 0,000	-0,232 0,005	-0,94 0,067	-0,181 0,001	-0,287 0,041	-0,332 0,002	-0,284 0,003	-0,130 0,105	-0,194 0,003
BDÖ	0,415 0,000		-0,290 0,004	-0,352 0,002	-0,449 0,001	-0,640 0,000	-0,571 0,000	-0,450 0,001	-0,441 0,001	-0,475 0,001
Boyun	0,106 0,173	0,275 0,00	-0,209 0,002	-0,161 0,035	-0,187 0,019	-0,149 0,052	-0,168 0,034	-0,245 0,001	-0,323 0,000	-0,192 0,028
Omuz	-0,011 0,915	0,197 0,395	-0,188 0,043	-0,345 0,003	-0,214 0,021	-0,256 0,007	-0,235 0,017	-0,355 0,001	-0,493 0,000	-0,357 0,001
Sırt	0,105 0,206	0,129 0,121	0,173 0,035	-0,138 0,091	-0,140 0,083	-0,231 0,008	-0,244 0,005	-0,320 0,003	-0,442 0,000	-0,232 0,005
Dirsek	0,020 0,938	-0,035 0,88	-0,254 0,282	-0,147 0,532	0,227 0,334	0,193 0,414	0,075 0,754	0,326 0,162	-0,046 0,848	-0,075 0,757
El bileği	0,025 0,851	0,169 0,206	-0,136 0,304	-0,176 0,174	0,007 0,962	0,033 0,802	0,055 0,674	-0,124 0,344	-0,130 0,321	0,159 0,224
Bel	0,139 0,612	0,220 0,004	-0,319 0,002	-0,284 0,003	-0,210 0,006	-0,150 0,045	-0,120 0,103	-0,256 0,003	-0,403 0,001	-0,221 0,004
Kalça	-0,411 0,008	-0,119 0,436	-0,153 0,300	0,000 0,994	0,014 0,922	0,016 0,910	0,093 0,538	-0,073 0,625	-0,091 0,540	0,055 0,711
Diz	-0,062 0,624	0,070 0,580	-0,013 0,917	0,015 0,902	0,014 0,919	0,148 0,238	0,116 0,355	0,082 0,512	-0,086 0,492	-0,035 0,770
Ayak bileği	-0,063 0,610	0,107 0,396	-0,198 0,102	-0,091 0,463	0,077 0,533	-0,002 0,985	0,047 0,709	0,153 0,211	-0,313 0,001	-0,153 0,216

TAÖ: Toronto aleksitimi ölçeği, BDÖ: Beck depresyon ölçeği, FF: Fiziksel fonksiyon, FR: Fiziksel rol, ER: Emosyonel rol, V: Vitalite, RS: Ruhsal sağlık, Sİ: Sosyal işlevsellik, A: Ağrı, GS: Genel sağlık, *Spearman korelasyon testi

TARTIŞMA

Üniversite öğrencilerinde demografik özellikler, kas-iskelet sistemi şikayetleri, aleksitimi, depresif belirti yaygınlığı ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptığımız çalışmada, kas iskelet sistemi ağrılarının en sık omurgada (bel, boyun, sırt) görüldüğü ve orta şiddette olduğu, öğrencilerin aleksitimik özellik ve depresif belirtiler gösterdiği, bel ve boyun ağrısı şikâyeti ile depresif belirti düzeyinin doğru orantılı olarak ilişkili olduğu bulundu.

Olgularımızın büyük bir kısmı Marmara bölgesinde başta büyükşehirler olmak üzere kentlerde ikamet eden, kardeş sayısı bir veya iki olan çekirdek aileye sahip demografik özellikler taşımaktaydı. Kardeş sayısı az olan çekirdek aileye sahip olmaları ise kentte yaşamının bir sonucu olarak

açıklanabilir. Sonuçlarımıza göre öğrencilerin ikamet ettikleri yerlere yakın olan üniversiteleri tercih ettikleri çıkarımı yapılabilir. Öğrencilerin %36,90'u ailesinin yanında, %32,30'ü öğrenci yurdunda, %26,80'i öğrenci evinde kalmakta ve ayrıca dörtte biri okul dışında bir işte çalışmakta idi. Bu oran İstanbul gibi bir büyükşehirde üniversite öğrencileri için ailelerinin yanında üniversite okuyabilme olasılığının yüksek olması, ailesi aynı ilde yaşamayan öğrenciler içinse kiralık ev, öğrenci yurtları konusunda imkanların fazla olması ve bir işte çalışmak isteyen öğrenciler için de iş bulma imkanlarının daha fazla olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda GNKİSA sonuçları üniversite öğrencilerinin de kas iskelet sistemi ağrılarının sırasıyla en sık bel, bo-

yun, sırt bölgelerinde olduğunu gösterdi. Literatürde farklı çalışmalarda öğrencilerde kas iskelet sistemi ağrılarının sıklıkla sırt, boyun, omuz ve bel bölgelerinde olduğu belirtilmiştir.²⁶⁻²⁸ Penkala ve ark.²⁹ sağlık bilimlerinde okuyan üniversite öğrencilerinde kas iskelet sistemi şikayetlerini değerlendirmişler, son 12 ayda ve son 7 günde sırasıyla en sık ağrı şikayetinin bel (%30 ve %17), boyun (%24 ve %10), sırt (%21 ve %10) bölgelerinde olduğunu, ağrı şikayeti nedeniyle büyük bir kısmının günlük yaşam aktivitelerinin engellendiği ve bu şikayetler nedeniyle hastaneye başvurdıklarını tespit etmişlerdir. Tuncay ve ark.³⁰ erişkinlerde kas iskelet şikayetlerini değerlendikleri çalışmalarında; yaşam boyu herhangi bir dönemde, son 12 ay içinde ve son bir ay içinde en sık kas iskelet sistemi yakınmalarının bel, sırt ve boyun bölgelerinde olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda literatürde yer alan çalışma bulgularına benzer sonuçlar ortaya çıktı, olgularımızın yaşam boyu herhangi bir dönemde, son 12 ay içinde, son bir ay içinde ve değerlendirmenin yapıldığı gün en sık kas iskelet sistemi ağrılarının sırasıyla bel, boyun, sırt ve omuz bölgelerinde olduğu bulundu.

Çalışmamızda üniversitede öğrencilerinde kas iskelet sistemine bağlı ağrılar orta şiddette olduğu ve bu ağrılar nedeniyle öğrencilerin bazı günlük aktiviteleri yerine getiremedikleri ve rapor kullandıkları bulundu. Sonuçlarımıza benzer şekilde Aydın ve ark.² 317 üniversite öğrencisinde kas iskelet sistemindeki ağrı varlığını ve ilişkili etmenleri sorguladıkları çalışmada, öğrencilerde en sık sırt, bel ve boyun ağrıları görüldüğünü, ağrılarının önemsenecek ölçüde yüksek olduğunu ve bu ağrılar nedeniyle öğrencilerin bazı günlük aktiviteleri yerine getiremediklerini tespit etmişlerdir. Haroon ve ark.³² tıp fakültesi öğrencilerinde kas iskelet sistemi şikayetlerini sorguladıkları çalışmalarında, öğrencilerin %74'ünün son 12 ayda, %39'unun son 7 gün içerisinde ağrı şikayeti yaşadıklarını, bu ağrılarının en sık bel ve boyun bölgesinde olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda öğrencilerin bel ve boyun ağrıları ile depresif belirtileri arasında pozitif yönlü korelasyon bulundu.

Öğrencilerin %34,10'u aleksitimi yokluğu, %42,20'si muhtemel aleksitimi, %23,70'i ise aleksitimik olduğu bulundu. Tüm öğrencilerin %65,90'unun aleksitimik özellik gösterdiği sonucuna varıldı. Ünal ve ark.³³ çalışmalarında öğrencilerin %55'inin aleksitimik olduğunu belirtmiştir. Kuyumcu ve ark.³⁴ ise çalışmalarında İngiliz öğrencilerin Türk öğrencilere göre duygularını ifade etmede daha başarılı olduklarını vurgulamıştır. Çalışmamızda BDÖ skorunda 17 puanın üzeri (orta ve şiddetli depresif belirtiyeye sahip) olan öğrenci yüzdesi %19,40 idi. Özdel ve ark.³⁵ çalışmalarında Türkiye'de çeşitli üniversitelerde daha önce BDÖ ile yapılan çalışmalarda depresif belirti yaygınlığının %13,80-69 arasında yer aldığı ve BDÖ'ye göre 17 üzeri skor alanların oranının %26,20 olduğu, öğrencilerin eğitim yılı arttıkça depresif belirti düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Ancak Kaya ve ark.³⁶ yaptıkları çalışmada tıp fakültesi ve sağlık yüksekokulu öğrencilerinin depresif belirtilerini karşılaştırmış ve tıp fakültesi öğrencilerinde depresif belirti oranını %21,90, sağlık yüksekokulu öğrencilerinde ise depresif durum oranını %31,80 olarak bulmuştur. Bu durum artan eğitim yılı ile depresif durum arasında ilişkilendirme yapılmasında çelişkili sonuçlar oluştuğunu göstermektedir. Temel ve ark.³⁷ hemşirelik öğrencilerinde yaptıkları çalışmada katılımcıların %33,30'unun 17 üzerinde BDÖ skoru aldığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda yaşam kalitesine ait alt parametrelerden fiziksel fonksiyon $86,31 \pm 16,29$, fiziksel rol $79,24 \pm 32,65$, emosyonel rol $70,38 \pm 37,51$, ağrı $74,83 \pm 20,58$ ve genel sağlık $66,39 \pm 18,85$ olarak bulunmuştur. Işık ve ark.³⁸ yaptıkları çalışmada beden eğitimi öğrencilerinin fiziksel fonksiyon düzeyi diğer bölümlerdekinden anlamlı düzeyde farklı bulunmuş olmakla birlikte çalışmaya ait ortalamalar incelendiğinde beden eğitimi bölümü öğrencilerindeki fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol ortalamaları bizim öğrencilerimizin ortalamaları ile benzerlik gösteriyordu. Ağrı, genel sağlık ve emosyonel duruma ait alt parametrelerde ortalama değerler bizim çalışmamızda elde ettiğimiz ortalama değerlerden daha düşüktü. Elde ettiğimiz bu veriler doğrultusunda öğrencilerin genç yaşta olmaları fiziksel

açından işlevsellik düzeyi yüksek olsa da emosyonel olarak negatif etkilendiklerini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda üniversite öğrencileri arasında aleksitimi skorları ile depresif belirti skorları arasında anlamlı ilişki bulundu. Hamaideh¹ Ürdün Üniversitesi öğrencileri arasında aleksitimi prevalansını, seviyelerini ve ilişkili faktörlerini tespit etmek amacıyla yaptığı çalışmada öğrencilerin aleksitimi skorları ile depresif belirti arasında benzer sonuçlar ($r=0,528$, $p=0,000$) bildirmiştir. Honkalampi ve ark.³⁹ Finlandiya genel popülasyonunun bir örneğindeki aleksitimi ve depresif belirtinin erkek ve kadınlarda birbirleriyle nasıl ilişkili olduğunu incelemek amacıyla 2018 katılımcıyla yaptıkları çalışmada aleksitiminin genel popülasyonda depresif belirti ile yakın bir ilişkiye sahip olduğunu, sosyal faktörlerin aleksitimi üzerindeki etkisinin öncelikle depresif belirti ile açıklanabileceğini vurgulamaktadırlar. Kas iskelet sisteminin farklı bölgelerindeki ağrılarla depresif belirti ve aleksitimi arasındaki ilişki incelendiğinde bel ve boyun bölgesindeki ağrı ile depresif belirti arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulundu. Kalça ağrısı ile aleksitimi skoru arasında negatif yönlü anlamlı ilişki bulundu. Literatürde bu sonuçla ilgili bilgi bulunmamaktadır, sonucun rastlantısal olduğunu düşünmekteyiz. Sayın ve ark.⁴⁰ üniversite öğrencilerinin de yer aldığı çocuk ve ergenlerle yaptıkları çalışmada organik olmayan ağrılı olgularda aleksitimi ile anksiyete arasında pozitif ilişki olduğunu, ancak depresif belirti skorları ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Anksiyetenin, aleksitimik çocuk ve ergenlerde organik bir neden olmadan ağrının gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim olgularımızın sadece üniversite öğrencilerinden oluşması, yaş ortalamasının daha yüksek olması ve yaşamdaki ihtiyaç ve beklentilerin farklılaşması sonucu ile depresif belirti ile bel ve boyun ağrısında anlamlı ilişki oluşmuş olabilir.

Çalışmamızın limitasyonlarına bakıldığında ağrı, aleksitimi, depresif belirti ve yaşam kalitesi hakkında bilgi sağlamak amacıyla katılımcılarda kendi kendine raporlama anketlerinin kullanılması bir yanıt yanlılığı doğurabilir.

Sonuçların daha objektif değerlendirme yöntemlerinin kullanılması ve multidisipliner bakış açısıyla yorumlanması daha kapsamlı bir görüş sağlayabilirdi. İkincisi, çalışmamız örneklem sayısının büyüklüğüne rağmen sadece Marmara bölgesinde okuyan öğrencileri kapsamaktaydı. Farklı bölgelerde olan üniversitelerin de katıldığı çok merkezli çalışma planı sonuçlarımızın genelleştirilebilir olmasını mümkün kılabilirdi. Üçüncüsü, çalışmayı yaptığımız üniversitenin bulunduğu şehrin sosyal imkanları ve iş olanakları yüksekti. Daha periferde bulunan üniversitelerimizde de aynı çalışmanın tekrarlanması ve sonuçların karşılaştırılması üniversite öğrencileri hakkında daha net bilgiler edinmemizi ve çıkarımlarda bulunmamızı sağlayacaktır.

Sonuçlarımız üniversite öğrencilerinde kas iskelet sistemi ağrılarının en sık omurgada (bel, boyun, sırt) ve orta şiddette olduğunu göstermektedir. Öğrencilerin ağrı nedeniyle bazı günlük aktiviteleri yerine getiremedikleri ve rapor kullandıkları bulunmuştur. Sonuçlarımız hem aleksitimi ve depresif belirti arasında hem de bel ve boyun bölgesindeki ağrı ile depresif belirti arasında ilişki gözlendiğini göstermektedir. Kas iskelet ağrısı ile yaşam kalitesi arasında ilişki bulunmakta olup ağrı şiddeti arttıkça yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Gelecekteki çalışmalarda yaşamın aktif döneminde olan bireylerde ağrı ve depresif belirti arasındaki ilişkinin semptom başlangıç süresi ve neden sonuç ilişkisi yönüyle araştırılması gereklidir.

Kaynaklar

- Hamaideh SH. Alexithymia among Jordanian university students: Its prevalence and correlates with depression, anxiety, stress, and demographics. *Perspect Psychiatr Care* 2017;1-7.
- Aydın S, Bahadır H, Günay T. Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Fakültesi ikinci sınıfa devam eden öğrencilerde kas iskelet sistemi ağrılarının varlığı ve ilişkili etmenler. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2018;2(2):89-97.
- Tütüncü R, Günay H. Kronik ağrı, psikolojik etmenler ve depresyon. *Dicle Tıp Dergisi* 2011;38(2).
- Tesio V, Di Tella M, Ghiggia A, Romeo A, Colonna F, Fusaro E, et al. Alexithymia and depression affect quality of life in patients with chronic pain: a study on 205 patients with fibromyalgia. *Frontiers in Psychology* 2018;9:442.
- Hindistan S. Aleksitimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012;1(4).
- Motan İ, Gençöz T. Aleksitimi boyutlarının depresyon ve anksiyete belirtileri ile ilişkileri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007;18(4):333-343.
- Blanchard BE, Arena JG, Pallmeyer JP. Psychosometrik properties of a scale to measure alexithymia. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1981;35(1):64-71.
- Gil FD, Weigl M, Wessels T, Irnich D, Baumüller E, Winkelmann A. Parental bonding and alexithymia in adults with fibromyalgia. *Psychosomatics* 2008;49(2):115-122.
- Fernandez A, Sriram T.G, Rajkumar S, Chandrasekar AN. Alexithymic characteristics in rheumatoid arthritis: a controlled study. *Psychotherapy And Psychosomatics* 1989;51(1):45-50.
- Vadacca M, Bruni R, Ciacciapaglia F, Serino F, Arcarese L, Buzzulini F. et al. Alexithymia and immunoendocrine parameters in patients affected by systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatismo* 2008;60(1):50-56.
- Kooiman CG, Bolk JH, Brand R, Trjburg RW, Rooijmans HG. Is alexithymia a risk factor for unexplained physical symptoms in general medical outpatients? *Psychosomatic Medicine* 2000;62(6):768-778.
- Yıldırım A, Aşlar RH, Camcıoğlu TH, Sevinç E. Depresif, anksiyete, somatoform ve psikotik bozukluklarda aleksitimi: karşılaştırmalı bir çalışma. *Journal of Psychiatric Nursing* 2016;7(2):75-81.
- Torun F, Torun SD, Yıldırım EA. Silah ruhsatı almak için başvuranlarda depresyon, öfke, aleksitimi ve kişilik özellikleri. *Evaluation* 2011;68:73.
- Kesebir S. Depresyon ve somatizasyon. *Klinik Psikiyatri* 2004;1:14-19.
- Pehlivan S, Ovayolu Ö, Ovayolu N, Pehlivan Y, Onat AM. Romatolojik sorunu olan hastalarda yaşam kalitesi ve bazı semptomlarla ilişkisi. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2010;16(1):10-14.
- Hanvold TN, Veiersted KB, Wersted MA. Prospective study of neck, shoulder, and upper back pain among technical school students entering working life. *Journal of Adolescent Health* 2010;46(5):488-494.
- Panahi R, Mohammadi B, Kazemi SS, Geshti SN, Reza M. Low back pain, disability and quality of life among university students. *International Journal of Musculoskeletal Pain Prevention* 2016;1(4):173-177.
- Faramarzi M, Khafri S. Role of alexithymia, anxiety, and depression in predicting self-efficacy in academic students. *The Scientific World Journal* 2017;2017.
- Isık Ö, Gumus H, Okudan B, Yılmaz M. Üniversite öğrencilerinin yaşam kalite düzeylerinin depresyon düzeyleri üzerine etkisinin incelenmesi. *International Journal Of Science Culture And Sport* 2014;2(1):836-843.
- Gürkan A, Beycan Ekitli G. Alexithymia in the art of nursing. *Turkiye Klinikleri Journal of Psychiatric Nursing-Special Topics* 2015;1:80-6.
- Dawson AP, Steele EJ, Hodges PW, Stewart S. Development and test-retest reliability of an extended version of the Nordic Musculoskeletal Questionnaire (NMQ-E): a screening instrument for musculoskeletal pain. *J Pain* 2009;5(10):517-26.
- Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale-I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 1994;38:23-32.
- Sayar K, Güleç H, Ak İ. Yirmi soruluk Toronto Aleksitimi Ölçeği'nin geçerlik ve güvenilirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001;19(3).
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF. *Cognitive therapy of depression*, New York: Guilford, 1979, Aust NZ J Psychiatry 2002 Apr;36(2):272-5.
- Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliği güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7:3-13.
- Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G. Kısa Form-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-6.
- Leboeuf-Yde C, Wedderkopp N, Andersen LB. Back pain reporting in children and adolescents. The impact of parents' educational level. *J Manipulative Physiol Ther* 2002;25:216-220.
- Deyo RA, Mirza SK, Martin BI. Back pain prevalence and visit rates. *Spine* 2002;31:2724-2727.
- Nordberg Hanvold T, Veiersted KB, Wersted M. Prospective study of neck, shoulder, and upper back pain among technical school students, entering working life. *J Adolesc Health* 2010;46:488-494.
- Penkala S, El-Debal H, Coxon K. Work-related musculoskeletal problems related to laboratory training in university medical science students: a cross sectional survey. *BMC Public Health* 2018;18(1):1208.
- Uz Tunçay S, Yeldan İ. Kas iskelet sistemi rahatsızlıklarıyla fiziksel inaktivite ilişkili midir? *Ağrı* 2013;25(4):147-155.
- Haroon H, Mehmood S, İmtiaz F, Ali SA, Sarfraz M. Musculoskeletal pain and its associated risk factors among medical students of a public sector University in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2018;68(4):682-688.
- Ünal G. Bir grup üniversiteli gençte çekingenlik, aleksitimi ve benlik saygısının değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri* 2004;7:215-222.
- Kuyumcu B. Investigation of psychological well-being emotional awareness and expression of emotion of turkish and english university students with respect to country and gender. *Erzincan University Journal of Education* 2012;14(2):1-24.
- Özdel L, Bostancı M, Özdel O, Oğuzhanoglu NK. Üniversite öğrencilerinde depresif belirtiler ve sosyodemografik özelliklerle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002;3:155-161.
- Kaya M, Genç M, Kaya B, Pehlivan E. Tıp fakültesi ve sağlık yüksekokulu öğrencilerinde depresif belirti yaygınlığı, stresle başa çıkma tarzları ve etkileyen faktörler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007;18(2):137-146.
- Temel E, Bahar A, Çuhadar D. Öğrenci hemşirelerin stresle baş etme tarzları ve depresyon düzeylerinin belirlenmesi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007;2(5):108-118.
- Isık O, Gumus H, Okudan B, Yılmaz M. Üniversite öğrencilerinin yaşam kalite düzeylerinin depresyon düzeyleri üzerine etkisinin incelenmesi. *İsçsjournal* 2014;SI(1):836-843.
- Honkalampi K, Hintikka J, Tanskanen A, Lehtonen J, Viinamäki H. Depression is strongly associated with alexithymia in the general population. *Journal of psychosomatic research* 2000;48(1):99-104.
- Sayın A, Derinöz O, Bodur Ş, Şenol S, Şener Ş. Psychiatric symptoms and alexithymia in children and adolescents with non-organic pain: a controlled study. *Gazi Medical Journal* 2007;18(4):170-176.

The Relationship Between Serum Urotensin II Level and Contrast-Induced Nephropathy and One-Year Clinical Follow-Up Findings in Patients with Coronary Slow Phenomenon Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

Perkütan Koroner Girişim Yapılan Koroner Yavaş Akım Olgularında, Serum Ürotensin II Düzeyi ve Kontrast Kaynaklı Nefropati Gelişimi ile Bir Yıllık Klinik Takip Bulguları Arasındaki İlişki

Mustafa Ahmet Huyut

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Gaziosmanpaşa/İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mustafa Ahmet Huyut

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Çukurçesme Cd. No:51, -2.kat Koroner Anjiyografi, 34245 Gaziosmanpaşa/İstanbul

T: +90 541 201 43 42 E-mail: ahuyut@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 25.07.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 09.08.2019

Orcid :

Mustafa Ahmet Huyut: <https://orcid.org/0000-0001-8740-1429>

Abstract

Objective	Coronary slow-reflow phenomenon (CSFP) and Contrast-Induced Nephropathy (CIN) are associated with an increased risk of major cardiovascular adverse events. This study aimed to evaluate the relationship between serum Urotensin II molecule (U-II) levels and CIN in patients with CSFP undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). (Sakarya Med J 2019, 9(3):442-454).
Materials and Methods	We enrolled 227 patients (161 male and 66 female; mean age: 61,44 ± 12,44 years) with angiographically diagnosed CSFP. The patients were divided into two groups according to CIN development (Non-CIN (n=206) and CIN group (n=21)).
Results	CIN was observed in 9,25%(n=21) of the CSFP patients. Serum U-II level was significantly higher in CIN group than in non-CIN group (6,79±2,20 vs. 3,00±1,29, p<0,001). One year clinical follow-up findings including all-cause mortality (7(33,30%) vs. 24(11,70%), p=0,013), cardiovascular death (7(33,30%) vs. 18(8,70%), p=0,003) and Major Adverse cardiovascular events (MACE) (10(47,60%) vs. 46(22,40%), p=0,011) were significantly higher in CIN group. We also performed forward conditional logistic regression analysis and found that U-II (Odds ratio (OR)=3,983; 95% confidence interval (CI): 2,25 to 7,052; p <0,001) and Mehran score (OR=1,228, 95% CI: 1,083-1,393, p=0,001) were independently predicted CIN development, in patients with CSFP.
Conclusion	Baseline serum U-II concentrations and higher Mehran scores are independently associated with CIN in CSFP patients. One-year clinical follow-up findings including all-cause mortality, cardiovascular death and MACE were significantly higher in CIN group, but stroke and myocardial infarction rates were similar in both groups.
Keywords	Urotensin II; kidney failure; contrast media; percutaneous coronary intervention

Öz

Amaç	Koroner yavaş akım fenomeni (CSFP) ve kontrast kaynaklı nefropati (CIN), artmış major advers kardiyovasküler olay ile ilişkilidir. Bu çalışmada, CSFP'li perkütan koroner girişim (PCI) yapılan hastalarda, serum ürotensin II (U-II) düzeyi ile CIN arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. (Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(3):442-454)
Gereç ve Yöntemler	Anjiyografik olarak CSFP tanısı almış 227 hasta (161 erkek, 66 kadın; ortalama yaş 61,44±12,44) çalışmaya alındı. Hastalar CIN gelişmesine (CIN olmayan (n = 206) ve CIN grubu (n = 21)) göre iki gruba ayrıldı.
Bulgular	CSFP hastalarının %9,25'inde (n=21) CIN gözlemlendi. Serum U-II düzeyi, CIN grubunda CIN olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı (6,79±2,20 vs. 3,00±1,29, p<0,001). Tüm nedenlere bağlı mortalite (7(%33,30) vs. 24(%11,70), p=0,013), kardiyovasküler ölüm (7(%33,30) vs. 18(%8,70), p=0,003) ve major advers kardiyovasküler olay (MACE) (10(%47,60) vs. 46(%22,40), p=0,011) CIN grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca çalışmamızda ileri koşullu lojistik regresyon analizi yapıldı ve CSFP'li hastalarda CIN gelişiminin bağımsız öngördürücülerinin, yüksek serum U-II konsantrasyonları (Odds oranı(OR)=3,983; %95 güven aralığı(CI):2,25-7,052; p<0,001) ve yüksek Mehran skoru (OR=1,228, %95 CI: 1,083-1,393, p=0,001) olduğu saptandı.
Sonuç	Yaptığımız çalışmada, yüksek serum U-II konsantrasyonları ve yüksek Mehran skorları CSFP'li hastalarda CIN gelişiminin bağımsız öngördürücülerini olarak bulunmuştur. Bir yıllık klinik takipte, tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm ve MACE bulguları CIN grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmış olup, inme ve miyokard infarktüsü oranları her iki grupta da benzer bulunmuştur.
Anahtar Kelimeler	Ürotensin II; böbrek yetmezliği; kontrast madde; perkütan koroner girişim.

INTRODUCTION

The TIMI II coronary flow and delayed coronary opacification in the absence of obstructive coronary artery disease is defined as a coronary slow-flow phenomenon (CSFP).¹ Also, TIMI 0-I flows without the presence of dissection, mechanical obstruction, significant residual stenosis, spasm or thrombus of the coronary vessel are defined as angiographic no-reflow.² CSFP is not a frequent finding with an incidence of approximately 1% in patients undergoing coronary angiography.^{1,3} The pathophysiologies of slow-flow and no-reflow phenomena are complex and multifactorial, such as, inflammation, atherothrombotic microembolization, activation of neutrophils and platelets, which cause releasing of oxygen-free radicals, proteolytic enzymes, and proinflammatory mediators that can cause tissue and endothelial damage.⁴ Also, coronary spasm and reperfusion injury, myocardial dysfunction, valvular heart disease and certain connective tissue disorders involving coronary microvasculature, as well as genetic predisposition may play a part in the pathophysiology of slow-flow and no-reflow phenomena.^{5,6} CSFP also results from inadvertent air-embolism during angioplasty or may be due to an overlooked ostial lesion. CSFP is associated with poor short-and long-term clinical outcomes.^{7,8} Contrast-induced nephropathy (CIN) is reversible acute renal failure following contrast media (CM) exposure. Contrast-induced nephropathy was defined as 0.50 mg/dL absolute increase in serum creatinine level above baseline or $\geq 25\%$ relative increase in basal serum creatinine levels within 72 hours of contrast exposure.^{9,10} The pathogenesis of CIN is complex and multifactorial and the underlying biological mechanisms have not yet been fully understood. Some studies have shown the pathogenesis of CIN to be related to the toxic effect of CM on the tubular epithelial cells due to apoptosis, disturbances in intrarenal hemodynamics, and medullary hypoxia.¹¹

CIN incidence varies from 3.30% to 14.60%.^{12,13} CIN is associated with risk of end-stage renal failure, worse clinical outcomes including prolonged hospitalization, increased

cost, revascularization, and mortality.^{14,15} Recent studies have extended these associations between CIN and cardiovascular diseases.^{16,17} Patients who were experienced chronic kidney disease and diabetes mellitus and age over 75 are found to be the most important risk factors for CIN. Additionally, dehydration, congestive heart failure, anemia, volume and type of CM administered, and concurrent administration of nephrotoxic drugs were found to be potential risk factors in recent studies.¹⁸ Urotensin II (U-II) is known as the most powerful vasoconstrictor peptide which is releasing from the endothelium.¹⁹ U-II has 10 to 50-fold greater vasoconstrictor effects on arteries and veins compared to endothelin-1.²⁰ Serum U-II levels have been found to be high in patients with congestive heart failure, diabetes, hypertension, renal failure, atherosclerosis and portal hypertension.²¹ The association between Urotensin-II protein levels and CIN in CSFP patients has not been addressed in the literature. Understanding which biologic pathways and markers are associated with cardiovascular disease (CVD) may allow to explore the mechanistic link between these pathways and to evaluate the efficacy of interventions designed to reduce the burden of CVD in these patients. The aim of this study was to evaluate the major clinical outcomes and the relationship between baseline serum U-II protein levels and CIN in patients with CSFP undergoing PCI.

MATERIALS and METHODS

For this single-center, cross-sectional study, we enrolled 247 patients between 18 and 90 years. But at the end of the study, we could not reach 20 patients follow-up data. So, we concluded this study with 227 stable angina patients (161 male and 66 female; mean age: $61,44 \pm 12,44$ years) who were diagnosed with coronary slow-flow and underwent PCI were included in this study between April 2016 and June 2018 in Bezmialem Vakif University Hospital. All patient's baseline serum Urotensin II levels and blood tests were measured. All patients referred to the cath lab. The slow-flow phenomenon was defined as a flow of TIMI II flow without the presence of dissection, mechanical ob-

struction or other possible causes. The patients were divided into two groups (non-CIN (n=206) and CIN group (n=21)). Contrast-induced nephropathy was defined as 0.5 mg/dL absolute increase in serum creatinine level above baseline or $\geq 25\%$ relative increase in basal serum creatinine level within 72 hours of CM exposure.⁹ Patients excluded if they had coronary artery bypass grafting before, acute cardiac syndrome, cardiogenic shock, severe chronic kidney disease (glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m²), stent thrombosis, acute or chronic infective disease, chronic liver disease, patients with exposure to a CM within the previous 10 days, autoimmune, or inflammatory diseases; or malignancy. All patients were given therapy of 100 mg acetylsalicylic acid and UF heparin (80mg/kg) prior to PCI. During in-hospital stay, one month, three months, six months and one year after discharge were set as time points for the evaluation of clinical endpoints.

The study was approved by the Medical Ethical Committee (Number:7/70-04/17) of the Bezmialem Vakif University medical center, and all participants gave written informed consents prior to participation. Furthermore, the study was conducted under the provisions of the Declaration of Helsinki. This study was funded by Bezmialem Vakif University, with 5.2016/17 funding number.

Biochemical Examination

Venous blood samples were taken at baseline to measure complete blood count, lipid profile, blood chemistry, high-sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP) and U-II level were obtained from all of the patients on admission. 12-lead electrocardiograms (ECGs) were obtained at baseline and body mass index (BMI) was calculated using the formula weight (kg)/ height² (m²). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) of each patient was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation. Samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 min, and the supernatant and plasma separated from the samples were frozen at 80 C until further analy-

sis. Serum creatinine levels measurement was repeated at 72 hours after contrast medium administration. Human U-II ELISA Kit (ng/mL) (Elabscience Biotechnology Inc, Catalog no: E-EL-H2047, Wuhan, China) was measured in serum samples. This ELISA kit uses the Sandwich-ELISA principle in accordance with the manufacturer's guidelines. Routine blood chemistry and lipid parameters were measured with standard auto-analyzer. Blood counts were measured with a Sysmex K-1000 (Block Scientific, Bohemia, NY, USA) auto-analyzer.

Cardiovascular Risk Factors

After detailed examinations, medical history of each patient's was collected by the same investigator. Risk factors for coronary artery disease (CAD), cardiovascular risk factors, including age, gender, hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia (HPL), and smoking status, were noted. Patients who were previously using an antihypertensive therapy or whose blood pressures, measured at least twice, $\geq 140/90$ mmHg were considered hypertensive.²² Patients who were previously taking an oral antidiabetic and/or using insulin therapy or whose fasting blood glucose, measured at least twice, ≥ 125 mg/dL were considered diabetic.²³ The presence of HPL was considered when a measure of total cholesterol > 200 mg/dL or low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) > 100 mg/dL was obtained or when the patient was previously using a lipid-lowering medication in accordance with the "Adult Treatment Panel III" guideline.²⁴ Patients who were still using tobacco products on admission to emergency service and those who had ex-smoker within the past month were considered smokers.

Transthoracic Echocardiography

Each patient underwent a transthoracic echocardiographic examination before discharge, by the same operator with a 3.5-MHz transducer (Vivid 7 GE Medical System, Horten, Norway). Examinations and measurements were performed with the patient lying in the supine position or in the left decubitus position in accordance with the rec-

ommendations of the American Echocardiography Unit. Simpson's method was used to calculate left ventricular ejection fraction (LVEF).²⁵

Coronary Angiography

Coronary angiography and PCI were performed according to standard clinical practice with nonionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol, Visipaque 320 mg/100 mL; GE Healthcare, Cork, Ireland). Coronary angiography procedures were performed using Siemens (Axiom Sensis XP, Berlin, Germany) device via the femoral approach. Informed consents were obtained from all patients before the procedure. Total contrast medium volume was recorded in all patients.

The slow-flow was defined as TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) flow grades II, without the presence of dissection, mechanical obstruction, significant stenosis, or other plausible causes.¹ After the procedure, all the patients were taken intravenous hydration with isotonic saline (0.9% sodium chloride at a rate of 1 or 0.5 mL/kg/h in cases of overt heart failure) for at least 12 hours.

Statistical Analysis: Data analyses were performed using SPSS version 22.0 statistical software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation. Categorical variables were expressed as number (percentage). Normal distribution of continuous variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. The Chi-square test was used to compare categorical variables. The independent samples t-test or the Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables depending on whether statistical assumptions were fulfilled or not. The correlation between variables was performed using Spearman's rank-order correlation analysis. Univariate logistic regression analysis was performed, and the variables that were found to be statistically significant ($p < 0,100$) were analyzed with multivariate logistic regression analysis. to determine the independent predictors of the CIN. Odds ratio and 95% confidence interval

of each independent variable were calculated. A two-tailed p-value of $< 0,05$ was considered significant.

RESULTS

This study included a total of 227 patients who were diagnosed with CSFP and underwent PCI. CIN was observed in 9,25% of the patients. Demographic findings described in Table 1. Regarding cardiovascular risk factors, diabetes mellitus type2 (DM) was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (14(66,70%) vs 59(28,60%), $p < 0,001$) and hyperlipidemia (HL) was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (14(66,70%) vs 84(40,80%), $p = 0,023$). Medications between groups were compared in Table 1. Oral antihyperglycemic drugs (OAD) usage was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (13(61,90%) vs 58(28,20%), $p = .001$) and diuretic usage was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (11(52,40%) vs 63(30,60%), $p = 0,042$) but other medications of study groups were similar. Echocardiographic findings between groups were compared in Table 1. Left ventricular ejection fraction (LVEF) (%) was significantly lower in the CIN group than in non-CIN group ($44,38 \pm 6,91$ vs $52,93 \pm 6,84$, $p < 0,001$), Mitral regurgitation (MR) was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (15(71,40%) vs 62(30,10%), $p < 0,001$) and Pulmonary Arterial Pressure (PAP) was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group ($34,47 \pm 10,33$ vs $25,89 \pm 10,38$, $p < 0,001$). Age, gender, body mass index (BMI), hypertension (HT), smoker, family history, pulmonary arterial pressure (PAP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of study groups were similar (Table 1).

Baseline laboratory characteristics of the patients were described in Table 2. Urotensin-II was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group ($6,79 \pm 2,2$ vs $3,00 \pm 1,29$, $p < 0,001$), glucose was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group ($176,04 \pm 85,40$ vs $125,82 \pm 53,18$, $p < 0,001$), uric acid was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group ($7,43 \pm 1,84$ vs

Table 1: Baseline characteristics, medications and echocardiographic findings of the patients.

Variable, n (%)	CIN Group n=21 (9,25)	Non-CIN group n=206 (90,75)	p-value
Demographic findings			
Age, y.	65,24±12,51	61,06±12,40	0,134
Male gender, n (%)	17 (80,95)	144 (69,90)	0,288
BMI (kg/m ²)	29,44±4,39	29,31±4,55	0,239
HT, n (%)	16(76,20)	118(57,30)	0,093
DM, n (%)	14(66,70)	59(28,60)	<0,001
HL, n (%)	14(66,70)	84(40,80)	0,023
Smoker, n (%)	14(66,70)	122(59,20)	0,507
Family History, n (%)	5(23,80)	71(34,50)	0,324
PAD, n (%)	1(4,80)	14(6,80)	1,000
COPD, n (%)	2(9,50)	31(15,00)	0,747
Medications			
Ace inh, n (%)	9(42,90)	104(50,50)	0,662
ARB, n (%)	9(42,90)	69(33,50)	0,536
B blocker, n (%)	21(100,00)	196(95,10)	0,605
CCB, n (%)	8(38,10)	48(23,30)	0,218
Statin, n (%)	20(95,20)	179(86,90)	0,484
Nitrat, n (%)	3(14,30)	72(35,00)	0,055
OAD, n (%)	13(61,90)	58(28,20)	0,001
Plavix, n (%)	16 (76,20)	159 (77,20)	1,000
Aspirin, n (%)	21(100,00)	196(95,10)	0,605
Diuretic, n (%)	11(52,40)	63(30,60)	0,042
Echocardiographic Findings			
LVEF, (%)	44,38±6,91	52,93±6,84	< 0,001
MS, n (%)	1(4,80)	5(2,40)	0,445
AS, n (%)	4(19,00)	20(9,70)	0,252
AR, n (%)	7(33,30)	33(16,00)	0,067
MR, n (%)	15(71,40)	62(30,10)	< 0,001
TR, n (%)	17(81,00)	131(63,60)	0,112
PAP (mmHg)	34,47±10,33	25,89±10,38	< 0,001
<p>Values are mean±SD or numbers and percentages. Y: year, BMI: Body Mass Index, HT: hypertension, DM: diabetes mellitus type 2, HL: hyperlipidemia, PAD: peripheral arterial disease, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, ACE inh: angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB: angiotensin receptor blockers, B blocker: beta-blocker, CCB: calcium channel blockers, OAD: oral antihyperglycemic drugs, LVEF: left ventricular ejection fraction, MS: Mitral Stenosis, AS: Aortic Stenosis, AR: Aortic Regurgitation, MR: Mitral Regurgitation, TR: Tricuspid Regurgitation, PAP: Pulmonary Arterial Pressure, mmHg: millimeter of mercury.</p>			

5,56±1,56, p<0,001), urea mg/dl was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (49,28±31,49 vs 36,15±14, p=0,043), creatinine was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (1,28±0,57 vs 0,93±0,37, p=0,002), estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly lower in the CIN group than in

non-CIN group (65,27±30,10 vs 83,70±20,11, p=0,005), Mehran score was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (13,38±9,26 vs 4,62±3,79, p<0,001), Lymphocyte was significantly lower in the CIN group than in non-CIN group (1,81±0,89 vs 2,32±1,30, p=0,039), Platelet /Lymphocyte ratio (PLR) was signifi-

cantly higher in the CIN group than in non-CIN group ($172,57 \pm 117,72$ vs $133,32 \pm 112,02$, $p=0,028$), hemoglobin (HB) was significantly lower in the CIN group than in non-CIN group ($12,57 \pm 2,11$ vs $13,53 \pm 1,73$, $p=0,034$), hematocrit (HTC) was significantly lower in the CIN group than in non-CIN group ($37,69 \pm 5,79$ vs $40,26 \pm 5,34$, $p=0,022$), length of in-hospital stay was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group ($4,29 \pm 1,97$ vs $2,76 \pm 0,80$, $p<0,001$), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group ($1,52 \pm 2,13$ vs $0,56 \pm 1,34$, $p<0,001$), the New York Heart Association Functional Classification (NYHA) was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group ($2,42 \pm 0,50$ vs $2,01 \pm 0,48$, $p<0,001$), European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group ($4,42 \pm 4,27$ vs $2,03 \pm 2,26$, $p<0,001$). Monocyte, eosinophil, neutrophil, Neutrophil /Lymphocyte ratio (NLR), Monocyte /HDL ratio (MHR), White blood cell (WBC), platelet, Mean Platelet Volume (MPV), triglyceride, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol, aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT), sodium, potassium, heart rate and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels of study groups were similar (Table 2).

Clinical follow-up findings including all-cause mortality, cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, MACE was described in Table 3. For all-cause mortality was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (7(33,30%) vs. 24(11,70%), $p=0,013$), cardiovascular death was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (7(33,30%) vs. 18(8,70%), $p=0,003$), MACE was significantly higher in the CIN group than in non-CIN group (10(47,60%) vs. 46(22,40%), $p=0,011$) but stroke and myocardial infarction were similar between groups. Kaplan-Meier curve for MACE is described in Figure 1.

Uric acid, urea, creatinine, eGFR, eosinophil, hs-CRP,

LVEF, NYHA and EuroSCORE II were significantly associated with U-II level ($p<0,05$) (Table 4). Also, age, glucose, uric acid, urea, creatinine, eGFR, lymphocyte, PLR, NLR, Hb, Htc, in-hospital stay, hs-CRP, heart rate, LVEF, PAP, NYHA, EuroSCORE II were significantly associated with Mehran score ($p<0,05$) (Table 5).

Forward conditional logistic regression analysis demonstrated that U-II (OR=3,983, 95% CI: 2,25-7,052, $p<0,001$) and Mehran score (OR=1,228, 95% CI: 1,083-1,393, $p=0,001$) were the independent predictors of CIN in CSFP (Table 6).

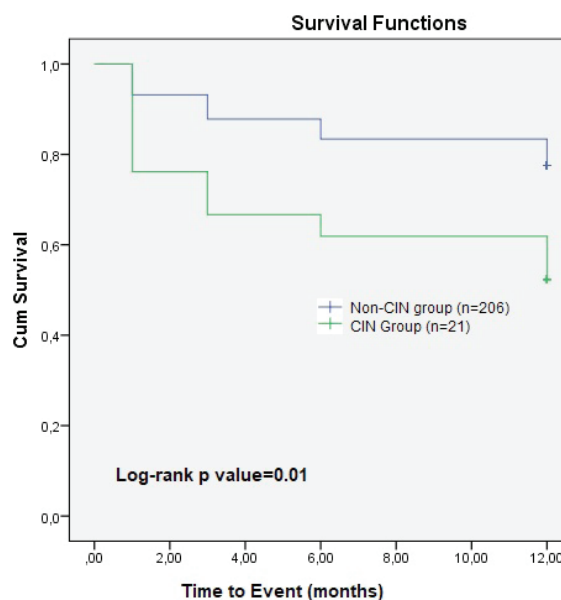


Figure 1: Kaplan-Meier curve for MACE

Table 2: Baseline laboratory characteristics of the patients.

Variable, n (%)	CIN Group n=21 (9,25)	Non-CIN group n=206 (90,75)	p-value
U-II ng/mL	6,79±2,20	3,00±1,29	<0,001
Glucose mg/dl	176,04±85,40	125,82±53,18	<0,001
Uric acid mg/dl	7,43±1,84	5,56±1,56	<0,001
Urea mg/dl	49,28±31,49	36,15±14,00	0,043
Creatinine mg/dl	1,28±0,57	0,93±0,37	0,002
eGFR (mL/min per 1.73 m2)	65,27±30,10	83,70±20,11	0,005
Mehran Score	13,38±9,26	4,62±3,79	<0,001
Monocyte 10 ³ /uL	0,85±0,46	0,73±0,27	0,329
Eosinophil 10 ³ /uL	0,22±0,15	0,19±0,17	0,292
Neutrophil 10 ³ /uL	6,56±4,85	6,09±2,97	0,379
Lymphocyte 10 ³ /uL	1,81±0,89	2,32±1,30	0,039
PLR	172,57±117,72	133,32±112,02	0,028
NLR	5,58±7,57	3,82±7,86	0,471
MHR	25,49±28,94	18,16±6,92	0,355
WBC 10 ³ /uL	9,14±5,34	9,27±3,18	0,200
HB g/dl	12,57±2,11	13,53±1,73	0,034
HTC %	37,69±5,79	40,26±5,34	0,022
Platelet 10 ³ /uL	248,71±81,69	239,63±76,48	0,570
MPV fL	8,12±1,37	8,37±1,55	0,530
In-hospital stay, day	4,29±1,97	2,76±0,80	<0,001
Triglyceride (mg/dL)	143,38±53,94	154,64±59,24	0,478
HDL (mg/dL)	40,04±10,63	41,07±6,84	0,450
LDL (mg/dL)	114,42±50,48	124,05±35,98	0,264
T.Cholesterol (mg/dL)	186,95±57,72	201,36±40,79	0,403
hs-CRP (mg/dL)	1,52±2,13	0,56±1,34	<0,001
AST U/L	100,66±209,87	39,03±58,24	0,985
ALT U/L	59,90±91,98	27,20±21,85	0,370
Sodium mmol/L	138,23±3,57	138,38±7,25	0,355
Potassium mmol/L	4,20±0,48	4,20±0,40	0,450
Heart Rate (bpm)	83,47±16,03	78,80±13,79	0,200
TSH uIU/mL	1,45±0,78	1,51±3,26	0,284
NYHA class	2,42±0,50	2,01±0,48	<0,001
EuroSCORE II, (%)	4,42±4,27	2,03±2,26	<0,001

Values are mean±SD or numbers and percentages. The p-value for categorical data from Chi-square. The p-value for independent samples t-test or the Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables. A two-tailed p-value of <.05 was considered significant and written in bold characters. U-II: Urotensin-II, eGFR: estimated glomerular filtration rate, PLR: Platelet /Lymphocyte ratio, NLR: Neutrophil /Lymphocyte ratio, MHR: Monocyte /HDL ratio, WBC: White blood cell, HB:hemoglobin, HTC: hematocrit, MPV:Mean Platelet Volume, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase, bpm: beat per minute, TSH: thyroid-stimulating hormone, ALT: Alanine transaminase, AST: Aspartate Aminotransferase, NYHA: the New York Heart Association Functional Classification, EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II.

Table 3: Clinical follow up findings including all-cause mortality, cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, MACE.

Variable, n (%)	CIN Group n=21 (9,25)	Non-CIN group n=206 (90,75)	p-value
All-Cause Mortality, n (%)	7(33,30)	24(11,70)	0,013
Cardiovascular Death, n (%)	7(33,30)	18(8,70)	0,003
Stroke, n (%)	1(4,80)	8(3,90)	0,589
Myocardial infarction, n (%)	4(19,00)	22(10,70)	0,275
MACE, n (%)	10(47,60)	46(22,40)	0,011

Values are numbers and percentages. MACE: Major Adverse cardiovascular events. A two-tailed p-value of <.05 was considered significant and written in bold characters.

Table 4: Baseline characteristics significantly associated with U-II.

Variable	p*	p-value
Uric acid	0,146	0,028
Urea	0,208	0,002
Creatinine	0,279	<0,001
eGFR	-0,215	0,001
Eosinophil	0,174	0,009
hs-CRP	0,180	0,007
LVEF	-0,185	0,005
NYHA	0,162	0,014
EuroSCORE II	0,169	0,011

*Spearman's rank correlation coefficient. eGFR: estimated glomerular filtration rate, LVEF: left ventricular ejection fraction, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, NYHA: the New York Heart Association Functional Classification, EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II.

Table 5: Baseline characteristics significantly associated with Mehran score

Variable	p*	p-value
Age	0,582	<0,001
Glucose	0,357	<0,001
Uric acid	0,494	<0,001
Urea	0,529	<0,001
Creatinine	0,349	<0,001
eGFR	-0,596	<0,001
Lymphocyte	-0,217	0,001
PLR	0,186	0,005
NLR	0,117	0,010
HB	-0,602	<0,001
HTC	-0,586	<0,001
InHospital Stay	0,420	<0,001
hs-CRP	0,288	<0,001
Heart Rate	0,220	0,001
LVEF	-0,586	<0,001
PAP	0,431	<0,001
NYHA	0,454	<0,001
EuroSCORE II	0,771	<0,001

*Spearman's rank correlation coefficient. eGFR: estimated glomerular filtration rate, PLR: Platelet /Lymphocyte ratio, NLR: Neutrophil /Lymphocyte ratio, HB:hemoglobin, HTC: hematocrit, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, LVEF: left ventricular ejection fraction, PAP: Pulmonary Arterial Pressure, NYHA: the New York Heart Association Functional Classification, EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II.

Table 6: Independent predictors of CIN phenomenon in CSFP.

Variable	OR	95% CI	p-value
U-II	3,983	2,25-7,052	<0,001
Mehran score	1,228	1,083-1,393	0,001
U-II: Urotensin II, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval			

DISCUSSION

The main finding of this study was that in patients with CSFP, CIN was significantly associated with poor outcomes. Clinical follow-up findings including all-cause mortality, cardiovascular death and MACE were significantly higher in CIN group, but stroke and myocardial infarction rates were similar in both groups in one-year follow-up. Also, in this study, we revealed significantly higher U-II levels and higher Mehran scores in CIN patients compared to non-CIN patients with CSFP. In our study, we made forward conditional logistic regression analysis and we found that CIN was independently associated with baseline serum U-II concentrations and higher Mehran scores in CSFP patients. To the best of our knowledge, this is the first report in the literature demonstrating one-year clinical follow-up findings and the association between U-II concentration and CIN in patients with CSFP.

Although, the exact mechanism of CSFP is not consistently determined in the literature, there are several suggested mechanisms of CSFP. Tambe et al. suggested that small vessel dysfunction contributes to CSFP.²⁶ Intravascular ultrasound examinations identified epicardial CAD as a pathophysiological factor for CSFP, in addition to microvascular disease.²⁷ Yıldız et al. reported that reduced serum paraoxonase activity may be a biochemical marker of CSFP.²⁸ Enli et al. reported that increased serum malondialdehyde and erythrocyte superoxide dismutase, and decreased erythrocyte-reduced glutathione levels were found in patients with CSFP.²⁹ Kopetz et al. could not demonstrate any differences in endothelial function, asymmetric dimethylarginine levels, inflammatory proteins (myeloperoxidase and high-sensitivity CRP) and oxidative stress biomarkers (malondialdehyde and homocysteine) in pa-

tients with CSFP compared to healthy controls.³⁰ Therefore, the pathogenesis and mechanisms of CSFP remain controversial.

Zengin H. et al. found that serum U-II levels were significantly higher in the CSFP group, suggesting that U-II may be one of the underlying factors in the pathogenesis of CSFP.³¹ U-II has been shown to be a very potent vasoactive peptide in mammalian vessels. U-II induces vasoconstriction and vascular smooth muscle cell proliferation.³² The U-II receptor and U-II interaction stimulate the release of calcium (Ca²⁺) concentrations in vascular smooth muscle cells and this lead to cellular proliferation and activation of Ca²⁺-dependent kinases via calmodulin binding.³³ Recent studies have shown that U-II affects vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in adventitial fibroblasts. By this way, VEGF plays an act in adventitial fibroblast proliferation and increased collagen synthesis. Besides, U-II may have an additional negative influence on vascular remodeling.³⁴ Regarding this knowledge, U-II continues to be released as a result of damage and also itself causing damage and the kidneys are vulnerable to direct damage. In our study, we found that CIN was independently associated with baseline serum U-II concentrations and higher Mehran scores in CSFP patients consistent with the literature.

Several studies have investigated the predictors of CIN. CIN generally develops within 72 h after CM exposure and the incidence of CIN varies from 3,30% to 14,60.^{12,13} CIN is a multifactorial disease and baseline renal insufficiency, heart failure, DM, and myocardial infarction have been proposed to explain the development of CIN.³⁵ In our study, CIN was observed in 9,25%(n=21) of the CSFP patients. Our study results showed that DM, HL, OAD medications and diuretic usage were predicting CIN development. Physicians should avoid using diuretics especially in DM patients and high-risk patients except for pulmonary edema.

Marenzi et al. found that lower LVEF is associated with CIN.³⁶ Cowburn et al. found that patients developing contrast nephropathy also had higher systolic pulmonary artery pressures (PAP) as assessed non-invasively when compared with patients with maintained renal function.³⁷ Also, they found that patients developing CIN, had a markedly extended hospitalization stay when compared with patients whose renal function did not deteriorate. In this study, we have seen that lower LVEF and higher PAP were found in CIN development group. In addition, we found higher MR rates in CIN development group and we thought that it appears due to left ventricular enlargement due to ischemia. The in-hospital stay was also extended in CIN group like Cowburn et al. study. The extended hospital stays associated with contrast nephropathy has important clinical and health care implications due to the increased total cost. Physicians need to be aware of this potential risk.

Many studies have demonstrated that HB, HTC, hyperglycemia, and hs-CRP were independent risk factors for CIN.³⁸⁻⁴⁰ Moreover, in the Mehran score, diabetes mellitus, congestive heart failure, CM volume, age >75 years, and IABP usage are recognized as risk factors for mortality.⁴¹ The kidneys are vulnerable to ischemic injury and direct damage. CM could increase the oxygen affinity of hemoglobin and impaired oxygen delivery to the peripheral tissues. Hyperglycemia may lead to increased production of oxygen free radicals. Reactive oxygen species and activation of the sympathetic nervous system play an important role in the development of CIN.³⁸ In this study, we have seen that higher Mehran score, serum U-II, glucose, uric acid, urea, creatinine levels and lower eGFR levels were found in CIN development group. In addition, U-II and Mehran scores were shown to be the independent predictors of CIN development.

Sun et al. discovered that a higher PLR was an independent risk factor for the development of CIN in patients.⁴² And Kocas et al. found that patients in the CIN group had

significantly higher PLR and the PLR was an independent predictor of CIN in study patients.⁴³ In this study, we found significant-high lymphocyte levels and PLR in CIN group consistent with the literature.

Ulus et al. suggested that age, diabetes mellitus, contrast volume, eGFR, and MHR were independent predictors for CIN and MHR may be used as a simple marker of CIN.⁴⁴ Besides, Kaya et al. suggested that age, DM, low baseline glomerular filtration rate, reduced postprocedural ST resolution, high amount of contrast media, high NLR, and low left ventricular ejection fraction were independent predictors of CIN. The NLR may be used as a simple indicator of CIN.⁴⁵ In addition, Balta et al. suggested that NLR may predict all-cause mortality.⁴⁶ However, in our study, we did not find any difference between groups comparing NLR and MHR.

Iakovou et al. found that the female gender is an independent predictor of CIN development but we did not found gender as a significant difference between groups.⁴⁷ Additionally, Iakovou et al. found higher NYHA classifications in CIN development groups. Also, Zaytseva et al. found, higher NYHA classifications were associated with CIN development.⁴⁸ Konigstein et al. found high EUROScore levels in CIN development group.⁴⁹ In our study, we found similar findings. In CIN group we found significantly higher NYHA functional classifications and higher EUROScore II levels and also, we thought that these findings are associated with poor outcomes in CIN group.

Furthermore, previously published studies have shown that CIN is significantly associated with mortality and cardiovascular adverse events.^{12,41,50-54} Pyxaras et al. demonstrated that among patients with acute myocardial infarction, CIN was associated with worse long-term outcomes.⁵⁵ Shacham et al. demonstrated that patients who were older and had worse renal function and history of heart failure were more likely to develop CIN and have higher all-cause mortality.⁵¹

In our study, patients who developed CIN had a higher all-cause mortality rate (33,30%) than those without CIN (11,70%), higher cardiovascular death (33,30%) than those without CIN (8,70%), and higher MACE (47,60%) than those without CIN (22,40%). Taken together with the published data, the results of our study indicating that there was a strong association between CIN and MACE. Thus, high-risk patients undergoing PCI should have monitored about renal functions during hospitalization and at discharge. The accepted strategies for preventing CIN were to monitor the contrast volume and reduce the usage of CM as possible as we could and hydrate the patient by saline solution 12 hours before and after catheterization at a speed of 1 mL/kg/h according to the European Society of Cardiology guidelines. Saline hydration and volume expansion could accelerate the excretion of the CM, reduce direct renal toxicity, and decrease the release of vasoconstrictors and reactive oxygen species.

We demonstrated, baseline serum U-II concentrations and higher Mehran scores are independently associated with CIN in CSFP patients. One year clinical follow-up findings including all-cause mortality, cardiovascular death and MACE were significantly higher in CIN group, but stroke and myocardial infarction rates were similar in both groups.

Limitations of the study: First; Although we performed a multivariate Cox model to adjust for confounding factors, a bias was unavoidable, because this was a single-center study. Second; The sample size was not big enough. A multicenter study involving more patients could have more significant results and data. Third; Only angiographic parameters were used in determining CSFP. These factors are limiting our study.

Declaration of Conflicting Interests: The author(s) declared no potential conflicts of interest.

Acknowledgment: The author thanks Betül Cetintulum

Huyut, PhD. Cand., for her statistical analysis contributions in preparing this manuscript.

Funding: This study was funded by Bezmialem Vakıf University, with 5.2016/17 funding number.

Kaynaklar

- Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow—prevalence and clinical correlations. *Circ J*. 2012;76(4):936-42.
- Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Feb 13;10(3):215-223. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.059.
- Chaudhry MA, Smith M, Hanna EB, Lazzara R. Diverse spectrum of presentation of coronary slow flow phenomenon: a concise review of the literature. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:383181.
- Yarlioglu M, Yalcinkaya D, Celik IE, Duran M. CHA2DS2VASc Score and Coronary No-Reflow Phenomenon. *Angiology*. 2019 May 23;3319719851698. doi: 10.1177/0003319719851698.
- Kelly RF, Sompalli V, Sattar P, Khankari K. Increased TIMI frame counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm. *Clin Cardiol* 2003;26:319-22.
- Quisi A, Alici G. The relationship between serum rheumatoid factor level and no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Clin Lab Anal*. 2018 Nov;32(9):e22598. doi: 10.1002/jcla.22598.
- Jaffe R, Dick A, Strauss BH. Prevention and treatment of microvascular obstruction-related myocardial injury and coronary no-reflow following percutaneous coronary intervention: a systematic approach. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:695-704.
- Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*. 2007;99:442-445.
- Silvain J, Collet JP, Montalescot G. Contrast-induced nephropathy: the sin of primary percutaneous coronary intervention? *Eur Heart J*. 2014;35(23):1504-1506.
- Caruso M, Balasus F, Incalcaterra E, Ruggieri A, Evola S, Fattouch K, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in simple lesions: risk factors and incidence are affected by the definition utilized. *Intern Med*. 2011;50(9):983-989.
- Sadat U. Radiographic contrast-media-induced acute kidney injury: pathophysiology and prophylactic strategies. *ISRN Radiol*. 2013;2013:496438.
- Rihal CS, Tezfor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-64.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
- Brillet G, Aubry P, Schmidt A, Catella L, Julien L, Benard S. Hospital costs of contrast-induced nephropathy. *Value Health*. 2015;18(7):A510.
- Sigterman TA, Krasznai AG, Snoeijns MG, Heijboer R, Schurink GW, Bouwman LH. Contrast induced nephropathy and long-term renal decline after percutaneous transluminal angioplasty for symptomatic peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(3):386-393.
- Mitchell AM, Kline JA, Jones AE, Tumlin JA. Major adverse events one year after acute kidney injury after contrast-enhanced computed tomography. *Ann Emerg Med*. 2015;66:267-274.e4. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.04.028.
- Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:712-720.
- Neyra JA, Shah S, Mooney R, Jacobsen G, Yee J, Novak JE. Contrast-induced acute kidney injury following coronary angiography: a cohort study of hospitalized patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1463-1471.
- Kharbanda RK, Deanfield JE. Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 485-91.
- Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 441-6.
- Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its role in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 65-75.
- Am Fam Physician. JNC 8 Guidelines for the Management of Hypertension in Adults, 2014 Oct 1;90(7):503-504.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(Suppl 1): S5-20.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
- Acquatella H, Asch FM, Barbosa MM, Barros M, Bern C, Cavalcante JL, et al. Recommendations for Multimodality Cardiac Imaging in Patients with Chagas Disease: A Report from the American Society of Echocardiography in Collaboration With the InterAmerican Association of Echocardiography (ECOSIAC) and the Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology (DIC-SBC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Jan;31(1):3-25. doi: 10.1016/j.echo.2017.10.019.
- Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries - A new angiographic finding. *Am Heart J* 84, 66-71 (1972).
- Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, Cicek D, Akkuş MN, Parmaksız T, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J* 2003;44, 907-919.
- Yıldız A, Gur M, Yılmaz R, Demirbag R, Polat M, Seleğ S, et al. Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. *Atherosclerosis* 2008; 197, 257-263.
- Enli Y, Turk M, Akbay R, Evrengul H, Tanrıverdi H, Kuru O, et al. Oxidative stress parameters in patients with slow coronary flow. *Adv Ther* 2008; 25, 37-44.
- Kopetz V, Kennedy J, Heresztyn T, Stafford I, Willoughby SR, Beltrame JF. Endothelial function, oxidative stress and inflammatory studies in chronic coronary slow flow phenomenon patients. *Cardiology* 2012; 121, 197-203.
- Zengin H, Erbay AR, Okuyucu A, Alaçam H, Yüksel S, Meriç M, et al. The relationship between coronary slow flow phenomenon and urotensin-II: A prospective and controlled study. *Anatol J Cardiol*. 2015 Jun;15(6):475-9. doi: 10.5152/akd.2014.5481.
- Balment RJ, Song W, Ashton N. Urotensin II: ancient hormone with new functions in vertebrate body fluid regulation. *Ann NY Acad Sci* 2005;1040:66-73.
- Iglewski M, Grant SR. Urotensin II-induced signaling involved in proliferation of vascular smooth muscle cells. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6, 723-734.
- Song N, Ding W, Chu S, Zhao J, Dong X, Di B, et al. Urotensin II stimulates vascular endothelial growth factor secretion from adventitial fibroblasts in synergy with angiotensin II. *Circ J* 2012; 76, 1267-1273.
- Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Can Med Assoc J* 2005;172: 1461-71.
- Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, Lauri G, Cavallero A, Assanelli E, et al. Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2010 Dec;160(6):1170-7. doi: 10.1016/j.ahj.2010.09.022.
- Cowburn PJ, Patel H, Pipes RR, Parker JD. Contrast nephropathy post cardiac resynchronization therapy: an under-recognized complication with important morbidity. *Eur J Heart Fail*. 2005 Aug;7(5):899-903.
- Shacham Y, Steinvil A, Arbel Y. Acute kidney injury among ST elevation myocardial infarction patients treated by primary percutaneous coronary intervention: a multifactorial entity. *J Nephrol*. 2016;29(2):169-74.
- Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation*. 2012;125(25):3099-107.
- Kumar S, Nair RK, Aggarwal N, Abbot AK, Muthukrishnan J, Kumar KV. Risk factors for contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(2): 318-24.
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393-99.
- Sun XP, Li J, Zhu WW, Li DB, Chen H, Li HW et al. Platelet to Lymphocyte Ratio Predicts Contrast-Induced Nephropathy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology*. 2018 Jan;69(1):71-78.
- Kocas C, Yıldız A, Abacı O, Karaca OS, Firdin N, Dalgic Y, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2015 Nov;66(10):964-8.
- Ulus T, Isgandarov K, Yılmaz AS, Uysal S, Vasi I, Dural M, et al. Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio Predicts Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2018 Nov;69(10):909-916.
- Kaya A, Kaya Y, Topcu S, Günaydin ZY, Kurt M, Tanboğa IH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2014 Jan;65(1):51-6.
- Balta S, Demirkol S, Cakar M, Arslan Z, Unlu M, Celik T. Other inflammatory markers should not be forgotten when assessing the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013 Nov-Dec;19(6):693-4.

47. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2003 Jan;15(1):18-22.
48. Zaytseva NV, Shamkhalova MS, Shestakova MV, Matskeplishvili ST, Tugeeva EF, Buziashvili UI, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with type 2 diabetes during coronary angiography: risk-factors and prognostic value. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Dec;86 Suppl 1: S63-9.
49. Konigstein M, Ben-Assa E, Abramowitz Y, Steinvil A, Leshem Rubinow E, Havakuk O, et al. Usefulness of updated valve academic research consortium-2 criteria for acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2013 Dec 1;112(11):1807-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.048.
50. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7(1):1-9.
51. Shacham Y, Gal-Oz A, Ben-Shoshan J, Keren G, Arbel Y. Prognostic Implications of acute renal impairment among ST elevation myocardial infarction patients with preserved left ventricular function. *Cardiorenal Med.* 2016;6(2):143-9.
52. Sakata Y, Tsuji K, Nochioka K, Shimokawa H. Transition of left ventricular ejection fraction in heart failure. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1067:5-15. doi: 10.1007/5584_2018_178.
53. Lin KY, Zheng WP, Bei WJ, Chen SQ, Islam SM, Liu Y, et al. A novel risk score model for prediction of contrast-induced nephropathy after emergent percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2017;230: 402-12.
54. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, Ravani P, Tonelli M, Faris P, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation.* 2011;123(4):409-16.
55. Pyxaras SA, Sinagra G, Mangiacapra F, Perkan A, Di Serafino L, Vitrella G, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. *Am J Cardiol.* 2013 Mar 1;111(5):684-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.018.

Kronik Hepatit C Tedavisinde Direkt Etkili Antiviral Ajanların Tedavi Yanıtının Gerçek Yaşam Verileri: Tek Merkez Çalışması

The Real-World Outcomes of Virologic Response of Treatment with Direct Acting Antiviral Agents of Chronic Hepatitis C: Single Center Study

Özlem Özer Çakır

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Antalya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Özlem Özer Çakır

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Kestel Yerleşkesi, Alanya, Antalya

T: +90 242 510 61 35 E-mail: : tansozlem@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 26.05.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 09.08.2019

Orcid :

Özlem Özer Çakır: <https://orcid.org/0000-0002-5916-8049>

Öz

Amaç	Kronik Hepatit C tedavisinde ülkemizde Haziran 2016'dan beri kullanıma giren direkt etkili antiviral ajanların tedavi yanıtlarının gerçek yaşam verilerini sunarak, bu tedavilerin etkinliğini araştırmayı amaçladık. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):455-463)
Gereç ve Yöntemler	Temmuz 2017 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Kronik Hepatit C hastalığı için direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hastaların retrospektif olarak tedavi yanıtları incelendi. Hastaların klinik, demografik özellikleri, tedavi sırasındaki yan etkiler, 4. 12. ve 24. hafta HCV RNA seviyeleri hastane veri tabanından kaydedildi.
Bulgular	Araştırma popülasyonu (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir (OPrD) kullanılan 7 hasta (%36,8) ve (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin (OPrD+rib) kullanılan 12 hasta (%63,2) olmak üzere toplam 19 Kronik Hepatit C hastasından oluştu. Hastaların yaş aralığı 20-69 yıl olup ortalaması 43,8±13,6 yıl ve %57,9'u (n:11) erkek idi. Hastaların %42,1'inde (n:8) genotip 1a, %36,8'inde (n:7) genotip 1b ve %21,1'inde (n:4) genotip 4 idi. OPrD kullanan hastalarda 4. haftada RNA düzeyi 0 olan hasta oranı %28,6 ve <12 IU/ml'nin altında olan hasta oranı %42,9 idi, 12. ve 24. haftada hastaların tamamında RNA düzeyi 0 idi (p<0,001). OPrD+rib kullanan hastalarda 4. haftada RNA düzeyi 0 olan hasta oranı %58,3 ve <12 IU/ml'nin altında olan hasta oranı %33,3 idi, 12. ve 24. haftada ise hastaların tamamında RNA düzeyi 0 idi (p<0,001).
Sonuç	Kronik Hepatit C tedavisinde direkt etkili antiviral ajanların kalıcı viral yanıt oranı gerçek yaşam verilerimizde %100 olup, iyi tolere edilebilen ilaçlardır.
Anahtar Kelimeler	Direkt etkili antiviral ajanlar; kronik hepatit C; kalıcı virolojik yanıt; gerçek yaşam verileri

Abstract

Objective	We aimed to investigate the efficacy of the treatment which is a direct acting antiviral agent currently offering real-life data and exists since June 2016 in our country against Chronic Hepatitis C. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):455-463).
Materials and Methods	Patients with chronic hepatitis C treated with new direct acting antiviral agents were retrospectively evaluated for sustained virologic response in our university affiliated hospital between July 2017 and September 2018. Clinical and demographic characteristics of patients, side effects during treatments, 4., 12. and 24th weeks HCV RNA levels were recorded from the hospital database.
Results	A total of 19 chronic hepatitis C patients were included in our study (7 patients (36.8%) using (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir) + Dasabuvir (OPrD) and 12 patients (63.2%) using (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir) + Dasabuvir + Ribavirin) (OPrD+rib). The age range of the patients was 20-69 years, the mean age of the patients was 43.8 ± 13.6 years and 57.9% of the patients were male (n: 11). The genotypes determined in our patients were, genotype 1a in 42.1% (n: 8), genotype 1b in 36.8% (n: 7), and genotype 4 in 21.1% (n: 4). Patients treated with OPrD had a RNA level of 0 at week 4 with a rate of 28.6% and RNA level of <12 IU/ml with a rate of 42.9%. All of these patients had HCV RNA level of 0, at weeks 12 and 24 (p <0.001). Patients treated with OPrD+rib had a RNA level of 0 at week 4 with a rate of 58.3% and RNA level of <12 IU/ml with a rate of 33.3%. HCV RNA level was 0 in all of the patients at 12th and 24th weeks in patients treated with OPrD+rib (p <0.001).
Conclusion	Treatment with direct-acting antiviral agents is well tolerated and treatment of chronic hepatitis C with these agents provide sustained virologic response rate is 100% in our real-world outcomes.
Keywords	Direct acting antiviral agents; chronic hepatitis C; sustained virologic response; real-world outcomes

GİRİŞ

Hepatit C virüs enfeksiyonu tüm dünyada kronik karaciğer hastalıklarının ana nedenlerinden biridir. Karaciğer hasarı minimal histolojik değişikliklerden, ileri derece fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinoma kadar değişiklik gösterebilir. Tüm dünyada yaklaşık 71 milyon insan kronik hepatit C enfeksiyonuyla enfektedir.^{1,2} Ülkemizde ise yaklaşık 600-700 bin kişi hepatit C ile enfektedir.³ Kronik Hepatit C'nin tedavisinde son zamanlarda yeni tedavi rejimlerinin gündeme gelmesi ile interferonsuz, iyi tolere edilebilen, tedavi yanıt oranı yüksek oral rejimler mevcut hale gelmiştir. Daha iyi tolere edilebilen, daha etkili direkt etkili antiviral ajanlar; sofosbuvir, ledipasvir/ sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir ve dasabuvir'dir. Sonuç olarak, kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların çoğunluğu bu oral ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.⁴⁻⁶ Türkiye'de bu ilaçların mevcudiyeti ve sağlık uygulama tebliğati kapsamında geri ödemeye girişi Haziran 2016 yılında olmuştur.

Ülkemizde gerçek yaşam verileri kısıtlı sayıda olup, çalışmamızda direkt antiviral ajanlarla tedavi gören Hepatit C ile kronik enfekte hastalarımızın kalıcı viral yanıt oranlarını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesinde Temmuz 2017 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Kronik Hepatit C nedeniyle direkt antiviral ajanlarla tedavi gören hastalar retrospektif olarak çalışmamıza dahil edildi. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 29/03/2019 tarihinde 5-16 karar no ile kesitsel tipte tanımlayıcı çalışmamız için onay alındı. Hastalar, ülkemizdeki Sağlık Uygulama Tebliğine göre tedavi endikasyonu konulan ve bu endikasyonlara uyan tedavi rejimlerini alan hastalardı. Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verileri hastane veri tabanından kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi bazal, 4. Hafta (tedavi sırasında), 12. hafta (tedavi sonunda) ve 24. hafta (tedavi bitiminden sonraki 24. hafta)(Kalıcı Viral Yanıt 24) (KVY24) HCV

RNA seviyeleri de kaydedildi. Hastaların HCV RNA seviyelerine göre viral yanıt oranları araştırıldı. Hastaların tedavi sırasındaki raporlanmış yan etkileri de kaydedildi. Sağlık Uygulama Tebliğine göre hastalara verilmiş tedaviler şöyledir; Genotip 1a hastalar için; nonsirotikse (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta, sirotik Genotip 1a (Child A):(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+(Ribavirin) ile toplam tedavi süresi 24 haftadır. Genotip 1b (nonsirotikse):(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. Genotip 1b (Child A): (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. Genotip 4 nonsirotikse, (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+ Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır, Child A ise (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+ Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır. Tedavi deneyimli (daha önce Kronik Hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral ajanlardan başka tedavi almış hastalar) Genotip 1b ile enfekte nonsirotik veya Child A hastalarda Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım sergileyen sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi ve tedavi gruplarına göre farklılıkları student T testi ile incelendi. Normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenler ortanca (min - max) olarak gösterildi ve tedavi gruplarına göre farklılıkları Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi ve tedavi gruplarına göre farklılıkları Ki-kare testi ile değerlendirildi. HCV RNA düzeylerinin izlemlerdeki farklılıkları Friedman testi ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ (*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırma popülasyonu Ombitasvir+Paritaprevir+Ritona-

vir)+Dasabuvir (OPrD) kullanan 7 hasta (%36,8) ve Om-
bitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin
(OPrD+rib) kullanan 12 hasta (%63,2) olmak üzere toplam
19 Kronik Hepatit C hastasından oluşmaktadır. Hastala-
rın yaş aralığı 20-69 yıl olup ortalaması 43,8±13,6 yıl ve
%57,9'u (n:11) erkek idi. Hastaların büyük çoğunluğu yük-
sek lisans (%42,1, n:8) ve lisans (%31,6; n:6) mezunu idi.
Hastaların body mass index (BMI) ortalamaları 24,5±4,3
kg/m² idi. Hastaların %15,8'inde (n:3) komorbidite mev-
cuttu (hipertansiyon(HT) n:2, diyabetes mellitus (DM)
n:1). Sigara kullananların oranı %36,8 (n:7), alkol kulla-
nanların oranı %5,3 (n:1), uyuşturucu madde kullanım öy-
küsü olanların oranı %10,5 (n:2) idi. Sirotik olan hasta ora-
nı %10,5 (n:2) idi ve bu hastaların tamamı Child-Turcot
Pugh A idi. Hastaların 16'sının karaciğer biyopsisi mevcut-
tu ve hepsi fibrozis 3 idi. Diğer hastalardan iki tanesi siro-
tik olduğu için, bir tanesi de daha önce tedavi deneyimli
olduğu için karaciğer biyopsisi alınmamıştı.

OPrD kullanan hastalarda OPrD+rib kullananlara kıyas-
la ortalama yaş yüksek saptandı (51,7±14,6 vs 39,2±11,2;
p=0,050). Diğer demografik özellikler anlamlı farklılık
göstermedi (Tablo 1).

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterildi.
OPrD ve OPrD+rib kullanan hastalarda laboratuvar bul-
guları anlamlı farklılık göstermedi.

Hastaların %89,5'i (n:17) 0 yıldır HCV (yeni tanı), %5,3'ü
(n:1) 2 yıldır, %5,3'ü (n:1) 7 yıldır HCV enfeksiyonu has-

tası idi. Hastaların %94,7'sinde (n:18) tedavi naif idi, 1
hastanın önceden Peginterferon+Ribavirin tedavisi al-
dığı belirlendi. Hastaların %42,1'inde (n:8) genotip 1a,
%36,8'inde (n:7) genotip 1b ve %21,1'inde (n:4) genotip
4 idi. Hastaların bazal HCV RNA düzeyi 365-4371186 IU/
ml aralığında olup ortancası 366154 IU/ml idi. Hastaların
tamamında relaps saptanmadı, yan etki saptanan 1 hasta
(%5,3) belirlendi. Yan etkinin uykusuzluk olduğu izlendi.
Tedavi gruplarına göre hastaların klinik özellikleri anlamlı
farklılık göstermedi (Tablo 3).

İzlem sürelerine göre HCV RNA düzeyleri Tablo 4'te gös-
terildi. Tüm popülasyonda hastaların tamamında bazalde
HCV RNA düzeyi >12 IU/ml'nin üzerinde idi, 4. haftada
RNA düzeyi 0 olan hasta oranı %47,4 ve <12'nin altında
olan hasta oranı %36,8 idi, 12. ve 24. haftada hastaların
tamamında RNA düzeyi 0 IU/ml idi (p<0,001). OPrD
kullanan hastalarda 4. haftada RNA düzeyi 0 olan hasta
oranı %28,6 ve <12'nin altında olan hasta oranı %42,9 idi,
12. ve 24. haftada hastaların tamamında RNA düzeyi 0 idi
(p<0,001). OPrD+rib kullanan hastalarda 4. haftada RNA
düzeyi 0 olan hasta oranı %58,3 ve <12'nin altında olan
hasta oranı %33,3 idi, 12. ve 24. haftada hastaların tama-
mında RNA düzeyi 0 idi (p<0,001). Hastaların tamamında
kalıcı viral yanıt oranı tedavi bitiminden sonraki 24. hafta-
da (KVY 24) %100 olarak tespit edildi.

Tablo 1. Kronik Hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Total n=19	Tedavi		P
		OPrD n=7	OPrD+rib n=12	
Yaş	43,8±13,6	51,7±14,6	39,2±11,2	0,050*
Cinsiyet				
1	8(42,1)	5(71,4)	3(25,0)	0,135
2	11(57,9)	2(28,6)	9(75,0)	
Eğitim				
Okuryazar Değil	1(5,3)	1(14,3)	-	0,253
İlköğretim	1(5,3)	1(14,3)	-	
Lise	3(15,8)	-	3(25,0)	
Lisans	6(31,6)	2(28,6)	4(33,3)	
Yüksek lisans	8(42,1)	3(42,9)	5(41,7)	
BMI (kg/m ²)	24,5±4,3	26,9±5,2	23,1±3,1	0,062
Komorbidiye				
Yok	16(84,2)	4(57,1)	12(100,0)	0,069
Var	3(15,8)	3(42,9)	-	
HT	2(10,5)	2(28,6)	-	0,237
DM	1(5,3)	1(14,3)	-	0,779
Sigara				
Hayır	12(63,2)	6(85,7)	6(50,0)	0,287
Evet	7(36,8)	1(14,3)	6(50,0)	
Alkol				
Hayır	18(94,7)	7(100,0)	11(91,7)	0,999
Evet	1(5,3)	-	1(8,3)	
Uyuşturucu Madde				
Hayır	17(89,5)	7(100,0)	10(83,3)	0,714
Evet	2(10,5)	-	2(16,7)	
Sirotik				
Hayır	17(89,5)	5(71,4)	12(100,0)	0,237
Evet	2(10,5)	2(28,6)	-	
CTP A	2(10,5)	2(28,6)	-	0,237

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
OPrD: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir , OPrD+rib: Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin, BMI: Body mass index, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, CTP A: Chil-Turcot-Pugh A

Tablo 2. Kronik Hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hastaların laboratuvar bulguları

Değişkenler	Total n=19	Tedavi		P
		OPrD n=7	OPrD+rib n=12	
Hb (g/dl)	14±1,5	13,5±2	14,3±1,1	0,300
AST (U/L)	45(14-89)	45(14-89)	42,5(18-81)	0,711
ALT (U/L)	32(15-147)	32(15-147)	35,5(19-75)	0,536
GGT (U/L)	37,9±7,8	37,6±9,5	38,1±7,1	0,895
Alb (g/dl)	4,0±0,3	3,9±0,4	4,0±0,2	0,607
Cre (mg/dl)	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	0,505
Nötrofil sayısı (/ml)	3,5(1,5-7,7)	3,5(1,5-7,7)	3,5(2,8-5)	0,902
Lenfosit sayısı (/ml)	2,7(1,3-4)	2,5(1,3-3,9)	2,7(1,3-4)	0,837

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

OPrD: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir , OPrD+rib: Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin, Hb: Hemoglobin, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, Alb: Albumin, Cre: Kreatinin

Tablo 3. Kronik Hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hastaların klinik bulguları

Değişkenler	Total n=19	Tedavi		P
		OPrD n=7	OPrD+rib n=12	
Hastalık süresi (yıl)				
0 (yeni tanı)	17(89,5)	6(85,7)	11(91,7)	0,623
2	1(5,3)	-	1(8,3)	
7	1(5,3)	1(14,3)	-	
Kaçılıdır HCV				
Yeni tanı	17(89,5)	6(85,7)	11(91,7)	0,999
>1 Yıl	2(10,5)	1(14,3)	1(8,3)	
Tedavi Naif				
Evet	18(94,7)	6(85,7)	12(100,0)	0,779
Hayır	1(5,3)	1(14,3)	-	
Önceki HCV Tedavisi				
Peginterferon+Ribavirin	1(100,0)	1(100,0)	-	-
Genotip				
1a	8(42,1)	-	8(66,7)	<0,001*
1b	7(36,8)	7(100)	-	
4	4(21,1)	-	4(33,3)	
HCV RNA (IU/ml)	366154 (365-4371186)	275898 (219022-2798611)	368345,5 (365-4371186)	0,773
4. hafta HCVRNA				
0	9	2	7	?
<12	7	3	4	
62	1	1	0	
69	1	0	1	
89	1	1	0	
4. hafta				
0	9(47,4)	2(28,6)	7(58,3)	0,476
<12	7(36,8)	3(42,9)	4(33,3)	
62+	3(15,8)	2(28,6)	1(8,3)	
12. hafta HCVRNA				
0	19(100,0)	7(100,0)	12(100,0)	-
24. hafta HCVRNA				
0	19(100,0)	7(100,0)	12(100,0)	-
Relaps				
Var	-	-	-	-
Yok	19(100,0)	7(100,0)	12(100,0)	
Yan Etki				
Var	1(5,3)	1(14,3)	-	0,779
Yok	18(94,7)	6(85,7)	12(100,0)	
Tedavi				
OPrD	7(36,8)	7(100,0)	-	-
OPrD+rib	12(63,2)	-	12(100,0)	

Normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

OPrD: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir, OPrD+rib: Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir+Dasabuvir + Ribavirin,

Tablo 4. Kronik Hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hastaların izlem sürelerine göre HCV RNA düzeyleri

Grup	HCV RNA (IU/ml)	Bazal	4.hafta	12.hafta	24.hafta	P
Total n=19	0	-	9(47,4)	19(100,0)	19(100,0)	<0,001*
	<12	-	7(36,8)	-	-	
	>12	19(100,0)	3(15,8)	-	-	
OPrD n=7	0	-	2(28,6)	7(100,0)	7(100,0)	<0,001*
	<12	-	3(42,9)	-	-	
	>12	7(100,0)	2(28,6)	-	-	
OPrD+rib n=12	0	-	7(58,3)	12(100,0)	12(100,0)	<0,001*
	<12	-	4(33,3)	-	-	
	>12	12(100,0)	1(8,3)	-	-	

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
OPrD: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir, OPrD+rib: Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin,

TARTIŞMA

Genotip 1 ve 4 ile enfekte kronik hepatit C hastalarında Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin tedavisinin iyi tolere edilebilir ve yüksek etkinliğe sahip olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir.⁷⁻¹⁰

Çin'de gerçek yaşam verilerine göre yapılmış bir çalışmada; genotip 1 ile enfekte kronik hepatit C hastalarında Ombitasvir dasabuvir kombine tedavisinin iyi tolere edilebilirliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada (Kalıcı Viral Yanıt 12) KVV12 oranı %100 olarak bulunmuştur.⁸

Yapılan bir çalışmada; genotip 1b ile enfekte Kronik Hepatit C hastalarında tedavi naif ve yanıtız nonsirotik hastaların Ombitasvir + Paritaprevir + ritonavir (OPr) ile KVV12 oranları sırasıyla %95,2 ile %90 bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi naif ve tedavi deneyimli sirozlu hastalarda KVV12 oranları sırasıyla %97,9 ile %96,2 saptanmıştır.⁹ Bizim çalışmamız genotip 1b ile enfekte kronik hepatit C hastalarımızda OPrD ile 12 hafta tedavi ile kalıcı viral yanıt 24 (KVV24) oranı %100 olarak tespit edildi. Genotip 1a ve genotip 4 hastalarımızda da OPrD+rib ile 12 hafta tedavi ile KVV24 oranı %100 olarak tespit edildi. Çalışmamızda direkt etkili antiviral ajanlarla tedavinin tolerebili-

tesinin ve güvenliğinin iyi olduğunu gözledik. Bir hastada gözlediğimiz yan etki uykusuzluk idi. Bunun dışında yan etki gözlemlenmedi.

Geniş çaplı bir çalışmada genotip 1a (n = 732; %19), genotip 1b (n = 2619; %69) ve genotip 4 (n = 457; %12) ile enfekte olan hastaların direkt etkili antiviral ajanlarla yapılan tedavilerinde KVV12 oranları sırasıyla %93, %97 ve %94 olarak gösterilmiştir.¹¹ Başka bir çalışmada ise genotip 1b ile enfekte hastalarda direkt etkili antiviral ajanlarla tedavinin KVV12 oranı %99,1 ve yan etki oranı %2,7 olarak saptanmıştır. Çok merkezli yapılan bu çalışmada, genotip 1 hastalarında OPr ile tedavide KVV oranı %97,6 olarak tespit edilmiştir.¹² Japonya'da yapılan bir çalışmada ise, direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan genotip 1 hastalar için KVV24 oranı %96,6 olarak bulunmuştur.¹³

Türkiye'den şimdiye kadar bir çalışma yapılmış olup, Sivas'tan yapılan bu çalışmada kronik hepatit C ile enfekte genotip 1 hastalarda toplamda KVV oranı %96,4 olup, tedavi kollarında OPrD ±rib ile tedavide KVV oranı %98,2 iken sofosbuvir+ledipasvir±rib ile tedavide ise KVV oranı %96 olarak saptanmıştır¹⁴. Bu çalışmada hastalarda en sık görülen yan etkiler; 18 (% 22.2) kaşıntı, 17 yorgunluk (% 21) ve 16 (% 19.8) baş ağrısı olarak tespit edilmiştir.¹⁴

Sonuç olarak; kronik hepatit C tedavisinde direkt etkili antiviral ajanlar bir çığır açmıştır. Yakın zamanda kullanılmaya başlanılan bu ilaçların yüksek etkinlik ve iyi tolere edilebilirliği çalışmalarla gösterilmiştir. Uzun dönem takipler sonrası relaps olup olmayacağını bize zaman gösterecektir. Bizim çalışmamız ile genotip 1a, genotip 1b ve genotip 4 hastalarımızda direkt etkili antiviral rejimlerle KVV24 oranını %100 olarak tespit ettik. Direkt etkili antiviral ajanların kronik hepatit C tedavisinde güvenli, iyi tolere edilen ve yüksek etkinliğe sahip olduğunu görmekteyiz.

Kaynaklar

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-176.
2. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:325-336.
3. Tözün N. "HCV enfeksiyonunun Türkiye açısından önemi" *Epidemiyoloji ve projeler*. In: Çakaloğlu Y, ed. *Hepatit C Güncelleme Toplantısı (11-13 Ocak 2008, İstanbul) Konuşma Metinleri*. İstanbul: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2008:1-3.
4. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964-973.
5. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-2593.
6. EASL European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2019;69(2):461-511.
7. Falcão F, Lopes C, Viegas E, Perez R, Aldir I, Farinha H, et al. Experience of a Portuguese Center: Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C. *Acta Med Port*. 2019 Mar 29;32(3):189-194.
8. Jie YS, Yuan J, Zhang XH, Guan YJ, Zhao ZX, Chong YT, et al. Real-world study of paritaprevir/ritonavir-ombitasvir combined with dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C 1b genotype infection in China. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2019 Feb 20;27(2):123-127.
9. Lawitz E, Makara M, Akarca US, Thuluvath PJ, Preotescu LL, Varunok P, et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir in an Open-Label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(4):971-980.
10. Ferenci P, Bourgeois S, Buggisch P, Norris S, Curescu M, Larrey D, et al. Real-world safety and effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C virus genotype 1- and 4-infected patients with diverse comorbidities and comediations: A pooled analysis of post-marketing observational studies from 13 countries. *J Viral Hepat*. 2019 Feb 10. doi: 10.1111/jvh.13080. [Epub ahead of print].
11. Pessoa MG, Ramalho-Madruga JV, Alves K, Nunes EP, Cheinquer H, Brandão-Mello CE, et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir ± Ribavirin for HCV in Brazilian Adults with Advanced Fibrosis. *Ann Hepatol*. 2018 Oct 16;17(6):959-968.
12. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, et al. Efficacy of direct-acting antiviral treatment in patients with compensated liver cirrhosis: A multicenter study. *Hepatol Res*. 2019 Feb;49(2):125-135.
13. Miyasaka A, Yoshida Y, Yoshida T, Murakami A, Abe K, Ohuchi K, et al. The Real-world Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir for Hepatitis C Genotype 1. *Intern Med*. 2018 Oct 1;57(19):2807-2812.
14. E Çakmak. Türkiye'de kronik Hepatit C Genotip 1 hastalarında direkt-etkili oral antiviral tedavinin gerçek yaşamda etkinliği ve güvenliği. *Cumhuriyet Medical Journal* 2018; 40(1): 56-64.

Atnalı Böbreklerde Perkütan Nefrolitotomi Deneyimlerimiz

Our Experience on Percutaneous Nephrolithotomy in Horseshoe Kidney

Hüseyin Aydemir, Salih Budak, Fikret Halis, Deniz Gül, Hacı İ. Çimen, Osman Köse, Hasan S. Sağlam, Ahmet Gökçe

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Sakarya/ TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hüseyin Aydemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

T: +90 505 276 06 50 E-mail: : husaydemir@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 12.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 20.05.2019

Orcid :

Hüseyin Aydemir: <https://orcid.org/0000-0003-4048-7311>

Hacı İ. Çimen: <https://orcid.org/0000-0002-0824-3926>

Salih Budak: <https://orcid.org/0000-0001-5130-4483>

Ahmet Gökçe: <https://orcid.org/0000-0001-7776-1893>

Osman Köse: <https://orcid.org/0000-0002-1053-3551>

Fikret Halis: <https://orcid.org/0000-0003-2613-6398>

Hasan Salih Sağlam: <https://orcid.org/0000-0002-5638-2269>

Deniz Gül: <https://orcid.org/0000-0003-0873-0000>

Öz

Amaç	Atnalı böbrek, renal füzyon anomalilerinin en yaygın görülen tipidir. En sık görülen komplikasyonu ise böbrek taşlarıdır. Bu çalışmanın amacı, atnalı böbrek anomalisi olan hastalarda, renal taşların tedavisinde uygulanan perkütan nefrolitotomi (PNL) cerrahisinin sonuçlarını değerlendirmektir. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):464-469)
Gereç ve Yöntemler	Araştırma Kesitsel Tipte Tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmaya kliniğimizde 2014 ile 2018 yılları arasında, atnalı böbreğinde taş bulunan ve PNL yapılan yedi hasta dahil edildi. Hastaların yaş (yıl), cinsiyet, taş özellikleri (taş yüzey alanı, taraf ve lokalizasyon), operasyon süresi (dk), floroskopi süresi (dk), hemogloblin değişim miktarı, Hounsfield Ünitesi (HU) değerleri, nefrostomi alınma zamanı (gün), komplikasyonları ve rezidüel taşları değerlendirildi. Tüm hastalar için PNL genel anestezi altında prone pozisyonda gerçekleştirildi. Postoperatif 1. ayda, kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile hastalar kontrol edildi. 4 mm'den büyük taşlar rezidü taş olarak kabul edildi.
Bulgular	Hastaların yaş ortalaması 50,50±2,12 (48-69) yıl idi ve hepsi erkekti. Ortalama taş yüzey alanı ve HU değerleri sırasıyla 441,50±156,20 mm ² ve 1317,50±123,70 olarak bulunmuştur. PNL yapılan hastaların ikisinde başarısız ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (extracorporeal shock wave lithotripsy =ESWL) öyküsü vardı. Ameliyat sırasında veya postoperatif dönemde hiçbir hastada majör komplikasyon gelişmedi. Toplam rezidü taş oranı 42,80% (3/7).
Sonuç	Bizim sonuçlarımıza göre, PNL operasyonu atnalı böbreklerde güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilir.
Anahtar Kelimeler	Atnalı böbrek; böbrek taşı; perkütan nefrolitotomi

Abstract

Objective	<i>THorseshoe kidney is the most common type of renal fusion abnormality. The most common complication of horseshoe kidney is renal stones. The aim of this study was to evaluate PNL surgery outcomes on renal stones in patients with horseshoe kidney. (Sakarya Med J 2019, 9(3):464-469).</i>
Materials and Methods	<i>The study is cross-sectional and descriptive research. Between 2015 and 2018, we performed percutaneous nephrolithotomy (PNL) in seven patients for renal stones with HSK. We evaluated patients age, gender, stones characteristics (stone surface area, side and localization), operation time (min.), fluoroscopy time, hemoglobin change amount, Hounsfield Unit (HU) values, nephrostomy removal time, complications and residual stone. PNL was performed in prone position under general anesthesia in all patients. Postoperative 1st month, patients controlled with non-contrast computerized tomography (NCCT). Stones larger than 4 mm were accepted as residual stone.</i>
Results	<i>The mean age of the patients was 50.50±2.12 years (range 48-69), and all of them were males. The mean stone surface area and HU values were found to be 441.50±156.20 mm² and 1317.50±123.70 respectively. Two patients with underwent PNL had a history of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) failure. There were no major complication occurred during the surgery or postoperative period. The overall residual stone rate was 42.80% (3/7).</i>
Conclusion	<i>According to our results, the PNL can be performed to the horseshoe kidney safely and effectively</i>
Keywords	<i>Horseshoe kidney; percutaneous nephrolithotomy; renal stones</i>

GİRİŞ

Atnalı böbrek en yaygın füzyon anomalisidir. Normal popülasyonda 400 ile 600 kişide bir görülür.¹ İntrauterin yaşamın 4 ile 8. haftalarında böbrek alt kutuplarının füzyonu sonucu her iki böbrek uygun rotasyonu yaparak yükselemez. Böbrek pelvisi normale göre önde kalır ve üreter böbrek pelvisine normal giriş yerinin daha üstünden girer. Bu durum böbreğin doğal drenajını bozarak staza yol açar. Ayrıca spontan olarak taş düşmesini de zorlaştırır. Bu kişiler böbrek taşı, hidronefroz ve idrar yolu enfeksiyonuna daha yatkındır.² Atnalı böbreğe sahip olanların yaklaşık % 21 - 60'ında taş hastalığı vardır.³

Günümüzde atnalı böbrekte taş hastalığı tedavisi için farklı tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Taş boyutuna, taşların sayısına ve konumuna bağlı olarak bu yöntemler tercih edilmektedir. Günümüzde minimal invaziv cerrahinin yeri son derece önemlidir. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (extracorporeal shock wave lithotripsy=ESWL), üreterorenoskopi ve perkütan nefrolitotomi (PNL) gibi yöntemlerin birlikte veya tek başına kullanılması ile atnalı böbreklerdeki taşsızlık oranı oldukça yüksektir. Özellikle 20 mm'den büyük taşları olan veya ESWL sonrası taşlarını düşüremeyen olgularda PNL etkili bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmanın amacı, atnalı böbrek anomalisi olan hastalarda, böbrek taşlarının tedavisinde uygulanan PNL cerrahisinin sonuçlarını değerlendirmektir.

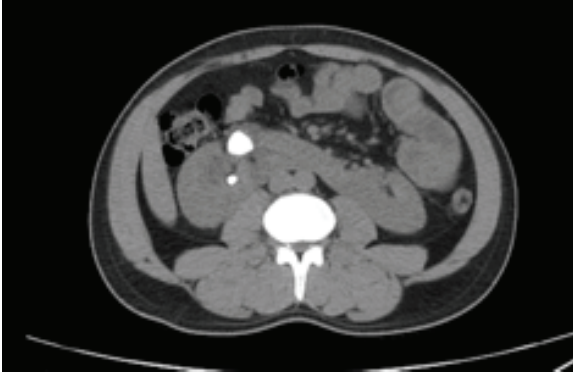
GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma Kesitsel Tipte Tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmaya kliniğimizde 2014 ile 2018 yılları arasında, atnalı böbrek anomalisine eşlik eden taş hastalığı nedeniyle PNL operasyonu yapılan yedi hasta dahil edildi. Çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul (26.02.2019 tarihli ve 71522473/050.01.04/26 karar numaralı) onayı ile Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak hazırlandı. Hastaların yaş (yıl), cinsiyet, taş özellikleri (taş yüzey alanı, taraf ve lokalizasyon), operasyon süresi (dk), floroskopi süresi (dk), hemoglobin değişim miktarı, Hounsfield Ünitesi (HU) değerleri, nefrostomi alınma zamanı (gün),

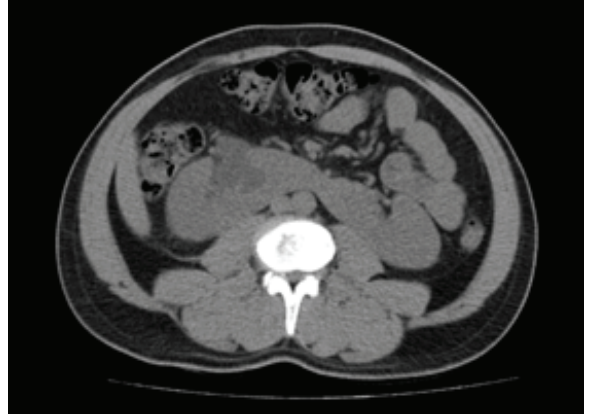
komplikasyonları ve rezidüel taşları değerlendirildi.

Operasyon öncesinde, idrar tahlili, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve koagulometri parametreleri, idrar kültürü ve duyarlılık testlerini içeren preoperatif laboratuvar testleri tüm hastalara yapıldı. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan hastalar işlem öncesi uygun bir antibiyotik rejimi ile tedavi edildi. Tüm hastalara operasyon öncesinde profilaktik antibiyotik yapıldı. Hastaların hepsinde PNL işlemi genel anestezi altında yapıldı. Litotomi pozisyonunda açık uçlu üreter kateteri böbrek pelvisine ya da üreter üst uçuna kadar ilerletilerek yerleştirildi. Üreter kateteri takılmasını takiben hastalar prone pozisyonuna alındı. C kolları floroskopi eşliğinde 18 G metal iğne kullanılarak böbrek toplayıcı sistemine üst polden giriş sağlandı. Giriş iğnesi içerisinden kılavuz tel toplayıcı sisteme yerleştirildi. Ardından amplatz dilatasyon seti ile 10F dilatör kullanılarak fasiyal dilatasyonu takiben ardışık olarak 30F'e kadar dilatasyon yapıldı. Ardından akses sheat yerleştirilerek dilatasyon tamamlandı. Toplayıcı sisteme 26F rijit nefroskopi giriş sağlanmasının ardından pnömötik litotriptörler aracılığı ile taşlar fragmente edildi. Taşların forseps aracılığı ile çıkarılmasının ardından tüm hastalara 18F re-entery nefrostomi kateteri yerleştirildikten sonra işlem sonlandırıldı.

Tüm hastalar için PNL genel anestezi altında prone pozisyonunda gerçekleştirildi. Tüm taşlar pnömötik litotriptör kullanılarak parçalandı. Komplikasyon değerlendirmesi modifiye Clavien sınıflandırma sistemi kullanılarak yapıldı. Postoperatif 1. ayda, kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile hastalar kontrol edildi. 4 mm'den büyük taşlar rezidü taş olarak kabul edildi. Her hastanın kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) kesitleri incelendi ve ortalama HU ölçüldü. Her bir taş için üç enine kesit (üst, orta ve alt) tanımlanmıştır. Her bir kesit için region of interest (ROI) elde edilmiş ve ortalama HU değeri üç ROI ortalaması ile hesaplanmıştır. Taş yüzey alanı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır: (Maksimum uzunluk (mm) x Maksimum genişlik (mm) x π x 0,25). Hastaların operasyon öncesi ve



Resim 1. Hastalardan birinin operasyon öncesine ait bilgisayarlı tomografi görüntüsü



Resim 2. Aynı hastaya ait operasyon sonrası 1. ay bilgisayarlı tomografi görüntüsü

sonrası örnek BT görüntüleri Resim 1 ve 2 gösterilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması $50,50 \pm 2,12$ yıl (aralık 49-68) idi ve hepsi erkekti. Ortalama taş yüzey alanı ve HU değerleri sırasıyla $441,50 \pm 156,20$ mm² ve $1317,5 \pm 123,70$ olarak bulunmuştur. PNL yapılan hastaların ikisinde başarısız ESWL öyküsü vardı. Tüm hastalarda toplayıcı sisteme üst polden ve subkostal olarak girildi. Ortalama operasyon süresi 122 dk idi. Ortalama Hb değişimi 3,70 idi. Bir hastaya postoperatif dönemde kan transfüzyonu yapıldı. İki hastada postoperatif ateş görüldü. Ameliyat sırasında veya

postoperatif dönemde majör komplikasyon gelişmedi. Toplam rezidü taş oranı %42,80 idi (3/7). Hiçbir hastaya postoperatif dönemde ESWL yapılmadı. Hastalar, taş özellikleri, operasyon verileri ve sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Atnalı böbrekler üç anatomik anormallik ile karakterizedir; ektopi, malrotasyon ve vasküler değişiklikler. Bu böbreklerde; alt poller daha mediyalde bir istmus ile birleşiktir, pelvis ve ureterler istmusa kıyasla arkada, öne dönüktür. Çoğunlukla kaliksler normal sayıda olmakla birlikte, anor-

Tablo 1: Hastaların ameliyat öncesi ve sonrasına ait verileri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7
Yaş (yıl)	52	50	36	46	66	68	43
Taş yüzey alanı (mm ²)	552	313	329	379	373	410	331
Taş Dansitesi (HU)	1405	926	1494	537	1238	1444	1230
Taş tarafı	sağ	sol	sol	sağ	sağ	sağ	sağ
Operasyon süresi (dk)	140	120	135	110	114	120	115
Taş lokalizasyonu	Pelvis	Pelvis ve alt kaliks	Pelvis ve alt kaliks	Pelvis, alt ve orta kaliks	Pelvis	Pelvis ve alt kaliks	Pelvis ve alt kaliks
Hastanede kalış süresi (gün)	1	2	4	3	1	4	3
Skopi süresi (dk)	2,80	3,50	3,20	2,40	5,20	2,60	2,30
Nefrostomi alınma zamanı (gün)	1	1	3	2	1	3	3
Rezidüel taş	yok	var	yok	yok	yok	var	yok
Komplikasyon*	0	0	Grade 1	0	0	Grade 1	Grade 2

*Modifiye Clavien Sınıflandırma Sistemi

mal rotasyon ile posteriyora dönüktür. Üreterler malrotasyon nedeni ile pelvise yüksek girişli ve lateralizedir. Hastalık erkeklerde iki kat daha fazla görülür.⁴ Olguların yaklaşık üçte biri asemptomatiktir ve bunlar radyolojik görüntülemelerde insidental olarak saptanırlar. Atınlı böbrekte üreterin yüksek insersiyonu, deforme olmuş üreteropelvik bileşke ve idrar drenajının bozulması vakaların %60-%70'ini içeren hidronefroz, staz ve böbrek taşı oluşumundan sorumludur.⁵

ESWL böbrek taşlarının tedavisinde non invaziv, güvenli ve başarılı bir tedavi metodudur. Genellikle 2 cm den küçük taşlarda tercih edilir. ESWL başarı oranları literatürde %27,80 ile %75,90 arasında bildirilmektedir.⁶⁻⁸ Ray ve ark.'larının serilerinde atınlı böbrekli hastalarda ESWL genel başarı oranını % 63,60, genel taşsızlık oranını ise %39,10 olarak bildirmişlerdir. Bu hastaların %73'ü PNL, URS gibi ek tedavi yöntemlerine ihtiyaç duymuşlardır.⁸ ESWL başarısının normal anatomiye sahip böbreklere göre daha az olmasının birçok nedeni vardır. Taş boyutu bu konuda önemli faktördür. Sheir ve ark. çalışmalarında 15 mm'den küçük taşlarda başarı oranı %79 iken, taş boyutu 15 mm'den büyük olanlarda başarı oranının %53 olarak bildirmişlerdir.⁹ Kalikslerin posteriyora yerleşimi, alt kalikslerin pozisyonu, böbreklerin normalden daha önde oluşu nedeniyle cilt taş mesafesinin uzun olması, böbrek drenajının yetersiz oluşu ve taş fragmanlarının zor düşmesi ESWL başarısı için diğer olumsuz faktörlerdir.¹⁰ Bizim hastalarımızın ortalama taş boyutu 383,80 mm² idi ve ikisinde (%28,50) başarısız ESWL öyküsü vardı.

Günümüzde fleksible üreterorenoskoplar ile atınlı böbreklerde retrograd intrarenal cerrahi (RIRS) uygulanabilmektedir. RIRS ile orta boy böbrek taşlarında taşsızlık oranları %70-89 arasındadır.¹⁰⁻¹² RIRS başarısında taşın boyutu ve taşın lokalizasyonu oldukça etkilidir. Atış ve ark.'larının çalışmalarında RIRS başarısı %70 olarak bildirilmiştir.¹⁰ Bu çalışmada alt pol taşları ve 20 mm den büyük taşların RIRS için olumsuz faktörler olduğu vurgulanmıştır. Fleksible nefroskop kullanımı ek girişim oranının azalttığı,

taşsızlık oranını artırdığı ve komplikasyonları azalttığı savunulmaktadır.^{10,13} Miller ve ark. çalışmalarında normal nefroskop bakışı ile taşsızlık oranını %84,10 olduğunu aynı olgulara rutin olarak fleksible nefroskop ile ikinci kez bakıldığında taşsızlık başarısının %93,20 olduğunu bildirmişlerdir.¹³ Kliniğimizde fleksible nefroskop bulunmadığından hiçbir hastada kullanılmamıştır.

Büyük (> 2cm) böbrek taşlarında normal böbreklerde olduğu gibi atınlı böbreklerde de standart tedavi yöntemi PNL'dir.⁵ Anormal anatomik yapı, toplayıcı sisteme perkütan olarak yapılacak girişimleri zorlaştırmaktadır. Bu konuda özellikle iki ana faktör öne çıkmaktadır; böbreğin damar desteği ve toplayıcı sistemin pozisyonu. Atınlı böbreklerde anormal pozisyonel anatomiye rağmen, renal damarlar hilusa anteromedialden girer ve kaliksiyel yapılar posteriora yönelmiştir. Bu nedenle giriş sağlanırken damar yaralama riski normal böbreklere göre çok daha yüksek değildir.¹⁴ Atınlı böbreklerde üst pol girişi tüm kalikslere, renal pelvise ve proksimal üretere rahat ulaşılabilmesi sağlar. Bununla birlikte, üst pol girişi orta ve alt kaliksiyel yapılara ulaşmak için normale göre daha uzun bir yol geçilmesini gerektirir. Bu endoskopik enstrümanların yetersizliğine neden olabilir. Özellikle obez hastalarda bu durum daha da belirginleşir. Uzun ve fleksible nefroskoplar bu olgularda faydalı olabilir.¹⁵

Literatürde üst pol girişi % 48 ile % 100 arasında bildirilmektedir.^{13,16,17} Bizim çalışmamızda tüm hastalara üst pol girişi yapılmıştır. Normal anatomili hastalarda böbreğe üst polüne 12. kot üzerinden girişi tercih edilmektedir. Bu durumda toraks komplikasyonları daha sık görülebilmektedir.¹⁸ Öte yandan atınlı böbrekli hastalarda böbreğin inferiora yerleşimli olması nedeniyle plevradan uzaklaşmakta ve üst pol girişleri göreceli olarak güvenli olmaktadır. Raj ve arkadaşları %62,50'ini üst pol girişi yaptıkları atınlı böbrekli PNL serilerinde sadece bir hastada (% 6) torasik komplikasyon bildirmişlerdir.¹⁹ Majör genel komplikasyon oranı ise % 12,50 olarak bildirilmektedir. Liatsikos ve ark. en sık majör komplikasyonun masif kanama

olduğunu (%20), en sık minör komplikasyonun ise üriner enfeksiyon olduğunu (%26,60) bildirmişlerdir.²⁰ Miller ve ark. ise genel komplikasyon oranını %14,30 olarak bildirmişlerdir.¹⁵ Atnalı böbreklerde kolon posterolateral veya retrorenal pozisyona daha yatkındır. Bu nedenle kolon yaralanmaları göreceli olarak normale göre daha yüksektir.²¹ Preoperatif radyolojik değerlendirme bu noktada anahtar rol oynamaktadır. Özellikle bilgisayarlı tomografi ile yapılan değerlendirme hem toplayıcı sistem anatomisi hem de komşu organların değerlendirilmesini sağlar. Bizim çalışmamızda kolon veya toraks yaralanması gibi majör bir komplikasyon ile karşılaşılmamıştır.

SONUÇ

Bizim sonuçlarımıza göre, PNL atnalı böbreklerde düşük komplikasyon oranlarıyla güvenle uygulanabilir bir yöntemdir.

Çıkar çatışması

Yazarlarla ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Weizer AZ, Silverstein AD, Auge BK, Delvecchio FC, Raj G, Albala DM, et al. Determining the incidence of horseshoe kidney from radiographic data at a single institution. *J Urol* 2003;170(5):1722-1726.
2. Bauer S. Anomalies of the upper urinary tract. In: Walsh PC, Retig AB, Vaughan ED, et al. ed. *Campbell's Urology*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2002. s:1885-1913.
3. Yohannes P, Smith AD. The endourological management of complications associated with horseshoe kidney. *J Urol* 2002;168:5-8.
4. Ongeti, K. W, Ogeng'o, J, Saidi, H. A horseshoe kidney with partial duplex systems. *Int J Anat Var* 2011;4:55-56.
5. Cussenot O, Desgrandchamps F, Ollier P, Teillac P, Le Duc A. Anatomical bases of percutaneous surgery for calculi in horseshoe kidney. *Surg Radiol Anat* 1992;14(3):209-213.
6. Lampel A, Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Lazica M, Bohnen K, Thiürof JW. Urolithiasis in horseshoe kidneys: Therapeutic management. *Urology* 1996;47(2):182-186.
7. Kirkali Z, Esen AA, Mungan MU. Effectiveness of extracorporeal shockwave lithotripsy in the management of stone-bearing horseshoe kidneys. *J Endourol* 1996;10(1):13-15.
8. Ray AA, Ghiculete D, DA Honey RJ, Pace KT. Shockwave lithotripsy in patients with horseshoe kidney: determinants of success. *J Endourol* 2011;25(3):487-493.
9. Sheir, K.Z., K. Madbouly, E. Elsobky, Abdelkhalek M. Extracorporeal shock wave lithotripsy in anomalous kidneys: 11-year experience with two second-generation lithotripters. *Urology* 2003;62(1):10-15.
10. Atis G, Resorlu B, Gurbuz C, Arikan O, Ozyuvuvali E, Unsal A, et al. Retrograde intrarenal surgery in patients with horseshoe kidneys. *Urolithiasis* 2013;41(1):79-83.
11. Molimard B, Al-Qahtani S, Lakmichi A, Sejiny M, Gil-Diez de Medina S, Carpentier X, et al. Flexible ureterorenoscopy with holmium laser in horseshoe kidneys. *Urology* 2010;76(6):1334-1337.
12. Chouaib A, Al-Qahtani S, Thoma A, Cordier G, Merlet B, Gil-Diez S, et al. Horseshoe kidney stones: benefit of flexible ureterorenoscopy with holmium laser. *Prog Urol* 2011;21(2):109-113.
13. Miller NL, Matlaga BR, Handa SE, Munch LC, Lingeman JE. The presence of horseshoe kidney does not affect the outcome of percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2008;22:1219-1225.
14. Janetschek G, Kunzel KH. Percutaneous nephrolithotomy in horseshoe kidneys. *Applied anatomy and clinical experience. Br J Urol* 1988;62:117-122.
15. Shokeir AA, El-Nahas AR, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy M, Mokhtar A, et al. Percutaneous nephrolithotomy in treatment of large stones within horseshoe kidneys. *Urology* 2004;64(3):426-429.
16. Symons SJ, Ramachandran A, Kurien A, Baiysha R, Desai MR. Urolithiasis in the horseshoe kidney: a single-centre experience. *BJU Int.* 2008;102:1676-1680.
17. Satav V, Sabale V, Pramanik P, Kanklia SP, Mhaske S. Percutaneous nephrolithotomy of horseshoe kidney: Our institutional experience. *Urol Ann.* 2018;10(3):258-262.
18. Kyriazis I, Panagopoulos V, Kallidonis P, Özsoy M, Vasilas M, Liatsikos E. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol* 2015;33(8):1069-1077.
19. Raj GV, Auge BK, Weizer AZ, et al. Percutaneous management of calculi within horseshoe kidneys. *J Urol* 2003;170:48-51.
20. Liatsikos EN, Kallidonis P, Stolzenburg JU, Ost M, Keeley F, Traxer, et al. Percutaneous management of staghorn calculi in horseshoe kidneys: a multiinstitutional experience. *J Endourol* 2010;24:531-536.
21. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy MR, et al. Colonic perforation during percutaneous nephrolithotomy: study of risk factors. *Urology* 2006;67(5):937-941.

Evaluation of the Patients Admitted to the Emergency Room due to Poisoning in terms of Clinical Characteristics and Costs

Zehirlenme Nedeniyle Acil Servise Başvuran Hastaların Klinik Özellikler ve Maliyet Açısından Değerlendirilmesi

Hakan Hakkoymaz¹, Ali İhsan Kilci¹, Özlem Güler¹, Fatih Nazmi Yaman²,
Ramazan Azim Okyay³

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

² Istanbul Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Kahramanmaraş, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hakan Hakkoymaz

Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

T: +90 538 401 67 72 E-mail: : hhhkymz@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 20.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 08.07.2019

Orcid :

Hakan Hakkoymaz: <https://orcid.org/0000-0002-8568-8283>

Ali İhsan Kilci: <https://orcid.org/0000-0003-0029-3942>

Özlem Güler: <https://orcid.org/0000-0002-1444-7730>

Fatih Nazmi Yaman: <https://orcid.org/0000-0003-1555-4658>

Ramazan Azim Okyay: <https://orcid.org/0000-0001-8767-2771>

Abstract

Objective	In this study, it is aimed to evaluate the demographic, etiologic and clinical characteristics of the poisoning cases admitted to emergency room along with their costs to Social Security Institution. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):470-478).
Materials and Methods	This is a descriptive study. The data were obtained by retrieving the files of the patients who were registered for poisoning to a university hospital adult emergency service between October 2015 and October 2017 from the automation system.
Results	Of the patients, 60.3% were in the 18-24 age group, 30.6% were in the 25-34 age group and 60.0% were females. Of the admissions, 56.8% were due to suicide attempt. In the 18-24 age group and in women, poisonings were found more likely to be a suicide attempt. Of the patients, 50.6% admitted with drug poisoning. The second common cause of poisoning after drugs was carbon monoxide (CO) with 20.6%.
Conclusion	Poisoning is an important public health problem requiring urgent diagnosis and treatment. Most of the drug poisonings, which have a significant share in all poisonings, are suicide attempts. For this reason, the presence of psychiatric symptoms must be investigated in patients with drug poisoning. The second common cause of poisoning after drugs was found to be CO in our study. This situation should be taken into account especially for applications in winter period. Poisoning is also costly in terms of the health economy. It is important to raise public awareness of poisoning in order to prevent both health-related and financially adverse consequences
Keywords	Emergency room, costs, poisoning

Öz

Amaç	Bu çalışmada acil servise başvuran zehirlenme olgularının demografik, etiyolojik ve klinik özellikleri ile bunların sosyal güvenlik kurumuna olan maliyetlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):470-478)
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamız tanımlayıcı tiptedir. Veriler, Ekim 2015-Ekim 2017 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi yetişkin acil servisine zehirlenme ön tanısıyla kaydı yapılan hastaların dosyalarının otomasyon sisteminden retrospektif olarak incelenmesi ile elde edilmiştir.
Bulgular	Hastaların %60,3'ü 18-24, %30,6'sı 25-34 yaş grubunda olup, %60,0'i kadındır. Başvuruların %56,8'inde etkenle maruziyet, intihar amacıyla gerçekleşmiştir. 18-24 yaş grubunda ve kadınlarda zehirlenmelerin daha çok intihar amaçlı olarak gerçekleştiği bulunmuştur. Hastaların %50,6'sı ilaç nedenli zehirlenme ile başvurmuştur. İlaç dışı başvuruların en sık nedeni ise %20,6 ile karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi olmuştur.
Sonuç	Zehirlenmeler, acil tam ve tedaviyi gerektiren önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüm zehirlenmeler içinde önemli bir paya sahip olan ilaca bağlı zehirlenmelerin büyük bölümü intihar amaçlı alım sonucu gerçekleşmiştir. Bu nedenle ilaç zehirlenmesi ile gelen hastalarda psikiyatrik tabloların varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Çalışmamızda ilaç dışı nedenlerle gerçekleşen zehirlenmelerin en büyük nedeni CO olarak bulunmuştur. Özellikle kış döneminde gelen başvurularda bu durum dikkate alınmalıdır. Zehirlenmeler, sağlık ekonomisi açısından da maliyetlidir. Zehirlenmelerin gerek sağlıkla ilgili, gerekse de mali açıdan yarattığı olumsuzlukların önlenmesi açısından toplumsal farkındalığın artırılması önemlidir.
Anahtar Kelimeler	Acil servis; maliyet; zehirlenme

INTRODUCTION

If any substance can cause damage to structures with its chemical effects, even in small quantities when digested, inhaled, absorbed or injected, that substance is called poison and the case is called the poisoning.¹

Poisoning cases are among the most common medical emergencies. Poisoning cases can be accidental or due to suicide attempts, along with occupational exposure or as a consequence of the extended use of a medically required medicine.² While accidental poisoning cases are more commonly observed for children under 6 years old, intoxications due to suicide attempts are observed more frequently especially during puberty.³ Poisoning is the most common reason of nontraumatic coma for the patients under the age of 35, who were admitted to the emergency service.⁴ The annual incidence of poisoning in developed countries is between 0.02% and 0.93% and this rate continues to increase globally.⁵ It is reported that poisoning cases constitute 0.46-1.57% of all the emergency service admissions in Turkey.⁶ Causes of poisoning vary with the geographical area, socio-cultural and economic situation. Medications, nutrients, industrial and agricultural toxic substances are the most common causes of intoxication.⁴ The most common cause of poisoning cases in our country is suicidal attempts and it is observed that most them are multiple medicine intake induced intoxications.^{5,6} The cases which require hemodynamic close follow-up are being monitored in the intensive care unit and these follow-ups are more costly when compared to other clinical applications and admissions.

Despite admissions due to poisoning constitute an important part of the emergency service admissions and there are a lot of publications concerning the clinical picture due to these poisoning cases, the number of studies which approach to the matter costwise are insufficient.

In the light of this information, we aimed to evaluate the demographic, etiologic and clinical characteristics of the

patients who were admitted to a university hospital due to poisoning and their cost to Social Security Institution (SSI).

MATERIALS and METHODS

Type of the Study

In this descriptive study, reports of the patients who were admitted to the Adult Emergency Service of a university hospital between October 2015 and October 2017 with the initial diagnosis of intoxication were retrieved from automation system and analyzed retrospectively.

The inclusion criteria were as follows: Patients' age, gender, time of admission, application period, the substances causing the poisoning, the form of poisoning, cause of the substance intake, symptoms, prognosis, and the costs were evaluated; and above 18 year old patients with complete demographic data were included to the study. Patients under 18 years old and patients whose file information and demographic data were missing despite having the pre-diagnosis of intoxication were excluded from the study.

Data analysis

The costs included in the cost analyses comprised of patients' all direct costs invoiced to SSI, from their arrival to emergency service upon their discharge from hospital. Total cost of health services were converted to United States Dollar (\$) from Turkish Lira, using the 2015, 2016 and 2017 years' average USD/TRY parity value which is 3.10.

Demographic data were outlined as numbers and percentage. The differences between groups in categorical variables have been analyzed with Chi-square test. Data were evaluated according to Shapiro Wilk Test to check if they fit to the normal distribution. Numerical measurements were presented as mean \pm standard deviation; median and minimum-maximum. Mann Whitney U test and Kruskal Wallis tests were utilized while comparing the measurements of different groups, and Spearman Correlation Test is used for correlation analysis. P values lower than 5 %

was considered to be statistically significant. SPSS 16.0 program was used for data analysis.

Ethics Committee Approval

The study got approval from local ethics board by the decision number 13, dated 06.12.2017.

RESULTS

The total number of admissions to the emergency service between the dates of October 2015 and October 2017 was 177,617 and 385 of them were poisoning (0.21% of total admissions). 310 patients in total were included in this study who comply with the inclusion criteria.

Of the patients, 60.3% belong to 18-24, 30.6% of them belong to 25-34 age group and 60.0% of them were women. In 56.8% of the admissions, exposure to the agent was due to suicide attempt. Of the patients, 50.6% (n = 157) applied with medicine induced intoxication. It was determined that 61.8% of the medicine induced admissions (n = 97) was due to single use; 38.2% (n = 60) of them was due to multiple medicine intake. The most common cause of admission other than medication was carbon monoxide (CO) poisoning with the ratio of 20.6% (Table 1).

When the form of exposure of the poison is evaluated, it is determined that 79.4% of them were oral intakes. It is determined that patients apply to the hospital averagely 129.63 ± 156.23 minutes after the exposure and the duration of hospital stay is 0.88 ± 2.02 days on average.

When the form of exposure is evaluated by the age groups, difference between them found to be meaningful ($\chi^2 = 14,756$, $p = 0.001$). It is determined that especially for the age group of 18-24, reason behind the poisoning is more likely to be a suicide attempt. When the form of exposure is evaluated by gender, it is determined that women who were admitted to the hospital due to intoxication has a high incidence of attempted suicide ($\chi^2 = 8,421$, $p = 0.004$).

Table 1. Demographic characteristics of patients admitted to the emergency room due to poisoning

Demographic Features	Number	Percentage
Age (year)		
18 – 24	187	60.3
25 – 34	95	30.6
35 and above	28	9.0
Gender		
Male	124	40.0
Female	186	60.0
Form of exposure		
By accident	134	43.2
Suicidal purposes	176	56.8
Factor		
Medication	157	50.6
Carbon monoxide	64	20.6
Food	22	7.1
Corrosive material	21	6.8
Pesticides	20	6.5
Fungus	13	4.2
Alcohol	13	4.2

Even though suicide attempts are the most common reason behind medicine-induced intoxications, no statistically significant difference has been found between exposure forms of singular or multiple intake ($\chi^2 = 188,458$, $p < 0.0001$)(Table 2).

Antidepressants are the most common cause of drug-induced poisoning 16.5% (n = 51). Analgesics follow them with 15.5% (n = 18). Distribution of drug-induced poisonings according to the medicine subgroups are presented in Table 3.

The cost of 310 patients who were admitted with poisoning to SSI was 56536,64 \$. No statistically significant difference in costs has been found according to age groups, gender and type of medicine in intoxications with single medicine intake. On the other hand, it is determined that the costs are higher for suicidal poisonings ($p < 0.0001$), medicine-induced intoxications ($p < 0.0001$) and in cas-

Demographic Features	Form of exposure		P
	By accident (Number-Percent)	Suicidal (Number-Percent)	
Age (year)			
18 – 24	65 (48.5%)	122 (69.3%)	0.001
25 – 34	51 (38.1%)	44 (25.0%)	
35 and above	18 (13.4%)	10 (5.7%)	
Gender			
Male	66 (49.3%)	58 (33.0%)	0.004
Female	68 (50.7%)	118 (67.0%)	
Factor			
Medication	8 (6.0%)	149 (84.7%)	0.0001
Non-medication	126 (94.0%)	27 (15.3%)	
Single or multiple medication intake			
Single	5 (62.5%)	92 (61.7%)	0.966
Multiple	3 (37.5%)	57 (38.3%)	

Medication sub-groups	Number	Percent ^a
Antidepressant	51	16.5
Analgesics	48	15.5
Antibiotics	22	7.1
Antihypertensives	18	5.8
Antiepileptic	17	5.5
Antipsychotics	16	5.2
Anaesthetics	15	1.8
Anti-influenza	14	4.5
Other ^b	41	13.2

a: Since there is multiple medication use, the sum of the rates exceeds 100%
b: Oral antidiabetics, antihyperlipidemics, anticoagulant agents, thyroid preparations, lithium etc.

es who required intensive care is needed ($p < 0.0001$). In addition, it was found that multiple medicine intake poisonings were more costly when compared to single medicine intake poisonings ($p = 0.039$) (Table 4). Positive and significant correlations are found between the cost factor and hospital admission time upon exposure and hospitalization duration, in the linkage analysis (respectively $r = 0.369$; $p < 0.0001$ and $r = 0.844$; $p < 0.0001$). In addition, a positive and significant correlation was found between

hospital admission time upon exposure and hospitalization duration ($r = 0.461$; $p < 0.0001$).

Distribution of cost according to non-medication induced poisoning cause is presented in Figure 1. Accordingly, highest median cost of 323,2 \$ (minimum = 22,04; maximum = 2898,22) for non-medicinal poisoning is of pesticide poisoning; the least median cost 13,92 \$ (minimum = 6,29; maximum = 269,05) is of alcohol poisoning.

Table 4. Distribution of costs to SSI by groups

Groups	Cost (\$ (median (min-max))	p
Age (year)		
18 – 24	50,14 (5-972,58)	0.717 ^a
25 – 34	41,59 (9,93-53339,67)	
35 and above	81,9 (6,31-745,161)	
Gender		
Male	57,45 (5-5339,67)	0.888 ^b
Female	46,09 (7,95-1260,37)	
Form of exposure		
By accident	28,14 (6,29-1636,35)	0.0001 ^b
Suicidal purposes	163,68 (5-5339,88)	
Factor		
Medication	68,88 (5-1260,37)	0.0001 ^b
Non-medication	30,3 (6,29-5339,88)	
Single or multiple intake of medication		
Single	63,23 (5-1260,37)	0.039 ^b
Multiple	203,39 (11,96-972,63)	
Drug subgroup^c		
Antiepileptic	212,05 (37,57-375,98)	0.098 ^a
Anaesthetics	123,2 (10,83-663,64)	
Antihypertensives	73,75 (7,95-331,71)	
Antipsychotics	68,88 (19,12-318,73)	
Antidepressant	67,90 (33,01-589,88)	
Antibiotics	39,93 (23,51-64,60)	
Analgesics	37,77 (5-612,64)	
Other ^d	78,85 (15,58-1260,37)	
Intensive care requirement		
Yes	331,71 (60,89-5339,88)	0.0001 ^b
No	33,69 (5-2898,22)	

\$: Dollar
 a: Determined with Kruskal Wallis test
 b: Determined with Mann Whitney U test
 c: the analysis included only patients with single medication intake
 d: Oral antidiabetics, antihyperlipidemics, anticoagulant agents, thyroid preparations, lithium, etc.

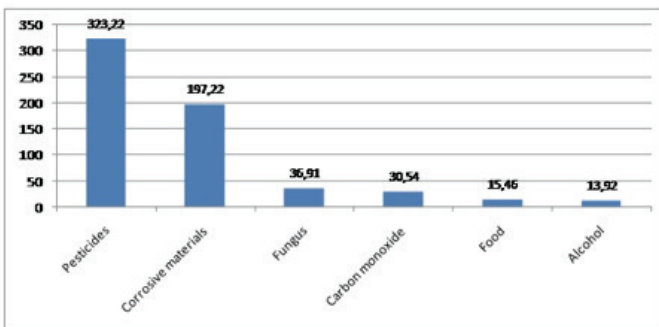


Figure 1. Distribution of median costs of non-medication poisoning agents (\$)

DISCUSSION

Poisoning is an important public health problem for our country. In poisoning cases; preventive measures, rapid diagnosis and early use of antidotes during treatment reduce the mortality and morbidity rates.⁷ According to the data from National Poisons Information Centre, which was founded in Ankara in 1988, poisoning case admission counts were 1,100 in 1988, 18,841 in 2000, 47,452 in 2006 and, 77,988 in 2008. This increase in the number of poison case reports after 2006 is thought to be related to the increase in the awareness among patients and physicians. Accidental and suicidal poisonings are sources of serious morbidity and mortality worldwide and they lead to high health expenditures.^{8,9,10} The aim of this study is to analyze the demographic, etiologic, clinical characteristics and costs of poisoning cases admitted to the emergency department of our university.

Annual emergency department admission rates worldwide due to poisoning vary between 0.07% and 0.70%.^{11,12,13} A study conducted in Oman in 2001 and has found this rate to be 0.18%.¹⁴ In epidemiological studies conducted in our country, this rate is reported to be between 0.70% and 5%.^{3,15} In this study, the rate of annual admissions to the emergency room due to poisoning was determined as 0.21%; this figure was lower than the national data but close to the average of the data worldwide. It is thought that this ratio is below the national data, because our hospital is a tertiary university hospital.

According to the American Association 2014 reports, poisoning has been observed to have more prevalence in the 20-35 age gap and female population (56%).¹⁶ Studies conducted in our country, average poisoning age is generally between 25 and 35 years, and the incidence of poisoning is more common in women below the age of 35.^{3,17,18,19} In our study, 90.9% of survey respondents were between the 18-34 age gap, women population ratio was also found to be higher, consistent to previous studies.

In studies conducted in our country and in different countries, it was determined that poisoning due to suicidal purposes outweigh accidental occurrences.^{1,17,20,21,22} In our study, 176 (56.8%) of poisoning cases were due to suicide attempt, 134 (43.2%) were accidental and poisoning due to suicide purposes were found to be high in accordance with the literature. In the study Dal et al. conducted in Turkey, accidental poisoning was found to be 13.5%.¹⁷ Accidental poisoning rate was found to be relatively higher in our study. In this study, the second most common cause of poisoning is found to be CO poisoning, following medicine intoxication. CO poisoning is a common health problem in the winter and fall months of our region, thus accidental poisoning in our study was considered high compared to other studies.

According to United States of America (USA) data, 79.63% of poisoning cases were reported to be oral, 6.67% were dermal and 5.83% were inhalation/nasal exposures.²³ In a study conducted in Turkey, cases admitted to emergency room were 83.9% oral, 8.2% inhalation/nasal, 7.9% dermal exposures. Our study supports the literature and 79.4% of the cases have been orally exposed to poisoning.

In a study conducted in the USA, medicine induced poisonings were determined to be quite often.²⁴ Analgesic and psychotropic agents were observed to be the most common causes of hospital admission in medicine induced intoxications in Western Europe and North America.²⁵ In studies conducted in Turkey, the most common cause of poisoning was found to be medicine; and analgesics, antidepressants and antibiotics respectively are the most common medicine groups that cause poisoning.^{1,3,17,22,26} In this study, there were 157 medicine induced poisoning cases (50.6%), of which 149 (84.7%) were for suicidal purposes. Most common medication poisoning is found to be due to antidepressants (16.5%) and analgesics (15.5%). We believe such high rates of observation with these medicine groups is because they are easy to access, commonly prescribed and widely used. In the study conducted by Yeşil

et al. nutrition is the leading cause of non-medicinal intoxication with the rate of 42.8%, while Özköse et al. has found the leading cause of non-medicinal intoxication to be CO poisoning with the rate of 17.6%.^{1,27} Another study has found the leading non-medicinal intoxication cause to be corrosive substance intake and CO poisoning as the second most leading cause.¹⁹ In this study the most common cause of non-medicinal admissions, were found to be CO poisoning with 20.6%. We believe that frequent use of coal burning stoves in the rural areas and strong winds especially during the fall and winter months are related to the increase in CO poisoning frequency.

In the literature, there are not enough studies on the costs of cases admitted to the emergency department due to poisoning. In a study conducted in 2014, the average cost of patients admitted with paracetamol poisoning to the Emergency Rooms in New Zealand was found to be 686,89 \$.²⁸ In another study, the average total cost of cases hospitalized in the intensive care unit due to intoxication was found to be 18958 \$.²⁹ In the study of poisoning referrals to the emergency room for suicidal purposes in our country, average cost was found to be 144,06 \$.³⁰ Another study conducted in 2008, the average cost of staying in the intensive care for the patients referred as a result of poisoning, was found to be 821 \$.³¹ In a study conducted in 2015, the average hospital cost of poisonings was found to be 24,23 \$ In the same study, there was a linear relationship between age and cost and that women population have a higher hospital cost.³² In our study, total cost of cases admitted to our hospital with intoxication for two years has been found to be 56536,64 \$ and the average cost is calculated as 182,32 \$. Causes of high cost burden can be interpreted as; more defensive approach of physicians to forensic cases, malpractice cases and unnecessarily long hospitalization period due to the distrust of the information given by patients. In our study, no statistically significant difference was found in the cost distribution according to age groups and gender. We believe that due to the fact that 90% of the poisoning related applicants are in the 18-35

age group, there is no linear relationship between age and cost. In addition, the low incidence of additional diseases in the young age group compared to the adult and the elderly population; decreases the length of hospitalization period, the need for examination and consultation, and reduces the cost.

In a study conducted in our country, the average cost of suicidal attempts were calculated to be 130,67 \$, and the hospital cost of accidental poisonings were calculated as 79,25 \$.³³ In another study conducted on the intensive care patients, average costs of poisoning due to suicide was found to be 711 \$, and of accidental poisoning as 1036 \$. In our study, the median cost was higher in suicidal poisonings and this result was statistically significant ($p < 0.0001$). Medication intoxication is generally on the forefront in suicidal poisonings and majority of those are multiple medication intakes. We believe the cause of such high costs to be; the requirement of further examination due to unidentified levels of medication depending on multiple intakes, keeping the average length of follow-up duration long, diversity in treatment options and the necessity to intensive care units. In addition, costs were found to be higher in medication-induced intoxication and poisonings that are in need of intensive care and this result was statistically significant ($p < 0.0001$). We believe that the cause of the high cost of medicinal intoxication is similar to that of suicidal poisonings.

Suicidal poisoning is investigated in two groups, medicine related and non-medicine related intoxication. In a study that compared non-medicinal poisoning with medicinal poisoning in terms of their costs, a statistically significant difference was found between those two groups.³⁰ Poisonings due to pesticides have been reported to have a higher hospitalization rate and longer hospitalization period time compared to medicinal intoxications.³⁴ Other factors that contribute to the increased cost can be stated as, the requirement for more aggressive, intense and expensive treatment methods for non-medicinal (pesticides etc.) in-

toxication, such as mechanical ventilation, dialysis etc. In our study, even though the costs of medicine related poisoning is statistically and significantly higher compared to non-medicinal intoxication, when non-medicinal intoxications were evaluated within themselves, cost of pesticide related intoxication has been found to be higher compared to other reasons.

Hospitalization duration of patients who were admitted due to poisoning, range between 1.6 - 6.4 in the literature, however, average hospitalization time has been found to be 0.88 ± 2.02 days in our study.^{30,35,36} Reason for such short hospitalization durations are thought to be due to the small number of cases in our study that require longer hospitalization time, such as pesticide and corrosive substance poisoning.

As a result, poisoning is a major public health problem that requires immediate diagnosis and treatment. Medication related poisoning has an important share in all poisonings and a large proportion of those poisonings are a result of suicidal intake. A significant portion of the medication used for this purpose is psychiatric drugs. For this reason, presence of psychiatric disorders should be investigated in patients that were admitted with drug poisoning and psychological support should be provided to the patient, if deemed necessary. In our study, CO poisoning was the major cause of non-medicinal poisoning. This should be taken into account in referrals where coal is widely used, especially during winter. Poisonings which cause significant rates of mortality and morbidity, are also costly in terms of health economics. It is important to increase public awareness in terms of preventing the negative effects of poisoning on health and financial issues.

References

- Yeşil O, Akoğlu H, Onur Ö, Güneysel Ö. Retrospective evaluation of poisoning patients in the Emergency Department. *Marmara Medical Journal* 2008; 21(1): 26-32.
- Ayan M, Başol N, Karaman T, Taş U, Esen M. Retrospective Evaluation of Emergency Service Patients with Poisoning: a 20 Month Study. *JAEM* 2012; 11: 146-50.
- Deniz T, Kandış H, Saygun M, Büyükköçak Ü, Ülger H, Karakuş A. Evaluation of Intoxication Cases Applied to Emergency Department of Kirikkale University Hospital. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 11(2): 15-20.
- Demirel İ. A Retrospective Analysis of Intoxication Cases in Intensive Care Unit of Elazığ Education and Research Hospital. *Fırat Tıp Dergisi* 2010; 15(4): 184-187.
- Ozayar E, Değerli S, Gülec H, Şahin Ş, Dereli N. Retrospective Analysis of Intoxication Cases in the ICU. *Yoğun Bakım Derg* 2011; 3: 59-62.
- Çanakçı E, Kaya Y, Karataş A. Retrospective analysis of intoxication cases admitted to our intensive care unit. *Kocatepe Medical Journal* 2017; 18: 100-5.
- Kondolat M, Akyıldız B, Görözen F, Kurtuluş S, Patroğlu T. Evaluation of the poisoning cases who applied to the Pediatrics Emergency Unit. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52: 68-74.
- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53(10): 962-1147.
- Gjersting L, Jonassen KV, Biong S, Ravndal E, Waal H, Bramness JG, et al. Diversity in causes and characteristics of drug-induced deaths in an urban setting. *Scand J Public Health* 2013; 41(2): 119-25.
- Gallagher LM, Kappatos D, Tisch C, Ellis PM. Suicide by poisoning in New Zealand—a toxicological analysis. *N Z Med J* 2012; 125(1362): 15-25.
- McCaig LF, Burt CW. Poisoning-related visits to emergency departments in the United States, 1993-1996. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(7): 817-26.
- Pinar A, Fowler J, Bond GR. Acute poisoning in Izmir, Turkey—a pilot epidemiologic study. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31(4): 593-601.
- Thomas SH, Bevan L, Bhattacharyya S, Bramble MG, Chew K, Connolly J, et al. Presentation of poisoned patients to accident and emergency departments in the north of England. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15(6): 466-70.
- Hanssens Y, Deleu D, Taqi A. Etiologic and demographic characteristics of poisoning: a prospective hospital-based study in Oman. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39(4): 371-80.
- Karakaya A, Vural N. Acute poisoning admissions in one of the hospitals in Ankara. *Hum Toxicol* 1985; 4(3): 323-6.
- Albert M, McCaig LF, Uddin S. Emergency department visits for drug poisoning: United States, 2008-2011. *NCHS Data Brief* 2015; 196: 1-8.
- Dal O, Kavak H, Akay S, Ünlüer E, Aksay E. Retrospective evaluation of poisoning patients in the emergency department. *Journal of Contemporary Medicine* 2013; 3(1): 22-27.
- Akbaba M, Nazlıcan E, Demirhindi H, Sütölk Z, Gökel Y. Etiological and demographic characteristics of acute adult poisoning in Adana, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26(5): 401-6.
- Ayoğlu FN, Ayoğlu H, Kaptan YM, Turan İÖ. A Retrospective Analysis of Cases with Acute Poisoning in Zonguldak, Turkey. *Journal of the Turkish Anaesthesiology & Intensive Care Society* 2009; 37(4): 240-8.
- Abdollahi M, Jalali N, Sabzevari O, Hoseini R, Ghanea T. A retrospective study of poisoning in Tehran. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35(4): 387-93.
- Milev V, Mikhov D. Attempted suicide by poisoning in the Sofia region. *Br J Psychiatry*. 1992; 160: 560-2.
- Akköse Aydın Ş, Köksal Ö, Fedakar R, Emircan Ş, Durmuş O. Poisoning Cases in Adults in the Years 1996-2004. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 32(1): 25-27.
- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53(10): 962-1147.
- Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(50-51): 1445-1452.
- Meredith TJ. Epidemiology of poisoning. *Pharmacol Ther* 1993; 59(3): 251-6.
- Karcioglu Ö, Ayrik C, Tomruk Ö, Topaçoglu H, Keleş A. Retrospective Analysis of Adult Poisoning Cases in the Emergency Department. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2000; 17(3): 156-62.
- Ozköse Z, Ayoglu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18(10): 614-8.
- Fountain JS, Hawwari H, Kerr K, Holt A, Reith D. Awareness, acceptability and application of paracetamol overdose management guidelines in a New Zealand emergency department. *N Z Med J* 2014; 127(1402): 20-9.
- Fernando SM, Reardon PM, Ball IM, van Katwyk S, Thavorn K, Tanuseputro P, et al. Outcomes and Costs of Patients Admitted to the Intensive Care Unit Due to Accidental or Intentional Poisoning. *J Intensive Care Med* 2018 (doi: 10.1177/0885066617754046).
- Serinken M, Karcioglu O, Sengul C, Turkcuier I, Keysan MK. Hospital costs of managing deliberate self-poisoning in Turkey. *Med Sci Monit* 2008; 14(3): 152-8.
- Sut N, Memis D. Intensive care costs of acute poisoning cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46(5): 457-60.
- Kılıçlı E. Characteristics and cost analysis of poisoning cases who admitted to Başkent University Ankara Hospital Adult Emergency Service between 2011 and 2014. *Tıpta uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara*; 2015.
- Akar T, Derinöz O, Demirel B. Drug intoxications and hospital costs. *Turk Arch Ped* 2007; 42: 103-6.
- Seydaoglu G, Satar S, Alparslan N. Frequency and mortality risk factors of acute adult poisoning in Adana, Turkey, 1997-2002. *Mt Sinai J Med* 2005; 72(6): 393-401.
- Cengiz M, Baysal Z, Ganıdaglı S, Altındag A. Characteristics of poisoning cases in adult intensive care unit in Sanliurfa, Turkey. *Saudi Med J* 2006; 27(4): 497-502.
- Yeo HM. The cost of treatment of deliberate self-harm. *Arch Emerg Med* 1993; 10(1): 8-14.

18 Yaş Altı Yabancı Cisim Aspirasyonu Olgularının İncelenmesi

Evaluation of Foreign Body Aspiration Cases Under 18 Age

Hüseyin Kafadar¹, Safiye Kafadar²

¹ Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Adli Tıp AD. Türkiye.

² Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi. Radyoloji AD. Türkiye.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hüseyin Kafadar

Adıyaman University, Department of Forensic Medicine,, Adıyaman /Turkey

T: +90 506 909 11 66 E-mail: : dr.hkafadar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 22.08.2019

Orcid :

Hüseyin Kafadar: <https://orcid.org/0000-0002-6844-7517>

Safiye Kafadar: <https://orcid.org/0000-0003-4070-9615>

Öz

Amaç	Özellikle çocukluk döneminde yabancı cisim aspirasyonları yaşamsal tehlike oluşturabilen, acil ve adli tıp pratiğinde sık karşılaşılan, acil tanı ve tedavi gerektiren durumlardır. Bunun için uygun görüntüleme yöntemleri kullanılmalı ve şüpheli olgularda daha dikkatli olunmalıdır. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):479-484)
Gereç ve Yöntemler	Radyoloji kliniği Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi (PACS- Picture Archiving Communication Systems) üzerinden 01.01.2014 ile 31.12.2018 tarihleri arasında yabancı cisim aspirasyonu tanısı olan olgular değerlendirilmeye alındı. Olgular yaş, cinsiyet ve aspire edilen yabancı cisim (gıda, metal ve plastik) türlerine ve anatomik lokalizasyona göre incelendi.
Bulgular	Çalışma kriterlerine uygun olan (0-18 yaş) 108 olgu değerlendirildi. 67 olgunun erkek ve 41 olgunun kadın cinsiyete sahip olduğu, yaş ortalaması 5,32± 6,12 olduğu tespit edildi. En sık aspirasyona neden olan yabancı cismin 75 (%69,4) olgu ile gıda muhtevası olduğu belirlendi. En sık gıda muhtevası karışım şeklinde aspire edildiği, belirlenebilen gıdalar arasında fındık, ceviz, havuç ve nar gibi gıdaların olduğu tespit edildi. En sık 0-5 yaş grubundaki olgularda aspirasyon görüldüğü tespit edildi.
Sonuç	Yabancı cisim aspirasyonları önlenebilir olaylardır. Bu nedenle özellikle risk grubundaki yaş gruplarında aile eğitimiyle bu oranı düşürmek mümkündür. Bu çalışmanın amacı; 18 yaş altı olgularda yabancı cisim aspirasyonlarını geriye dönük olarak inceleyerek radyolojik bulgular ve adli tıp açısından incelemektir.
Anahtar Kelimeler	Yabancı cisim aspirasyonu, tomografi, adli tıp, bronkoskopi

Abstract

Objective	<i>Especially in childhood, foreign body aspirations can be life-threatening, emergency and forensic medical practice are common situations, and require urgent diagnosis and treatment. For this purpose, appropriate imaging methods should be used and suspected cases should be more careful. (Sakarya Med J 2019, 9(3):479-484).</i>
Materials and Methods	<i>There were evaluated onto the patients who were diagnosed with foreign body aspiration between 01.01.2014 and 31.12.2018 on the Radiology Clinic Image Archiving Communication Systems. The cases were examined according to age, sex and foreign body (food, metal and plastic) and asymptomatic localization.</i>
Results	<i>108 patients (0-18 years of age) who met the study criteria were evaluated. A total of 67 cases of male and 41 female patients were female, mean age was 5.32 ± 6.12. The most frequent cause of aspiration was food content in 75 (69.4%) cases. It was determined that the most common foods were aspirated in the form of a mixture, and foods such as peanuts, walnuts, carrots and pomegranates were determined. Foreign body aspiration was observed in the cases most frequently in the 0-5 age group.</i>
Conclusion	<i>Foreign body aspirations are preventable. Therefore, it is possible to reduce the rate with family education especially in the age groups in the risk group. In this study, we aimed to examine the foreign body aspirations in the cases below 18 years of age.</i>
Keywords	<i>Foreign body aspiration, tomography, forensic medicine, bronchoscopy</i>

GİRİŞ

Yabancı cisim aspirasyonları (YCA) trakeobronşial sisteme bir cismin kaçması şeklinde tanımlanabilir. Akut solunum yolu tıkanıklıklarının en sık nedeni YCA'dır. YCA tüm yaş gruplarında görülebilen ve yaşamsal tehlike oluşturabilen, hatta ölümlü sonuçlanabilen klinik durumdur. Ancak çocukluk döneminde, özellikle de dört yaş altı grupta, daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır.^{1,2}

Aspire edilen cismin çeşitliliği ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye, beslenme alışkanlıklarına, sosyoekonomik ve kültürel özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Sıklıkla meyve ve sebze parçaları gibi organik bileşenlerin yanı sıra, fındık-fıstık gibi küçük taneli yemişler olabilir. Bunun aksine organik olmayan, örneğin; toplu iğne, oyuncak parçaları, kalem kapakları, küpe ve nazarlık gibi, cisimler de aspire edilebilir.³⁻⁵

Aspire edilen cismin niteliği ve büyüklüğüne göre belirti ve bulguları da olgudan olguya göre değişiklik göstermektedir. Olgular asemptomatik olabileceği gibi çok ciddi solunum sıkıntısı ile de karşımıza çıkabilmektedir. YCA bağlı olarak hastalarda öksürük en sık rastlanan yakınmadır. Başlangıçta öksürük irritasyona bağlı ve nöbetler halinde kendini gösterir. Daha sonra yabancı cismin bronşa yerleşmesi sonucunda öksürük şiddetini kaybedebilir ve/veya özelliğini değiştirebilir.^{2,6-8} Diğer semptomlar ise dispne, hemoptizi, wheezing ve stridor şeklinde karşımıza çıkabilir. Dinleme bulgusu olarak hastalıklı bölgede solunum seslerinde azalma, ronküs ve raller duyulabilir.¹⁻³

Eğer erken tanı ve etkili müdahale edilirse komplikasyonları en aza indirmek mümkündür. Ancak tanı ve tedavide gecikme olduğunda ise komplikasyonlar ağırlaşır ve hatta ölümlü sonuçlanabilir. En sık karşılaşılan komplikasyonlar tekrarlayan pnömoniler, bronşiektazi ve akciğer apsesi gibi komplikasyonlardır.³⁻⁵

YCA'dan şüphelenilen tüm olgulara radyolojik görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır. Eğer aspire edilen

cisim radyopak ise iki yönlü akciğer grafisinde kolaylıkla görülebilirken non-opak maddelerin tanısı daha zordur.⁶⁻⁹ Çocukluk çağında yabancı cisim aspirasyonları sık karşılaşılan ve acil müdahale gerektiren klinik durumlardandır. Hasta öyküsü, klinik muayene bulguları ve radyolojik bulgular yabancı cisim aspirasyonunda doğru tanıya götüren önemli öğelerdir.^{7,8} Ancak şüpheli olgularda radyolojik olarak patolojik bulguların tespit edilememesi yabancı cisim aspirasyonu tanısını dışlamada yeterli değildir. Ciddi olgularda tanı ve tedavi için bronkoskopi gerekebilir.⁸⁻¹⁰ Modern bronkoskopik yöntemlerdeki gelişmelere paralel olarak tanı ve tedavide çok büyük ilerleme olmuştur. Buna bağlı olarak da yabancı cisim aspirasyonlarına bağlı ölüm oranlarında dramatik olarak düşme gözlemlendiği belirtilmektedir.^{1,9-12}

Bu çalışmada 18 yaş altı yabancı cisim aspirasyonu olguları incelendiğinden, çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmaya Adıyaman Üniversitesi girişimsel olmayan etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Adıyaman Eğitim Araştırma hastanesi radyoloji kliniği Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi (PACS-Picture Archiving Communication Systems) üzerinden hasta bilgilerine ulaşıldı. 01.01.2014 ile 31.12.2018 tarihleri arasında olguların, direkt grafi, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) ve Ultrasonografi (US) tetkikleri incelendi. Yabancı cisim aspirasyonu tanısı alan 18 yaş altı olgular değerlendirilmeye alındı. Olgular yaş gruplarına, cinsiyete ve aspire edilen yabancı cisim (gıda, metal ve plastik) türlerine ve anatomik lokalizasyona göre incelendi.

İstatistiksel analiz: Çalışmada tüm istatistiksel analizler, tablolar ve grafikler SPSS 22 (IBM Corp, Armonk, NY) programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak P değeri < 0,05 olan veriler anlamlı kabul edildi. Gruplar arasındaki korelasyon veya farkın varlığı istatistiksel olarak açıklandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak değerlendirildi.

rilirken sürekli değişkenler ve, tanımlayıcı istatistikler ise ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler gruplandırılarak yüzdeleri hesaplandı ve frekansları karşılaştırmak için uygunluğa göre ki-kare veya Fisher'in kesin testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya radyolojik olarak yabancı cisim aspirasyon tanısı alan 18 yaş altı 108 olgu değerlendirmeye alındı. Olguların yaş ortalamasının $5,32 \pm 6,12$ olduğu tespit edildi. Olguların 67'sinin (%62,03) erkek ve 41'inin (%37,07) olgunun kadın cinsiyete sahip olduğu tespit edildi. En sık aspirasyona neden olan yabancı cismin 75 (% 69,4) olgu ile gıda muhtevası olduğu belirlendi. En sık gıda muhtevası karışımı şeklinde aspire edildiği tespit edildi. Belirlenebilen gıdalar arasında fıstık, ceviz, havuç ve nar gibi gıdaların olduğu tespit edildi. 18 olgu (%16,7) ile ikinci sırada metal yabancı cisimlerin aspire edildiği ve 15 olguda (%13,9) plastik material aspirasyonu tespit edildi (Tablo 1). İstatistiksel olarak fark anlamlı değildi ($p > 0,05$).

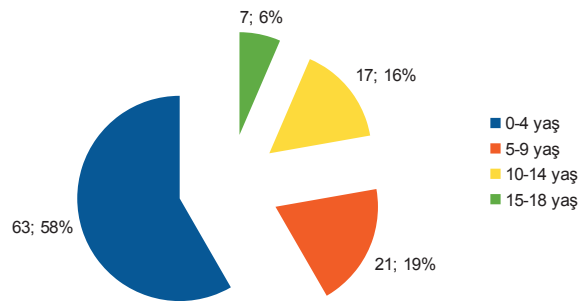
	Toplam		Sağ		Sol		Larinks -trakea		P
	(N=108)	(n=62)	(n=28)	(n=18)					
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama					
	Min-Max	Min-Max	Min-Max	Min-Max					
Yaş	5,9 (0 - 17)	5,9 (0 - 17)	5,8 (0 - 17)	5,9 (0 - 17)					
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet									
	41	(37,07)	23	(21,3)	10	(9,26)	8	(7,4)	
	67	(62,03)	39	(36,1)	18	(16,7)	10	(9,26)	
Cause									
Gıda	75	(69,4)	43	(39,8)	21	(46,2)	11	(10,2)	0,319 ²
Metal	18	(16,7)	11	(10,2)	4	(3,7)	3	(2,8)	
Plastik	15	(13,9)	8	(7,4)	3	(2,8)	4	(3,7)	
Toplam	108	(100)	62	(57,4)	28	(25,9)	18	(16,7)	
χ^2 , $p > 0,05$									

Larinks ve trakeada yabancı cisim bulunan 18 olgu (% 16,7) sağ bronş ve bronşiolde yabancı cisim tespit edilen

62 olgu (% 57,4) ve sol bronş ve bronşiolde yabancı cisim tespit edilen 28 olgu (% 25,9) olduğu belirlendi (Tablo 2). Anatomi olarak en sık 55 olgu ile (% 50,92) sağ ana bronşta yabancı cisim olduğu belirlendi. İstatistiksel olarak fark anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0,05$).

Anatomik	Lokalizasyon	n	%
Larinks		4	3,7
Trakea ve karina		14	12,96
Sağ Akciğer (toplam)		62	57,4
Ana bronş		55	50,92
Alt lob bronşu		5	4,62
Orta lob bronşu		2	1,81
Sol Akciğer (toplam)		28	25,92
Ana bronş		21	19,44
Alt lob bronşu		7	6,48
Bilateral		6	5,55

Olguların yaş grupları açısından incelendiğinde; 63 olgu (% 58) ile aspirasyonun en sık 0-4 yaş grubunda görüldüğü tespit edildi. 5-9 yaş grubunda 21 (%19) olgu, 10-14 yaş grubunda 17 (%16) ve 14-18 yaş grubunda ise 7 (%6) olgu olduğu tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Yabancı cisim aspire eden olguların yaş gruplarına göre dağılımı görülmektedir.

Olguların 92'sine (%85,18) direkt grafi çekildiği bu olgulardan 42'sine BT ve/veya MR çekildiği tespit edildi. 6 (%5,5) olgunun acil laparaskopiye alındığı, 2 olguda manipülasyonla çıkarıldığı görülmüştür.

yon ve laringoskop yardımı ile yabancı cismin çıkartıldığı, sonrasında kontrol grafisi çekildiği belirlendi.

Enjektör kauçuk contasını aspire eden 2 yaşında bir olgu ve fındık aspire eden 1 yaşındaki bir olgunun eksitus olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

Yabancı cisim aspirasyonları tüm yaş gruplarında görülebilen ve acil müdahale gerektiren bir klinik durumdur. Trakeobronşiyal yabancı cisim aspirasyonu erişkinlerde çocuklara göre daha nadir görülmektedir. Yetişkinlerde proksimal hava yollarında obstrüksiyon ve asfiksi bulguları ile karşımıza çıkabileceği gibi, daha küçük obje veya gıda partiküllerinin distal hava yollarına kadar inmesi durumunda semptomların haftalar veya yıllar sonra da ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.¹⁻⁵

On sekiz yaş altı olgularda ise daha sık karşılaşılan, acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Çocuklarda yabancı cisim aspirasyon riskinin daha yüksek olmasının sebebi, çocukların ağızına nesne koyma alışkanlığı içerisinde olması, azı dişlerinin olmaması nedeniyle çiğnemeyi tam yapamaması ve ağız içindeki yiyecek partikülleri varken ağlama veya koşma esnasında yabancı cismin solunum yollarına kaçmasıdır. Aynı zamanda ağız ve yutma koordinasyon mekanizmalarının tam gelişmemiş olması da yabancı cismin solunum yoluna kaçmasını kolaylaştırıcı bir etkidir.^{1,6-10,13} Dört yaş altı çocuklarda aspirasyonun görülme oranı %75-80'e kadar çıkabildiği ve bu yaş grubundaki ölümlerin %7'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir.^{3,6-9} Ölüm oranlarının önceki dönemlerde %25 gibi yüksek olmasına rağmen, hızlı tanı yöntemlerinin gelişmesi ve bronkoskopi tekniklerinin ilerlemesine paralel olarak son yıllarda önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir.⁴⁻⁶

Sunulan bu çalışmadaki olguların büyük çoğunluğunun 63 olgu (% 58) ile en sık 0-4 yaş grubunda görüldüğü, 5-9 yaş grubunda 21 (%19) olgu, 10-14 yaş grubunda 17 (%16) ve 14-18 yaş grubunda ise 7 (%6) olgu olduğu tespit edildi.

Elde edilen verilerin literatür verileri ile uyumlu olduğu belirlendi. Çalışmada 2 olgunun (%1.85) öldüğü belirlendi. Bu oranın literatür verilerine göre daha düşük bulunmasının sebebinin öldüğü belirlenen olguların hastaneye getirilmemiş olabileceği şeklinde yorumlandı.

Bu çalışmada olguların 92'sine (%85.18) direk grafi çekildiği bu olgulardan 42'sine BT ve/veya MR çekildiği tespit edildi. 6 (%5.5) olgunun acil bronkoskopiye alındığı, 2 olguda manipülasyon ve laringoskop yardımı ile yabancı cismin çıkartıldığı, sonrasında kontrol grafisi çekildiği belirlendi. Diğer tüm olgularda (106 olgu) modern bronkoskopi uygulandığı tespit edildi.

Aspire edilen cisimlerin başında en sık gıda muhtevası içerikli maddeler gelmektedir. Aspire edilen besin maddelerinin başında taneli yiyeceklerden fındık, badem, ceviz, yer fıstığı, ay çiçeği çekirdeği, nar tanesi, patlamış mısır ve diğer kabuklu yemişlerin görülebileceği bildirilmiştir. Gıda maddelerinden daha az olarak organik olmayan cisimlerden para, iğne, kalem kapağı ve küçük oyuncak parçalarının aspire edildiği belirtilmiştir.^{1-3,10-14}

Sunulan bu çalışmada en sık aspirasyon nedeni 75 (% 69,4) olgu ile gıda muhtevası içerikli maddelerin olduğu tespit edildi. Tespit edilebilen gıdalar arasında fıstık, ceviz, havuç parçası ve nar tanesi gibi gıdaların bulunduğu belirlendi. 18 olgu (%16,7) ile ikinci sırada metal içerikli yabancı cisimlerin aspire edildiği, bu metal maddelerin çoğunlukla toplu iğne, kolye parçası ve oyuncak parçaları olduğu tespit edildi. Aspire edilen plastik materyaller 15 olguda (%13.9) tespit edildi. Bunların çoğunluğunun oyuncak parçaları olduğu veya çocuklara oynaması için verilen cisimlerin (örneğin enjektör) küçük parçası olduğu belirlendi.

Anatomik olarak yabancı cisimler solunum yollarında laringeks ve trakeada daha az sıklıkla görülürken, bronşlarda ise daha sık görüldüğü, bronşlardan da en sıklıkla sağ ana bronşta görüldüğü belirtilmektedir.^{1,9-13} Sağ ana bronşun trakeadan dik açı ile ayrılması, çapının daha geniş ve daha

kısa olması yabancı cisim aspirasyonlarının en sık görülme sebebi olarak açıklanmaktadır.^{13,14} Eren ve arkadaşlarının yaptığı yabancı cisim aspirasyonu şüphesi olan 1160 olguyu inceleyen çalışmada olguların % 91,43'den (n:1068) yabancı cisim tespit edildiği ve başarı ile çıkartıldığı belirtilmiştir.¹⁴ Aynı çalışmada çıkartılan yabancı cisimlerin anatomik lokalizasyonu incelendiğinde sağ akciğerde %60 oranında ve olguların %52'sinde sağ ana bronşta, sol akciğerde ise olguların %23'ünde yabancı cisim tespit edildiği, sol ana bronşta %18, trakea/karina da %13 ve larinkste %3 oranında yabancı cisim tespit edildiği ve çıkartıldığı belirtilmiştir.¹⁴

Sunulan bu çalışmada en sık sağ ana bronşta % 50.92 (n: 55), sol ana bronş ve bronşiollerde % 25.9 (n: 28), larinks ve trakeada ise yabancı cisim bulunan % 16.7 (n: 18) olgu tespit edildi. Elde edilen verilerin literatür verileri ile uyumlu olduğu belirlendi.

Cinsiyet açısından aspirasyondan erkeklerin daha çok etkilendiği, erkeklerin oranının kızlara göre ortalama iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir.⁴ Yayınların çoğunda erkek/kız oranının 1,5:1 ile 2,5:1 oranında değişebileceği belirtilmiştir.¹⁻³

Bu çalışmada 67 olgunun (%62,03) erkek ve 41 (%37,07) olgunun kadın cinsiyete sahip olduğu belirlendi. Erkek / kız oranının 1,7 : 1 olduğu ve bu verilerin literatürle uyumlu olduğu tespit edildi.

Yabancı cisim aspirasyonları acil müdahale gerektiren ve ölümlü sonuçlanabilen, ancak eğitim ve alınacak tedbirlerle azaltılabilir ve önlenebilir bir durumdur. Özellikle aile hekimlerinin ve çocuk doktorlarının risk grubunda, yani dört yaş altı çocuğu bulunan ailelere yönelik vereceği eğitimle aspirasyon oranlarını %30-35 oranında azaltmanın mümkün olabileceği belirtilmiştir.¹⁻⁵

Sonuç olarak; yabancı cisim aspirasyonları ölümlü sonuçlanabilen önlenebilir klinik durumlardır. Ek gıdalara ge-

çerken ve oyuncak seçiminde aile eğitimlerinin yabancı cisim aspirasyonlarını önemli oranda azaltacağı kanaatindeyiz.

Etik Onay

Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel olmayan Etik Kuruldan onay alınmıştır.

Finansman

Hiçbir kişi veya kurumdan maddi destek alınmamıştır.

Çıkar çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir

Kaynaklar

1. Sultan TA, van As AB. Review of tracheobronchial foreign body aspiration in the South African paediatric age group. *J Thorac Dis* 2016;8(12):3787-3796
2. İlçe Z. Tracheobronchial Foreign Body Aspiration İn Children. *Medical Journal of Kocaeli* 2012;2:47-54
3. National Safety Council, Research and Statistics Department. *Injury Facts 2008 Edition*. Itasca, Ill: National Safety Council; 2008:8:14-15.
4. Meteroğlu F, Onat S, Birak A. Three cases of interesting foreign body aspiration. *Dicle Medical Journal* 2014; 41 (3): 587-590. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2014.03.0480
5. Çapan N, Alıcı İÖ. Trakeobronşial yabancı cisim aspirasyonu. *Solunum Hastalıkları* 2009; 20 (1): 39-42.
6. Kaya A, Bilgin UE, Şenol E, Koçak A, Aktaş EÖ, Şen F. İzmir'de yapılan bebeklik dönemi adli otopsi: 1999-2007. *Ege Tıp Dergisi* 2010;49:177-84.
7. İlhan H. Çocuklarda yabancı cisim aspirasyonları, *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2017;31:40-45.
8. Hasdıraz L, Biçer C, Bilgin M, Oğuzkaya F. Turban pin aspiration: non-asphyxiating tracheobronchial foreign body in young Islamic women. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:273-5.
9. Soysal O, Kuzucu A, Ulutas H. Tracheobronchial foreign body aspiration: a continuing challenge. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:223-6.
10. Eren S, Balci AE, Dikici B, Doblan M, Eren MN. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. *Ann Trop Ped*. 2003;23:31-7.
11. İlçe Z. Çocuklarda Trakeobronşial Yabancı Cisim Aspirasyonu. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2012;2: 47-54.
12. Svedström E, Puhakka H, Kero P. How accurate is chest radiography in the diagnosis of tracheobronchial foreign bodies in children? *Pediatr radiol* 1989;19:520-2.
13. Cohen S, Avital A, Godfrey S, Gross M, Kerem E, Springer C. Suspected foreign body inhalation in children: what are the indications for bronchoscopy? *J Pediatr* 2009;155(2):276-80.
14. Eren S, Balci AE, Dikici B, Doblan M, Eren MN. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. *Ann Trop Paediatr* 2003;23(1):31-7.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Microorganism Isolated from Blood Culture and Their Antimicrobial Susceptibilities Obtained at Kahramanmaraş Sütçü Imam University Health Practice and Research Hospital

Burak Küçük, Gökhan Arıcan, Damla Gülderen, Hacer Uğurlu, Kezban Tülay Yalçınkaya, Murat Aral

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Burak Küçük

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Avşar Mah. Batı Çevreyolu Blv. No:251/A 46040 Onikişubat/Kahramanmaraş

T: +90 535 303 28 08 E-mail: : dr.burakkucuk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.07.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 02.09.2019

Orcid :

Burak Küçük: <https://orcid.org/0000-0001-5596-3347>

Gökhan Arıcan: <https://orcid.org/0000-0002-2002-1904>

Damla Gülderen: <https://orcid.org/0000-0002-6645-9266>

Hacer Uğurlu: <https://orcid.org/0000-0001-6126-5502>

Kezban Tülay Yalçınkaya: <https://orcid.org/0000-0002-6324-4585>

Murat Aral: <https://orcid.org/0000-0002-3576-4380>

Öz

Amaç	Kan dolaşımı enfeksiyonları, mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Çalışmamızın amacı kan kültürlerinde en sık belirlenen enfeksiyon etkenlerini ve antibiyotik duyarlılıklarını saptamaktır. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):485-491)
Gereç ve Yöntemler	1 Ocak 2018 - 31.Aralık 2018 tarihleri arasında çalışılan 3719 izolat çalışmaya dahil edilmiştir. Kan kültürü örnekleri BACT/ALERT 3D otomatize sistemi ile inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları Phoenix otomatize sistem ile yapılmıştır
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen 3719 kan kültürü örneğinin 2822'sinde (%75.8) Gram pozitif bakterilerin, 584'ünde (%16.7) Gram negatif bakterilerin, 180'ünde (%4.8) mayaların ürettiği görülmüştür. En sık izole edilen Gram negatif bakteriler Escherichia coli 227 (%36.37), Klebsiella pneumoniae 126 (%20.19) olarak bulunmuştur. Gram pozitif bakterilerin 2245'inin koagülaz negatif Staphylococcus türleri, 251'inin (%8.8) Enterococcus spp., 194'ünün (%6.87) Staphylococcus aureus olduğu saptanmıştır. Gram negatif bakterilere etkili antibiyotikler karbapenemler, aminoglikozidler ve tigesiklin olarak bulunmuştur. Tüm Acinetobacter izolatları karbapenemlere dirençli bulunmuştur. Staphylococcus aureus izolatlarında vankomisin direnci saptanmazken metisilin direnci %55, koagülaz negatif Staphylococcus izolatlarında metisilin direnci %84 olarak bulunmuştur. Enterococcus spp. izolatlarında vankomisin direnci %9.7 olarak bulunmuştur
Sonuç	Sonuç olarak bakterilerin direnç oranlarının bu denli yüksek olması enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması gerektiğini düşündürmektedir
Anahtar Kelimeler	Antibiyotik direnci; kan kültürü; kan dolaşımı enfeksiyonu; mikroorganizma

Abstract

Objective	Blood stream infections remain a major cause of morbidity and mortality. The aim of this study is to determine the types of microorganisms and antibiotic susceptibility isolated from blood cultures. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):485-491).
Materials and Methods	3719 isolates which were studied between 1 January 2018 – 31 December 2018, identified included in the study. Blood culture samples were incubated in BACT/ALERT 3D automated system. Identification and antibiotic susceptibility of microorganisms were done with Phoenix automated system.
Results	Of the isolated 3719 microorganisms, 2822 (75.8%) were Gram positive, 584 (16.7%) were Gram negative, 180 (4.8%) were yeasts. The most frequent Gram negative bacteria were Escherichia coli 227 (36.3%), Klebsiella pneumoniae 126 (20.1%). The most frequent Gram positive bacteria were 2245 (79.5%) coagulase negative Staphylococcus, 251 (8.8%) Enterococcus spp., 194 (6.87%) Staphylococcus aureus. Carbapenems, aminoglycosides and tigecycline were most effective antibiotics against all Gram negatives. All Acinetobacter isolates were resistant to carbapenems. No resistance to vancomycin was detected Staphylococcus aureus. Methicilin resistance was 55% to Staphylococcus aureus, 84% to coagulase negative Staphylococcus. Vancomycin resistance was 9.7% to Enterococcus spp..
Conclusion	As a result, the high resistance rates of bacteria suggest that infection control measures should be increased.
Keywords	Antibiotic resistance; blood culture; blood stream infection; microorganism

GİRİŞ

Kan dolaşımı enfeksiyonları, en sık karşılaşılan invazif enfeksiyonlardan biri olup mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir.¹⁻⁴ Kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan etkenin erken tanısı ve uygun antimikrobiyal tedavisi mortaliteyi anlamlı oranda azaltmaktadır.¹⁻⁴ Kuzey Amerika ve Avrupa'yı kapsayan bir çalışmada kan dolaşımı enfeksiyonunun ölümün önde gelen 7 nedeninden biri olduğu belirlenmiştir.² Geçmişten günümüze önemli bir sağlık sorunu olan kan dolaşımı enfeksiyonlarında en kısa sürede mikroorganizmanın tanımlanması ve uygun tedavinin planlanması gerekmektedir.

Kan dolaşımı enfeksiyonlarına çeşitli mikroorganizmalar neden olabilmektedir. En sık karşılaşılan enfeksiyon etkenlerine bakıldığı zaman gram pozitif koklar (özellikle *Staphylococcus* ve *Enterococcus* spp.), gram negatif basililer (özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* ve *Klebsiella* türleri) karşımıza çıkmaktadır.⁵⁻⁷

Çalışmamızın amacı kan kültürlerinde en sık belirlenen enfeksiyon etkenlerini ve antibiyotik duyarlılıklarını saptamaktır.

GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamızda 1 Ocak 2018 - 31Aralık 2018 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen 11579 kan kültürü retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan kan örnekleri kan kültür şişelerine (yetişkinler için Bactec plus aerobic/Bactec plus anaerobic, çocuklar için Bactec peds plus/ kan kültür şişeleri) konulduktan sonra şişeler BACT/ALERT 3D sistemine yüklenmiştir.

Kan kültürü örnekleri BACT/ALERT 3D (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile 5 gün inkübe edilmiştir. *Brucella* enfeksiyonu şüphesi olan örneklerin inkübasyonu 10 güne uzatılmıştır. Bu süre sonunda pozitif

sinyal veren örneklerin %5 koyun kanlı agar, eozin metilen blue agar, çukulata agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Ekimleri yapılan koyun kanlı agar ve eozin metilen blue agar besiyerleri 24-48 saat 37°C'de, çukulata agar ise 24-48 saat %5 CO₂'li koşullarda inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda üreyen mikroorganizmalar koloni morfolojisi incelenerek, Gram boyama ve biyokimyasal özelliklerine göre identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları konvansiyonel yöntemler ve Phoenix otomatize sistem (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) ile yapılmış olup sonuçlar The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Beş gün süreyle inkübe edilen ve cihazın bu süre içerisinde pozitif sinyal vermediği şişeler negatif olarak değerlendirilmiştir.

Cilt florasında bulunan bir veya birden fazla organizmanın hastanın birden fazla kan kültürü setinden sadece birinde (örneğin; bir setin bir veya daha fazla şişesinde, iki setin birinde, üç setin birinde) üremesi ve hastanın bu organizma ile enfeksiyonuna dair klinik veya mikrobiyolojik kanıtın bulunmaması kontaminasyon olarak kabul edilmiştir. Bu doğrultuda koagülaz negatif *Staphylococcus* (KNS) türleri, *Propionibacterium* türleri, *Bacillus anthracis* dışındaki *Bacillus* türleri, *Corynebacterium* türleri, *Aerococcus* türleri ve *Micrococcus* türleri kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma örneği olup, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.04.2019 tarihinde 125 protokol numarası ile onaylanmıştır. Çalışmamızda herhangi bir istatistiksel yöntem kullanılmamış olup veriler yüzde olarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2018 arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan 11579 kan kültürü örneği dahil edilmiştir. Bu kültürlerin 870 tanesi (%8.38) kontaminasyon olarak

değerlendirilmiştir.

Gönderilen 11579 kan kültürünün 3373'ünde (%29.13) üreme olurken, 346 örnekte polimikrobiyal üreme tespit edilmiştir. Toplam 3719 tür mikroorganizma saptanmıştır. İzole edilen 3719 mikroorganizmanın 2822'sinin (%75.88) Gram pozitif bakteriler, 584'ünün (%16.77) Gram negatif bakteriler, 91'inin (%2.44) *Candida albicans* türü mayalar, 89'unun (%2.39) Non-*albicans Candida* spp. türü mayalar olduğu belirlenmiştir. Gram negatif bakterilerin 227'si (%36.37) *Escherichia coli*, 126'sı (%20.19) *Klebsiella pneumoniae*, 83'ü (%13.3) *Acinetobacter baumannii*, 73'ü (%11.69) *Pseudomonas aeruginosa* olarak tanımlanmıştır. Gram pozitif bakterilerden en sık izole edilenlerin; 2245'inin (%79.55) KNS türleri, 194'ünün (%6.87) *S.aureus* olduğu belirlenmiştir. Metisilin dirençli KNS oranı %84, metisilin dirençli *S.aureus* oranı ise %55 olarak belirlenmiştir. Mayalar içinde izole edilen en sık türün *Candida albicans* (%2.44) olduğu belirlenmiştir. Üreyen tüm mikroorganizmaların dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Üreyen mikroorganizma örneklerinin en sık dahili birimlerden geldiği görülmüş olup izolatların kliniklere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Gram negatif bakterilere en etkili antibiyotikler karbapenemler, aminoglikozidler ve tigesiklin olarak bulunurken, tüm *A.baumannii* izolatlarının karbapenemlere dirençli olduğu görülmüştür. *Acinetobacter* suşlarında kolistin direnci ise saptanmamıştır. Vankomisin direnci *S.aureus* ve KNS türlerinde saptanmazken, *Enterococcus* spp'de %9.79 olarak bulunmuştur. Tablo 3'te üreyen nonfermantatif bakterilerin, Tablo 4'te en sık üreyen gram pozitif bakterilerin, Tablo 5'te en sık üreyen gram negatif bakterilerin, Tablo 6'da üreyen mayaların antibiyotik/antifungal dirençleri sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

	n (%)
Koagülaz Negatif <i>Staphylococcus</i>	2245 (60.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	251 (6.74)
<i>Escherichia coli</i>	227 (6.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	194 (5.21)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	126 (3.38)
<i>Candida albicans</i>	91 (2.44)
Non- <i>albicans Candida</i> spp.	89 (2.39)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	83 (2.23)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	73 (1.96)
<i>Corynebacterium</i> spp.	69 (1.85)
<i>Streptococcus</i> spp.	45 (1.21)
<i>Enterobacter</i> spp.	24 (0.64)
<i>Serratia marcescens</i>	19 (0.51)
<i>Burkholderia cepacia</i>	17 (0.45)
<i>Klebsiella</i> spp.	16 (0.43)
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (0.29)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11 (0.29)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9 (0.24)
<i>Salmonella</i> spp.	9 (0.24)
<i>Citrobacter</i> spp.	8 (0.21)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5 (0.13)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (0.05)
<i>Brucella</i> spp.	2 (0.05)
Diğer	93 (2.5)
Toplam	3719 (100)

	n (%)
Cerrahi Birimler	395 (10.64)
Dahili Birimler	2292 (61.68)
Yoğun Bakım	1032 (27.77)
Toplam	3719 (100)

Tablo 3. En sık izole edilen nonfermentatif bakterilerde belirlenen antibiyotik direnç oranları

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	<i>Acinetobacter baumannii</i> n (%)	<i>Burkholderia cepacia</i> n (%)
Amikasin	11/73 (15.07)	72/82 (87.8)	1/1 (100)
Colistin	3/72 (4.17)	0/83 (0)	1/1 (100)
Gentamisin	22/73 (30.14)	80/82 (97.5)	1/1 (100)
İmipenem	27/72 (37.5)	83/83 (100)	3/3 (100)
Meropenem	22/71 (30.9)	83/83 (100)	-
Sefepim	26/72 (36.1)	3/3 (100)	-
Seftazidim	31/73 (42.4)	3/3 (100)	1/1 (100)
Siprofloksasin	16/62 (25.8)	73/75 (97.3)	1/1 (100)
Piperasilin/tazobaktam	24/72 (33.3)	4/4 (100)	1/1 (100)
Trimetoprim/sulfametoksazol	1/1 (100)	59/83 (71.08)	0/14 (0)

*Dirençli izolat sayısı / Çalışılan izolat sayısı

Tablo 4. En sık izole edilen gram pozitif bakteriler ve antibiyotik direnç oranları [n (%)]*

	KNS** n (%)	<i>Staphylococcus aureus</i> n (%)	<i>Enterococcus spp.</i> n (%)
Ampisilin	1791/1824 (98.10)	87/92 (94.57)	108/239 (45.18)
Clindamisin	1226/2092 (58.60)	60/185 (32.43)	12/13 (92.3)
Daptomisin	73/2089 (3.49)	1/184 (0,54)	2/2 (100)
Eritromisin	1659/2131 (77.85)	66/188 (35.11)	4/4 (100)
Fosfomycin	549/2111 (26.00)	10/188 (5.32)	8/8 (100)
Gentamisin	1002/2134 (46.95)	21/185 (11.35)	69/234 (29.48)
Linezolid	116/2116 (5.48)	3/188 (1.60)	0/148 (0)
Oxaxilin	1779/2105 (84.51)	102/185 (55.14)	5/5 (100)
Siprofloksasin	1291/2094 (61.65)	15/185 (8.11)	-
Trimetoprim/sulfametoksazol	18/1436 (1.25)	0/172 (0)	234/234 (100)
Vankomisin	0/1171 (0)	0/189 (0)	24/245 (9.79)

*Dirençli izolat sayısı / Çalışılan izolat sayısı **Koagülaz negatif *Staphylococcus*

Tablo 5. En sık izole edilen Gram negatif bakteriler ve antibiyotik direnç oranları [n (%)]*

	<i>Escherichia coli</i> n (%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n (%)	<i>Proteus mirabilis</i> n (%)	<i>Salmonella spp.</i> n (%)
Amikasin	2/227 (0.88)	25/123 (20.33)	0/11 (0)	9/9 (100)
Amoxicillin-Clavulanate	150/217 (69.1)	89/116 (76.72)	6/11 (54.55)	0/9 (0)
Ceftriaxone	160/221 (72.4)	98/124 (79.03)	5/11 (45.45)	0/9 (0)
Ertapenem	39/220 (17.3)	53/124 (42.74)	1/11 (9.09)	0/9 (0)
Gentamisin	73/224 (32.59)	51/124 (41.13)	4/11 (36.36)	9/9 (100)
Meropenem	16/222 (7.21)	27/123 (21.95)	0/11 (0.00)	0/9 (0)
Piperasilin/tazobaktam	65/225 (28.89)	64/124 (51.61)	0/11 (0.00)	0/9 (0)
Sefepime	140/224 (62.5)	96/124 (77.42)	3/11 (27.27)	0/9 (0)
Sefuroksim	161/215 (74.8)	99/123 (80.49)	7/11 (63.64)	-
Siprofloksasin	142/221 (64.25)	55/113 (48.67)	5/11 (45.45)	0/6 (0)
Tigecycline	0/217 (0)	11/124 (8.87)	11/11 (100)	0/9 (0)
Trimetoprim/sulfametoksazol	116/224 (51.79)	79/124 (63.71)	7/11 (63.64)	0/9 (0)

*Dirençli izolat sayısı / Çalışılan izolat sayısı

	Candida albicans n (%)	Non-albicans Candida spp. n (%)
Amfoterisin B	10/63 (15.87)	19/57 (33.3)
Caspofungin	0/90 (0)	4/71 (5.6)
Flukonazol	51/64 (79.69)	31/57 (54.3)
Vorikonazol	84/88 (95.45)	27/66 (40.9)

*Dirençli izolat sayısı / Çalışılan izolat sayısı

TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonlarında tedavi planlaması yapılırken klinik bulguların yanı sıra laboratuvar bulgularının da değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda kan kültürü örneklerinin daha çok dahili servislerden geldiği görülmektedir.^{5,8} Bolukçu ve ark. yaptığı çalışmada % 44.2 oranında kan kültürü örneklerinin dahili servislerden geldiği belirlenmiştir.⁸ Er ve ark. örneklerin en çok dahili servislerden geldiğini bildirmişlerdir.⁵ Bizim çalışmamızda da en çok dahili servislerden %61.68 oranıyla örnek geldiği görülmüştür. (Tablo 2)

Üreyen mikroorganizmaların izolasyon sıklığına bakıldığında Gram pozitif bakterilerin daha fazla ürediği görülmektedir.^{5,7,9,10} Ülkemizde yapılan çalışmalarda Er ve ark. %64.2 Gram pozitif, %32 Gram negatif; Ergül ve ark. %60.2 Gram pozitif, %33 Gram negatif; Özkaya ve ark. %68.2 Gram pozitif, %26.1 Gram negatif; Gündoğdu ve ark. %68 Gram negatif, %32 Gram pozitif olarak bulmuştur.^{5,7,10,11} Yurt dışında yapılan çalışmalarda Opota ve ark. %62 Gram negatif, %35.4 Gram pozitif; Canzoneri ve ark. %54 Gram pozitif, %37 Gram negatif olarak bulmuşlardır.^{9,12} Bizim çalışmamızda da yukarıdaki bilgilere paralel olarak %75.88 sıklıkta Gram pozitif bakterilerin, %16.77 sıklıkta Gram negatif bakterilerin, %2.44 sıklıkta Candida albicans türü mayaların ürediği görülmüştür.

Tür düzeyinde en sık izole edilen mikroorganizmalara bakıldığında ülkemizde ilk sırayı KNS türlerinin aldığı görülmektedir.^{7,10,13} KNS oranlarını Ergül ve ark. %45, Özkaya

ve ark. %58, Şafak ve ark. %35 olarak ilk sırada bulmuşlardır.^{7,10,13} Yurtdışında yapılan çalışmalarda ise Keihanian ve ark. %29 Pseudomonas aeruginosa, %22 oranında KNS bulmuşlardır.⁶ Gandra ve ark. ise %23 KNS, %17 Salmonella spp. bulunmuştur.¹⁴ Bizim çalışmamızda da oranlar daha yüksek olmakla birlikte %60.36 KNS, %6.74 Enterococcus spp, %6.1 Escherichia coli bulunmuştur.(Tablo 1)

Dünya Sağlık Örgütü, antibiyotik direnci sörveyans ile ilgili küresel raporunda antibiyotik direncinin ciddi bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini bildirmiştir.¹⁵ Gram pozitif bakterilerin ilaç dirençlerine bakıldığında ülkemizdeki metisilin dirençli KNS oranı %54-89 arasında değişmektedir.^{1,7,10,14,16} Metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) oranı ise %34-66 olarak bulunmuştur.^{1,7,10,16,17} Yaptığımız çalışmada bu oranlar MRSA için %55, MRNS için %84'tür.

Enterococcus spp. bakıldığında ise ülkemizde Ödemiş ve ark. vankomisin direncini %17, Ergül ve ark. ise %3.6 bulmuşlardır.^{10,18} Yurtdışında yapılan bir çalışmada ise bu oran %23 olarak bulunmuştur.⁴ Hastanemiz bulgularına bakıldığında ise bu oranın %9.79 olduğunu görmekteyiz. Gram pozitif bakterilerin antibiyotik direnç oranları Tablo 4'te verilmiştir.

Gram negatif bakterilerin ilaç dirençleri yapılan çalışmalara bakıldığında Escherichia coli için karbapenem direncini Tabah ve ark. %1, Özer Balın ve ark. %20 olarak bulunmuştur.^{4,19} Yine yapılan çalışmalarda Enterobacter ailesi içerisinde yer alan bakteriler için en etkili antibiyotiklerin aminoglikozidler ve karbapenemler olduğu belirlenmiştir.^{13,20} Bizim çalışmamızda da yukarıdaki bilgilere uyumlu olarak en etkili antibiyotiklerin aminoglikozidler, karbapenemler ve tigesiklin olduğu belirlenmiştir.(Tablo 5)

Nonfermentatif bakterilerde yapılan çalışmalara bakıldığında Er ve ark. en etkili antibiyotiklerin aminoglikozidler olduğunu bulmuşlardır.⁵ Şirin ve ark. Acinetobacter için en etkili antibiyotiklerin kolitsin olduğunu ve Acinetoba-

cter karbapenem direncinin %95'in üstünde olduğunu bulmuşlardır.²¹ Ergül ve ark. *Acinetobacter* karbapenem direncini %100 olarak bulmuşlardır.¹⁰ Yapılan diğer çalışmalarda *Acinetobacter* için kolistin en etkili ilaç olduğu belirlenmiştir.^{13,19,20,22} *Pseudomonas aeruginosa* için Barış ve ark. amikasin ve siprofloksasini, Şafak ve arkadaşları karbapenemleri etkili bulmuştur.^{13,20} Yurtdışında yapılan bir çalışmada ise *Acinetobacter* için karbapenem direnci %69, *Pseudomonas* için karbapenem direnci %37 olarak belirlenmiştir.⁴ Yaptığımız çalışmada *Acinetobacter*lerin %100 oranında karbapenem dirençli olduğu belirlenmiştir. *Pseudomonas*ların karbapenem direncinin meropenem için %30.9, imipenem için %37.5 olduğu belirlenmiştir. Her iki bakterinin duyarlı olduğu antibiyotiğin kolistin olduğu saptanmıştır. *Burkholderia cepacia* türlerinde Trimetoprim/Sulfameteksazol direnci saptanmamıştır.(Tablo 3)

Candidalara bakıldığında Aydın ve ark. *Candida* spp. oranını %21, Gandra ve arkadaşları %6.4 olarak bulmuşlardır.^{14,22} Bizim çalışmamızda *Canida albicans* %2.44, Non-*albicans Candida* spp. %2.39 olarak belirlenmiştir. En etkili ilaç kaspofungin, ikinci sırada ise amfoterisin B bulunmuştur. (Tablo 6)

Bakterilerin direnç oranlarının bu denli yüksek olması enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılıp, hastane çalışanlarının daha dikkatli olmasını gerektirmektedir. Hastalar için en uygun olan antibiyotik seçilip mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Bastuğ A, Akıncı E, Aypak A, Kanyılmaz D, Aslaner H, But A, et al. The Evaluation of Healthcare Associated Bloodstream Infections at a Tertiary Care Hospital Between 2011 and 2015: Epidemiology and Mortality Risk Factors. *Kafkas Journal of Medical Sciences* 2013;7(1):1-6.
2. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013;19(6):501-9.
3. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clinical Microbiology and Infection* 2010;16(9):1408-13.
4. Tabah A, Koulieni D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med* 2012;38(12):1930-45.
5. Er H, AŞIK G, Yoldaş Ö, DemİR C, KeŞLİ R. Kan Kültürlerinde İzole Edilerek Tanımlanan Mikroorganizmaların ve Antibiyotik Direnç Oranlarının Belirlenmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 45(1):48-54, 2015.
6. Keihanian F, Saeidinia A, Abbasi K, Keihanian F. Epidemiology of antibiotic resistance of blood culture in educational hospitals in Rasht, North of Iran. *Infection and drug resistance* 2018;11:1723-8.
7. Özkaya E, Tümer S, Kirişçi Ö, Çalışkan A, Erdoğan P. Evaluation of microorganisms isolated from blood cultures and antibiotic sensitivity obtained at Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital in the last two years. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology* 2015;72(2):115-22.
8. Bolukçu S, Başaran S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına Gönderilen Kan Kültürlerinin Prospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2018;31(2):120-4.
9. Canzoneri CN, Akhavan BJ, Tosur Z, Andrade PEA, Aisenberg GM. Follow-up blood cultures in Gram-negative bacteremia: Are they needed? *Clinical Infectious Diseases* 2017;65(11):1776-9.
10. Ergül AB, Isik H, Altıntop YA, Torun YA. A retrospective evaluation of blood cultures in a pediatric intensive care unit: a three year evaluation. *Türk pediatri arsivi* 2017;52(3):154-61.
11. Gundogdu A, Kılıc H, Ulu-Kılıc A, Aydın G, Alp E. Epidemiological Features of Nosocomial Bloodstream Infections in Pediatric Patients. *Klinik Dergisi/Klinik Journal* 2016;29(1):29-35.
12. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015;21(4):313-22.
13. Safak B, Kilinc O. Microorganisms Isolated From Blood Cultures During 2010-2015 and Their Antimicrobial Susceptibilities. *Klinik Dergisi/Klinik Journal* 2016;29(2):61-5.
14. Gandra S, Mojica N, Klein EY, Ashok A, Nerurkar V, Kumari M, et al. Trends in antibiotic resistance among major bacterial pathogens isolated from blood cultures tested at a large private laboratory network in India, 2008-2014. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2016;50:75-82.
15. Organization WH. Antimicrobial resistance global report on surveillance: 2014 summary. World Health Organization, 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112647/WHO_HSE_PED_AIP_2014.2_eng.pdf;jsessionid=20EDD94C5021CE-41452D59E21677086D?sequence=1
16. Küçükateş E, Gültekin N. Antimicrobial Susceptibility and Microorganisms Isolated from Blood Cultures of Hospitalized Patients in Intensive Care Units. *Haseki Tıp Bülteni* 2016;54(2):97-102.
17. Nazik S, Cingöz E, Şahin AR, Güler S. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin yıllara göre değişimi. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2018;7(1):32-6.
18. Ödemiş İ, Köse Ş, Ersan G, Çelik D, Akbulut İ. Evaluation of antibiotic susceptibilities of enterococcus strains isolated from clinical samples of hospitalized patients. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology* 2018;75(4):345-52.
19. Ozer Balin S, Aktas Senol A. Evaluation of Hospital Infections in Intensive Care Unit. *Klinik Dergisi/Klinik Journal* 2017;30(3):108-13.
20. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Distribution of Clinical Isolates at Species Level and Their Antibiotic Susceptibilities in Intensive Care Units Patients. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2017;15(1):21-7.
21. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Dericci YK, Hancı SY, Bayram A, et al. The change of antibiotic resistance profiles over the years in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from intensive care units. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015;6(3).
22. Aydın M, Kasikcioglu C, Nargiz Kosucu S, Timurkaynak F, Arslan H. Bloodstream Infections: Etiologic Agents and Their Antibiotic Resistance Rates. *Klinik Dergisi/Klinik Journal* 2016;29(2):83-6.

Panoramik Radyografilerde Fraktal Analiz Metodunun Uygulanması ve Değişik Röntgen Cihazlarının Fraktal Boyut Değerine Etkisi

Application of Fractal Analysis Method on Panoramic Radiographs and Effect of Different X-Ray Devices on Fractal Dimension Value

İsmail Gümüştsoy

Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

İsmail Gümüştsoy

Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, Diş Hekimliği Fakültesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye

T: +90 264 295 4201 E-mail: : ismgum@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.07.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 31.08.2019

Orcid :

İsmail Gümüştsoy: <https://orcid.org/0000-0002-2725-3273>

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı aynı çenenin farklı röntgen cihazları ve ekspozür parametreleri ile elde edilen dental panoramik radyografileri (PR) üzerinde aynı ilgi bölgesi için yapılan fraktal analiz (FA) sonuçlarına cihazların ve teknik faktörlerin etkisini incelemektir. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):492-498)
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışmada 15 adet koyun hemimandibulasının iki farklı röntgen cihazı ve değişik ekspozür parametreleri ile elde edilen 45 panoramik röntgen görüntüsü kullanıldı. ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD) programı kullanılarak kutu sayma yöntemi ile PR'ler üzerinde mandibular trabeküler kemiğin FA'sı yapıldı. Sonuçlar Paired t-testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.
Bulgular	15 adet koyun hemimandibulasının 1. Panoramik röntgen cihazında 57 kVp, 5 mA ve 63 kVp, 6 mA parametreleri ile çekilen panoramik görüntülerinde elde edilen ortalama fraktal boyut (FB) değeri 1,3551 ve 1,3653 idi. Yine aynı parametreler ile 2. cihazdan elde edilen ortalama FB ise 1,3632 ve 1,3698 idi. Her iki röntgen cihazı ile yapılan çekimlere ait FB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,552$), ($p=0,714$). 1. Cihaz ile yapılan 1. ve 2. çekimlere ait FB değerleri arasında ve 2. cihaz ile yapılan 1. ve 2. çekimlere ait FB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,164$), ($p=0,587$).
Sonuç	Aynı çenenin farklı röntgen cihazı ve tüp voltaj değerleri ile çekilen PR'leri üzerinde aynı ilgi bölgesinden elde edilen FB değerleri farklı olmakla beraber, FB değerlerindeki değişimler sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır.
Anahtar Kelimeler	fraktal; panoramik radyografi; mandibula

Abstract

Objective	The aim of this study was to investigate the effect of different X-ray devices and exposure parameters on fractal analysis (FA) of panoramic radiographs (PR) for the same region of interest (ROI) of the same jaw. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):492-498).
Materials and Methods	Forty-five panoramic images taken with different X-ray devices and exposure parameters of fifteen dry sheep hemimandibles were used in this study. Fractal dimension analysis of trabecular bone was performed on the hemimandibles by using the ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD) software and box-counting method. The results were statistically evaluated using the Paired t-test.
Results	For the first X-ray device and 57 kVp, 5 mA and 63 kVp, 6 mA exposure parameters, the average fractal dimension (FD) value obtained from panoramic images of fifteen dry sheep hemimandibles were 1,3551 and 1,3653. For the same exposure parameters and second X-ray device, the average FD value obtained from panoramic images of fifteen dry sheep hemimandibles were 1,3632 and 1,3698. There was no statistically significant difference between the FD values of PRs taken with two different x-ray device ($p = 0.552$). There was no statistically significant difference between the FD values of 1st and 2nd scanning of first device and the FD values of 1st and 2nd scanning of second device ($p = 0.164$) ($p = 0.587$).
Conclusion	Although the FD values obtained from the same ROI on the PRs taken with different X-ray devices and tube voltage values of the same jaw were different, the changes in FD values did not make a statistically significant difference in the results.
Keywords	fractals; panoramic radiography; mandible

GİRİŞ

Kemik dokusu, insan vücudunda hareket ve destek işlevini yerine getiren kas-iskelet sisteminin önemli bir unsurudur. Kemik doku trabeküler ve kompakt olmak üzere iki kompartmandan oluşmaktadır ve bu iki yapının total kemikteki oranı yaklaşık %20'ye %80 şeklindedir. Total kemik kütlelerinin %20'lik kısmını oluşturmasına rağmen tabeküler kemik, kompakt kemikten metabolik olarak daha aktiftir ve vücutta kemik dokuyu etkileyen herhangi bir hastalığın trabeküler kemikte daha erken belirti vereceği literatürde değişik çalışmalarda belirtilmiştir.¹⁻³

Günümüzde teknolojinin gelişmesiyle birlikte daha sedanter bir yaşam biçimine geçen ve özellikle ileri yaşlı insanlarda osteoporoz bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Primer osteoporozun yanı sıra kemikte sekonder osteoporotik etkilere neden olan hiperparatroidizm, kronik renal yetmezlik, romatoid artrit gibi birçok hastalık da çene kemiklerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Araştırmacılar bu hastalıkların kemik kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri ve bunların erken teşhisiyle ilgili bir hayli çalışma yapmıştır.⁴⁻⁹

Kemik kalitesi; trabeküler devamlılık, kemik geometrisi, kemikte oluşmuş olan mikrohasarlar, kemik dokunun mimarisi, mineralizasyon miktarı ve kusurları gibi birçok faktöre bağlıdır. Kemik yapının analizinde geçmiş yıllarda sıklıkla kemik mineral yoğunluğu ölçümü kullanılmaktaydı.¹⁰⁻¹² Bilgisayarlı tomografinin yaygınlaşmasıyla beraber "kemik dansite" ya da "Hounsfield Unit" (HU) ölçümleri de sıklıkla kullanıldı. Ancak güncel çalışmalar kemik kalitesinin değerlendirilmesinde sadece dansite ölçümlerinin yeterli olmadığını, trabeküler mikro-yapı analizinin de mutlaka dikkate alınması gerektiğini ortaya koymuştur.^{13,14} Trabeküler kemik dallara ayrılan yapısı nedeniyle, self-similarity (öz-benzerlik) ve lack of well-defined scale (iyi tanımlanmış bir ölçü biriminin olmayışı) gibi fraktal özellikler sergilemektedir. İşte bu nedenle fraktal geometrik uygulamalar ve fraktal boyut (FB) ölçümleri trabeküler kemiğin kompleks yapısını tanımlamada kullanılabilir.¹⁵⁻¹⁷

Teknolojinin gelişmesi ve bilgisayarların yaşamımıza girişiyle birlikte trabeküler kemik mikro-yapı analiziyle birçok kemik doku hastalığının daha erken teşhisi ve özellikle implant cerrahisi öncesinde kemik kalitesi analizi birçok bilimsel çalışmanın popüler konusu haline gelmiştir. İşte bu nedenle temel bileşenlerini inceleyerek karmaşık yapıya sahip görüntüleri analiz etmede kullanılan fraktal analiz (FA) yöntemi, özellikle son 10 yılda bilimsel araştırmalarda yoğun olarak kullanılmıştır. Bu yöntemde matematiksel bir görüntü analizi algoritması kullanılmaktadır.¹⁸ Birçok araştırmacı bu yöntemin biyolojik görüntülerin analizinde faydalı bir metod olduğunu ortaya koyan çalışmalar yapmıştır. (Southard et al, Law et al, and White et al) Diş hekimliğinde de bilgisayar yardımlı görüntü analizi ile özellikle çene kemiklerindeki osteoporozu teşhis etmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır.¹⁹⁻²³

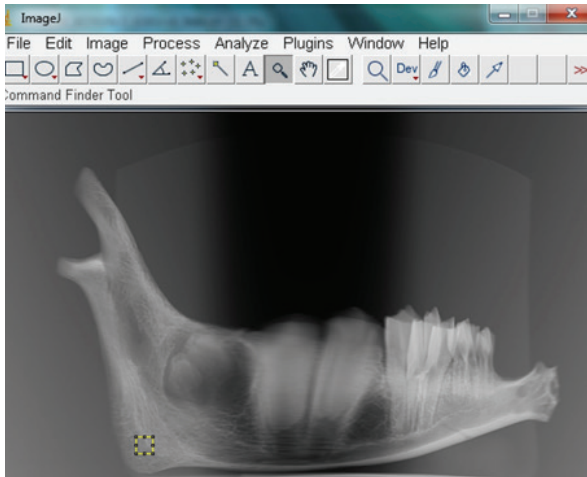
Diş hekimliğinde çene kemiklerinin incelenmesinde çoğunlukla dental panoramik radyografiler (PR) kullanılır. PR'lerin yaygınlaşması ve rutin olarak kullanıma girmesi en büyük avantajlarından. Radyografilerde kemik morfolojisi incelenebilir ve farklı ölçüm teknikleri ile değişik analizler yapılabilir.^{24,25} Herhangi bir dental sebeple diş hekimine başvuran hastalar için kapsamlı bir radyografik inceleme amacıyla basit, pratik ve ucuz bir görüntüleme yöntemi olarak en çok tercih edilen radyografi, PR'dir.

Diş hekimliği literatüründe, standardize PR kullanılarak implant operasyonu öncesinde kalitatif ve kantitatif kemik analizini sağlayan ya da herhangi bir metabolik hastalık nedeniyle çene kemiklerindeki muhtemel osteoporotik değişimleri saptayabilen bir yöntem olarak FA'nın kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur.^{8,15,16,26} Çalışmamızın amacı değişik panoramik röntgen cihazları ve farklı ekspozür parametreleri ile elde edilen radyografiler üzerinde FA yönteminin tekrarlanabilirliğini araştırmaktır. Bu çalışmanın hipotezi farklı marka röntgen cihazları ile çekilen PR'lar üzerinde aynı ilgi bölgesinde yapılan FA sonucu elde edilen fraktal boyut (FB) değerleri birbirinden farklılık gösterecektir şeklinde kurulmuştur.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada 15 adet koyun hemimandibulasının PR'si kullanılmıştır. Metodolojik türdeki bu çalışma Mart ve Nisan 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. PR'lar ilgili Anabilim Dalı'nda, KaVo OP 3D Pro (Kavo Dental GmbH, Biberach/Riss, Germany) ve Vatech PCH-2500 (Vatech Co., Gyeonggi-do, Korea) röntgen cihazları kullanılarak çekildi. 1. Çekimler için ekspozür parametreleri ortalama 57 kVp, 5mA, olacak şekilde ayarlandı. Aynı çenenin farklı çekim parametreleri ile elde edilen görüntülerinde yapılan FA sonuçlarını karşılaştırabilmek için Kavo ve Vatech marka PR cihazları ile 63 kVp, 6mA parametreleriyle çekimler tekrarlandı.

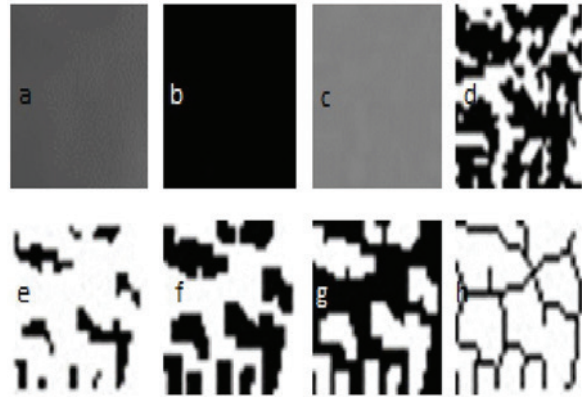
Panoramik radyografilerden elde edilen görüntülerde, inferior alveoler sinirin altında mandibular gonial bölgede, foramen, mandibular sinir kanalı, diş kökü gibi anatomik yapıların bulunmamasına dikkat edilerek, 50x50 piksel boyutunda trabeküler kemik ilgi alanı belirlendikten sonra, mandibulada box-counting metoduyla fraktal boyut (FB) analizi yapıldı (şekil 1).



Şekil 1. Koyun hemimandibulasında, mandibular gonial bölgede 50x50 piksel ebadında ilgi alanının seçilmesi.

FB analizi için gerekli işlemler aynı bilgisayarda aynı kişi tarafından National Institute of Health Image'in bir ver-

siyonu olan ve "http://rsb.info.nih.gov" adlı internet adresinden kullanımına ücretsiz olarak izin verdiği ImageJ 1.49x görüntü analiz programı ile White and Rudolph tarafından tasarlanan yöntem kullanılarak gerçekleştirildi.²⁷ FB analizi için gerekli işlemler sırasıyla şu şekilde yapıldı: Görüntüde incelenecek ilgi alanı kırıldıktan sonra 8-bit formatında kaydedilerek kopyalandı. Duplike edilmiş görüntüye Gaussian filtresi (sigma= 35 piksel) uygulanarak görüntü bulanıklaştırıldı. Gaussian filtresi uygulanarak bulanıklaştırılan görüntü 'subtraction' işlemi ile orijinal görüntü üzerinden çıkartıldı. Her piksel lokasyonuna 128 ilave edildi ve görüntünün başlangıç parlaklık derecesi ne olursa olsun 128 eşik değeri olarak belirlendi. 128 parlaklık derecesi eşik değeri alınan görüntü binary formatına çevrildi. Görüntüdeki gürültüyü ortadan kaldırmak amacıyla görüntüye erozyon ve dilatasyon işlemi uygulandı. Tersine çevrilen görüntü iskeletleştirildi ve böylece trabeküllerin sadece merkezi kısımlarının kalması sağlandı. ImageJ programında 'box-counting' fonksiyonu kullanılarak iskeletleştirilmiş görüntüye FB analizi tatbik edildi (şekil 2).



Şekil 2. FB (fraktal boyut) analizi işlem basamakları. a. Kırılan, duplike edilen ve bulanıklaştırılan ilgi alanı görüntüsü, b. Orijinalinden bulanıklaştırılan görüntünün çıkartılması, c. Çıkan sonuca 128 ilave edilmesi, d. 128 eşik değeri uygulanması, e. Erozyon işlemi, f. Dilatasyon işlemi, g. Tersine çevrilmesi, h. İskeletleştirme.

Çalışmanın sonuçları, SPSS istatistik programı kullanılarak (IBM Corp, VERSİYON 22.0, Armonk, N.Y., USA) analiz edildi. İki farklı PR cihazına ait veri setlerinin ve farklı ekspozür parametrelerine ait veri setlerinin karşılaştırılmasında Paired t-testi kullanıldı. Sonuçlar; ortalama \pm standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

15 adet koyun hemimandibulasının, Kavo marka PR cihazında 57 kVp, 5 mA parametreleri ile çekilen görüntüleri üzerinde yapılan FA sonucu elde edilen ortalama FB değeri 1,3551 idi. Yine aynı parametreler ile Vatech cihazından elde edilen ortalama FB ise 1,3632 idi. Kavo ve Vatech cihazlarından elde edilen bu veriler karşılaştırıldığında FB değerleri birbir tekrarlanabilir değildi. Bununla beraber veriler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,552$) (tablo 1).

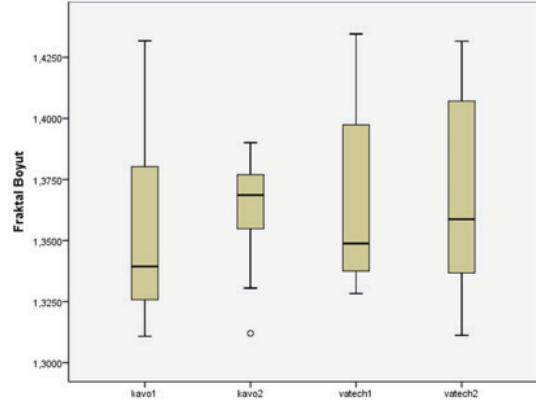
Tablo 1. Farklı cihaz ve ekspozür parametreleri ile elde edilen ortalama FB değerleri ve istatistiksel veriler			
	Kavo	Vatech	p
57 kVp, 5 mA	1.3551	1.3632	0.552
63 kVp, 6 mA	1.3653	1.3698	0.714
p	0.164	0.587	

FB: Fraktal boyut

63 kVp, 6 mA, saniye parametreleri ile Kavo marka PR cihazı ile yapılan diğer çekimlerden elde edilen ortalama FB değeri 1,3653 idi. Aynı parametreler ile Vatech cihazından elde edilen ortalama FB ise 1,3698 idi. Kavo ve Vatech cihazlarıyla yapılan 2. çekimlerden elde edilen bu veriler karşılaştırıldığında veriler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,714$).

Kavo marka cihazla yapılan 1. ve 2. Çekimler karşılaştırıldığında FB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,164$). Vatech marka cihazla yapılan 1. ve 2. Çekimler karşılaştırıldığında yine FB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,587$). Farklı

cihaz ve ekspozür parametreleri ile yapılan çekimlere ait FB değerlerinin tanımlayıcı bilgileri şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Farklı cihaz ve ekspozür parametreleri ile yapılan çekimlere ait FB değerlerinin tanımlayıcı bilgilerini gösteren box-plot grafiği.

TARTIŞMA

Çalışmamızda PR'ler üzerinde fraktal analiz yöntemiyle mandibular trabeküler kemiğin mikro-yapı analizi yapılmış ve bu analizlerin tekrarlanabilirliği hususunda değişik röntgen cihazlarının ve farklı çekim parametrelerinin etkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre çalışmanın hipotezi kısmen doğrulanmıştır. İki farklı röntgen cihazıyla çekilen PR'de aynı çenenin aynı ilgi alanından elde edilen FB değerleri farklıydı. Ancak veri setleri bir bütün olarak birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Yine aynı cihazda farklı ekspozür parametreleri için yapılan analizlerde de benzer sonuçlar söz konusuydu.

Dental radyoloji alanında kemiğin kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi amacıyla dansitometrik ve radyomorfometrik ölçümler gibi birçok yöntem denenerek günümüze kadar bir hayli çalışma yapılmıştır. Özellikle osteoporotik bireylerde vücudun farklı bölgelerindeki kemiklerin mineral yoğunluğu ile radyomorfometrik incelemelerin osteoporozun tanısında kullanımını araştıran birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmaların birçoğunda

Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) adı verilen yöntemle yapılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü verileri ve panoramik mandibular endeksler diye adlandırılan radyomorfometrik ölçümler kullanılmıştır. Ancak son yıllarda yapılan güncel çalışmalarda kemik dokusunun doğru analizinde sadece dansite ölçümlerinin ya da kemiğin makro-yapısının değerlendirildiği panoramik endekslerin yeterli olmadığı, aksine trabeküler kemiğin mikro-mimari yapısının bu hususta son derece önemli olduğu belirtilmiştir.^{2,10,11,13,14,17,28}

Bir imajın dokusu kendisini oluşturan birçok mikro-komponentten oluşur ve araştırmacılar bu dokunun yapısal analizini gerçekleştiren birçok yöntem geliştirmiştir. Fraktal analiz yöntemi, bu kompleks şekil ve yapısal paternleri tanımlamak için fraktal matematik olarak adlandırılan bir dizi işleme dayanan bir sayısal görüntü analizi yöntemidir. Söz konusu bu yöntem özellikle son yıllarda biyolojik verilerin analizinde sıkça kullanılmıştır. Dental literatürde de osteoporotik hastalıkların çene kemiklerine etkisi ya da implant operasyonu öncesinde kemik kalite analizi ve FA ile ilgili bir hayli çalışma vardır.^{6,16,26,29,30}

Demirbaş ve ark. orak hücreli anemiye sahip hastaların panoramik radyografileri ile yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre orak hücreli anemiye sahip hastaların FB değerlerini daha düşük bulmuştur.⁷ Orak hücreli anemi hastalarında varolan hemoglobinopati nedeniyle kemik iliği hiperplazisi gelişmekte ve bunun neden olduğu sistemik etkiler kemik yapı üzerinde birtakım osteoporotik değişimlere neden olmaktadır. Buna benzer birçok çalışmada kemik üzerinde osteoporotik etkileri olan hastalıklarda çene kemiklerine ait radyografilerin FA'sı yapılmış ve FA'nın bu hastalarda trabeküler kemik yapı değişimlerini belirleme kapasitesine sahip olduğu belirtilmiştir. Suer ve ark. implantların primer stabilitesi ve FB değerlerini karşılaştırarak PR ile yaptıkları bir çalışmada, primer stabiliteyi belirleyen rezonans frekans değerleri ile FB değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu belirtmiştir.²⁶ FA yönteminin diş hekimliğinde kullanımıyla ilgili olum-

lu sonuçlar bildiren birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların birçoğunda aynı röntgen cihazı kullanılarak elde edilen standardize radyografiler kullanılmıştır. Örneğin Southard ve ark. 1996 yılında 10 adet insan maksillasına yapay dekalsifikasyon uygulayarak yaptıkları bir invitro çalışmada dekalsifikasyon öncesi ve sonrasındaki FB değerlerini karşılaştırmış ve ortalama FB değerinin 1,26'dan, 1,1'e düştüğünü belirtmişlerdir.¹⁹ Southard ve ark. bu çalışmada farklı marka röntgen cihazları ile çekilen radyografilerden elde edilen FB değerlerini karşılaştırdı, FA sonuçlarına farklı röntgen cihazlarının etkisi ne şekilde olurdu bilinmemektedir. Diş hekimliğinde kullanılan iki boyutlu görüntülemeler ve çeşitli teknik faktörlerin bu görüntüleme yöntemleriyle yapılan FA sonuçlarına etkisiyle ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu makale bu nedenle tasarlanmıştır. Bilgimize göre bu çalışma, farklı marka PR cihazlarıyla elde edilen görüntüler kullanılarak yapılan FA incelemesine cihazların etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Konuyla ilgili olarak Jolley ve ark. 2006 yılında 8 kuru kafatası ile yaptıkları çalışmada çeşitli kVp ve mA değerleri ve tüp açılmalarıyla maksiller kesici bölgesinden aldıkları periapikal radyografilerde FB analizleri yapmış ve non-standardize periapikal radyografilerin fraktal boyutu etkilemediğini bildirmişlerdir.³¹ Bizim çalışmamızda da kısmen benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yaşar ve ark. ise 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada TIFF (Tagged Image File Format) formatındaki panoramik röntgen görüntülerinin JPEG'e (Joint Photographic Experts Group) çevrilğinde görüntü datasında detay kaybı yaşandığını ve FB değerlerinin değiştiğini bildirmişlerdir.³²

Değişik PR cihazlarının ve farklı çekim parametrelerinin FA sonuçlarına etkisinin araştırıldığı bu çalışmada birtakım limitasyonlar söz konusuydu. Öncelikli olarak çalışmanın in-vitro olması ve kuru mandibula örneklerinin kullanılmış olması, yumşak doku faktörü ve hasta hareketi gibi birtakım artefaktların söz konusu olmaması nedeniyle gerçek hasta ile yapılan çekimler birebir taklit edilememiş-

tir. İkinci limitasyon; aynı çenenin farklı PR cihazlarından elde edilen görüntülerinde farklı distorsiyon ve magnifikasyon etkilerinin söz konusu olmasıydı.

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre farklı PR cihazlarından elde edilen görüntüler üzerinde yapılan FA sonuçları birebir aynı değildi. Yine aynı çenenin kVp, mA gibi ekspozür parametrelerinin değiştirilmesiyle elde edilen farklı PR görüntülerinde gerçekleştirilen FA sonuçları da farklıydı. Ancak söz konusu farklılıkların, veriler bir bütün olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadığı gözlenmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında, farklı PR cihazlarının ve ekspozür parametrelerinin FA yönteminin tekrarlanabilirliğine etkisi hususunda bu çalışmanın sonuçlarını dikkate almalıdır.

Kaynaklar

1. Rosen C. Pathogenesis of osteoporosis. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 180-193.
2. Fazzalari NL, Parkinson IH. Fractal properties of cancellous bone of the iliac crest in vertebral crush fracture. *Bone* 1998, 23: 53-7.
3. Baig MA, Bacha D. *Histology, Bone. StatPearls, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing LLC* 2019.
4. Alexandre C. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995, 7: 240-242.
5. Ergun S, Saracoglu A, Guneri P, Ozpinar B. Application of fractal analysis in hyperparathyroidism. *Dentomaxillofac Radiol* 2009, 38: 281-8.
6. Yeşiltepe S, Yılmaz AB, Kurtuldu E, İ S. Fractal Analysis of Temporomandibular Joint Trabecular Bone Structure in Patients with Rheumatoid Arthritis on Cone Beam Computed Tomography Images. *Meandros Med Dent J* 2018: 345-351.
7. Demirbas AK, Ergun S, Guneri P, Aktener BO, Boyacioglu H. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 106: e41-8.
8. Ruttimann UE, Webber RL, Hazelrig JB. Fractal dimension from radiographs of peridental alveolar bone. A possible diagnostic indicator of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992, 74: 98-110.
9. Uysal M, Gürün U, Kochai A, Özalay M. Yaşlı Hastalarda Lomber Degeneratif Değişikliklerin Osteoporoz İle İlişkisi *Sakarya Tıp Dergisi* 2016, 6: 207-211.
10. Cakur B, Sahin A, Dagistan S, Altun O, Caglayan F, Miloglu O, Hararli A. Dental panoramic radiography in the diagnosis of osteoporosis. *J Int Med Res* 2008, 36: 792-9.
11. Kademoğlu O. Osteoporoz tansında panoramik mandibular indeks ve panoramik radyografik dansitenin DEXA ile karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı. doktora, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi 2004.
12. Tüzün F, Akırmak Ü, Dinç A. Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz. *İstanbul* 2002.
13. İbrahim N, Parsa A, Hassan B, van der Stelt P, Aartman IH, Wismeijer D. Accuracy of trabecular bone microstructural measurement at planned dental implant sites using cone-beam CT datasets. *Clin Oral Implants Res* 2014, 25: 941-5.
14. Baker-LePain JC, Lane NE. Role of bone architecture and anatomy in osteoarthritis. *Bone* 2012, 51: 197-203.
15. Bollen AM, Taguchi A, Huijool PP, Hollender LG. Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol* 2001, 30: 270-5.
16. Pothuauud L, Lespessailles E, Harba R, Jennane R, Royant V, Eynard E, Benhamou CL. Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998, 8: 618-25.
17. Saeed SS, İbraheem UM, Alnema MM. Quantitative Analysis by Pixel Intensity and Fractal Dimensions for Imaging Diagnosis of Periapical Lesions. *International Journal of Enhanced Research in Science Technology & Engineering* 2014, 3: 138-144.
18. Gumussoy I, Miloglu O, Cankaya E, Bayrakdar IS. Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure. *Dentomaxillofac Radiol* 2016, 45: 20150389.
19. Southard TE, Southard KA, Jakobsen JR, Hillis SL, Najim CA. Fractal dimension in radiographic analysis of alveolar process bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996, 82: 569-76.
20. Southard TE, Southard KA, Lee A. Alveolar process fractal dimension and postcranial bone density. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001, 91: 486-91.
21. Law AN, Bollen AM, Chen SK. Detecting osteoporosis using dental radiographs: a comparison of four methods. *J Am Dent Assoc* 1996, 127: 1734-42.
22. White SC, Cohen JM, Mourshed FA. Digital analysis of trabecular pattern in jaws of patients with sickle cell anemia. *Dentomaxillofac Radiol* 2000, 29: 119-24.
23. White SC. Oral radiographic predictors of osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol* 2002, 31: 84-92.
24. Taguchi A, Sueti Y, Ohtsuka M, Otani K, Tanimoto K, Ohtaki M. Usefulness of panoramic radiography in the diagnosis of postmenopausal osteoporosis in women. Width and morphology of inferior cortex of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 1996, 25: 263-7.
25. Savic Pavicic I, Dumancic J, Jukic T, Badel T, Badanjak A. Digital orthopantomograms in osteoporosis detection: mandibular density and mandibular radiographic indices as skeletal BMD predictors. *Dentomaxillofac Radiol* 2014, 43: 20130366.
26. Suer BT, Yaman Z, Buyuksarac B. Correlation of Fractal Dimension Values with Implant Insertion Torque and Resonance Frequency Values at Implant Recipient Sites. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2016, 31: 55-62.
27. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999, 88: 628-35.
28. Devlin H, Karayianni K, Mitsea A, Jacobs R, Lindh C, van der Stelt P, Marjanovic E, Adams J, Pavitt S, Horner K. Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: the OSTEOIDENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007, 104: 821-8.
29. Zeytinoglu M, İlhan B, Dundar N, Boyacioglu H. Fractal analysis for the assessment of trabecular peri-implant alveolar bone using panoramic radiographs. *Clin Oral Investig* 2015, 19: 519-24.
30. Updike SX, Nowzari H. Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes. *J Periodontol Res* 2008, 43: 658-64.
31. Jolley L, Majumdar S, Kapila S. Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. *Dentomaxillofac Radiol* 2006, 35: 393-7.
32. Yasar F, Apaydin B, Yılmaz HH. The effects of image compression on quantitative measurements of digital panoramic radiographs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012, 17: e1074-81.

Türkiye'de Diyabetik Retinopati Tanısında Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı

Off-Label Drug Use in Diagnosis of Diabetic Retinopathy in Turkey

Hanife Rahmanlar¹, Cemile Üçgül Atılgan², Mehmet Çıtırık²,
İbrahim M. Yaradılmış¹, Hakkı Gürsöz¹

¹ Türkiye Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu Başkanlığı

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi / Correspondence:

Cemile Üçgül Atılgan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No:59 06250 Altındağ/Ankara

T: +90 505 795 81 19 E-mail: cemileucgul@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 24.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 16.08.2019

Orcid:

Cemile Üçgül Atılgan: <https://orcid.org/0000-0002-8875-1567>

Hanife Rahmanlar: <https://orcid.org/0000-0002-4990-1008>

Mehmet Çıtırık: <https://orcid.org/0000-0002-0558-5576>

İbrahim M. Yaradılmış: <https://orcid.org/0000-0001-7817-5984>

Hakkı Gürsöz: <https://orcid.org/0000-0002-4175-6432>

Öz

Amaç	Türkiye'de diyabetik retinopati (DRP) olan hastalarda endikasyon dışı ilaç kullanımı için yapılan başvuruların demografik özelliklerini değerlendirmek. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):499-505)
Gereç ve Yöntemler	1 Ocak ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığına Türkiye genelindeki hastanelerden DRP tanısı ile endikasyon dışı ilaç kullanımı (bevacizumab, ranibizumab, dexametazon implant, aflibercept) için yapılan başvurular geriye dönük olarak incelendi. Olguların dosyaları demografik veriler, önceki tedavi rejimleri, başvuru gerekçeleri, ilacın istenilen doz ve kullanımı açısından değerlendirildi.
Bulgular	Çalışmaya DRP tanısı ile endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu kabul edilen 320 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 63,05 ± 9,32 yıldır ve % 51,9'u erkek, % 48,1'i kadındır. Bu başvuruların % 95,31'ini dexametazon implant, % 4,06'sını ranibizumab, % 0,63'ünü bevacizumab oluşturmaktaydı. Aflibercept için başvuru yapılmadığı görüldü. Başvuruların bölgelere göre dağılımında ilk üç sırada; Ege (%28,75), İç Anadolu (%26,69) ve Marmara Bölgesi (%21,56) yer almaktaydı. Başvuru yapan hastanelerin dağılımında ise % 55,9 oranıyla devlet üniversitesi birinci sırada, %22,2 oranıyla vakıf üniversitesi ikinci sırada, % 21,3 oranıyla eğitim ve araştırma hastanesi ise üçüncü sırada bulunmaktaydı. Başvuru yapan hastaların %9,7'si (31 kişi) önceden aldığı tedavi rejimi olmayan naif hastalardan oluşmaktaydı.
Sonuç	Ülkemizde sık görülen DRP'nin tedavisinde endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru bilgilerinin değerlendirilmesi, literatüre katkısının yanı sıra, Türkiye'deki tedavi seçeneklerimizi belirleme açısından yol gösterici olacaktır.
Anahtar Kelimeler	Diyabetik maküla ödemi; diyabetik retinopati; endikasyon dışı ilaç

Abstract

Objective	To evaluate the demographic characteristics of the applications for off-label drug usage in patients with diabetic retinopathy (DRP) in Turkey. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):499-505).
Materials and Methods	The applications for off-label drug use in patients with DRP (bevacizumab, ranibizumab, dexamethasone implant, aflibercept) from hospitals in Turkey to the Turkish Medicines and Medical Devices Agency from January to December 2013 were examined retrospectively. The files of the cases were evaluated in terms of demographic data, previous treatment regimens, reasons for application, dosage and usage of the drug.
Results	This study was enrolled 320 patients who were admitted for off-label drug use for DRP. The mean age of all patients was 63.05 ± 9.32 years and % 51.9 of patients was male, % 48.1 was female. Of these applications, 95.31% was dexamethasone implant, 4.06% was ranibizumab, 0.63% was bevacizumab. There appeared no applications for aflibercept. The first three places in the distribution of the applications were Central Anatolia (26.69%), Ege (28.75%) and Marmara Regions (21.56%). In the distribution of the referring hospitals, the state universities were seen first rank with a rate of 55.9%, the foundation universities were second rank with a rate of 22.2%, and the education and research hospitals were third rank with a ratio of 21.3%. Of patients, thirty nine (9.7%) were naïve patients with no previous treatment regimen.
Conclusion	In our country, the evaluation of off-label drug use in the treatment of DRP will guide us in determining the treatment options in Turkey as well as its contribution to the literature.
Keywords	Diabetic macular edema; diabetic retinopathy; off-label drug.

GİRİŞ

Endikasyon terimi “ilacın kullanım alanı, etkili olduğu durum” olarak tanımlanmakta iken, endikasyon dışı kullanım (off-label) ise ruhsatlandırılmış bir ilacın ruhsatında belirtilen kullanım alanları ve şartları dışındaki koşullarda kullanılması olarak tanımlanmaktadır.^{1,2} Ülkemizde ilacın ruhsatlandırma aşaması zorlu bir süreç olduğu için ilaç firmaları, ilacın etkili olduğu durumların hepsinden ziyade en önemli ve faydalı gördükleri kullanım alanlarına yönelik başvuruda bulunmayı tercih ederler. Ancak pratikte, ilacın ruhsat başvuru kapsamı dışındaki etkili olduğu hastalıklarda kullanımı oldukça yaygındır.^{3,4}

Etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmasına rağmen yeni endikasyonların ilacın ruhsat kapsamına dahil edilme sürecinin uzaması veya dahil edilmemesi hekimleri endikasyon dışı ilaç kullanımına yönlendirmektedir. Ayrıca o hastalığa yönelik alternatif tedavilerin maliyetinin çok oluşu, bu tedavilere erişimin zor olması ve alternatif tedavilerle benzer etkinlikleri göstermesi gibi sebepler de endikasyon dışı ilaç kullanımını birçok alanda olduğu gibi oftalmoloji pratiğinde de yaygın hale getirmiştir.

Diyabetes Mellitus (DM) Türkiye’de önemli bir halk sağlığı sorunu olup, sıklığı katlanarak artmaktadır.⁵ Diyabetik retinopati (DRP), DM’nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur ve çalışan yaş grubunda ciddi görme kaybına neden olur.⁶ DRP neticesinde oluşan hipoksiye ikincil salınan vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEBF) ve interlökin (IL)-6 gibi inflamatuvar mediatörler damar geçirgenliğini artırarak diyabetik maküla ödemi (DMÖ) ve yeni damar oluşumuna yol açıp görme keskinliğinde azalmaya neden olmaktadır.⁷ DRP’ye bağlı görme kaybının tedavisinde VEBF inhibitörleri ve deksametazon implantın intravitreal uygulanması önemli tedavi seçenekleri arasındadır.

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA, USA), VEBF’nin tüm alt tiplerine bağlanarak yeni da-

mar oluşumunu engelleyen bir insan antikorudur. Sadece kolon kanserinin sistemik kullanımı için ruhsatlı bir ilaç olmasına rağmen birçok retinal vasküler patolojide maküla ödemi geriletmesi ile yeni damar oluşumunun ortadan kaldırılması ve koroid neovaskülarizasyonunun tedavisi için tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴ En sık kullanıldığı hastalıkları DRP, retinal ven tıkanıklığı ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu oluşturmaktadır.⁸ Ranibizumab (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, CA), anti-VEBF antikorunun antijen bağlayan parçasından ‘fragment of antigen-binding antibody’ (Fab) oluşur ve VEBF-A’nın biyolojik olarak aktif tüm izoformlarını bloke eder. DMÖ’deki etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır.^{9,10} Türkiye’de DMÖ için 2011 yılında ruhsatlandırılmıştır. Aflibercept (Eylea; Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya), VEBF’in hücre dışı kısımlarına benzeyen bir füzyon proteinidir. VEBF-A’nın tüm izoformlarına ek olarak VEBF-B ve plasental büyüme faktörünü de inhibe ederek etkili olduğu bildirilmektedir. Türkiye’de DMÖ için 2015 yılında ruhsatlandırılmıştır.¹¹ Yavaş salımlı deksametazon implant (Ozurdex, Allergan Inc, Irvine CA) ise güçlü bir kortikosteroiddir. Retinal ven oklüzyonu ve üveite ikincil maküler ödemin tedavisinde 2009 yılında FDA (Food and Drug administration) onayını alırken, 2014 yılında DMÖ için FDA onayını almıştır.^{12,13}

Bu çalışmada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) başkanlığına DRP tedavisi için endikasyon dışı ilaç kullanım başvurusu yapılan olguların demografik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu klinik araştırmada 1 Ocak ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında TİTCK başkanlığına, Türkiye genelindeki hastanelerden DRP’ye bağlı endikasyon dışı ilaç kullanımı (bevacizumab, ranibizumab, deksametazon implant, aflibercept) için yapılan başvurular geriye dönük olarak incelendi. Retrospektif ve tanımlayıcı bir araştırma olan bu çalışma için TİTCK başkanlığından yazılı izin alındıktan

sonra, Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul izni alındı. Çalışma sürecinde Helsinki deklarasyonunda kabul edilen prensiplere bağlı kalındı.

Hastaların dosyaları demografik veriler ve başvurudaki göz muayene bulguları açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm olguların önceki tedavi rejimleri, başvuru gerekçeleri, başvuru bölgesi, başvuru hastanesi, başvuru sonuçları kayıt altına alındı.

Veriler Statistical Package for the Social Sciences sürüm 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanıldı.

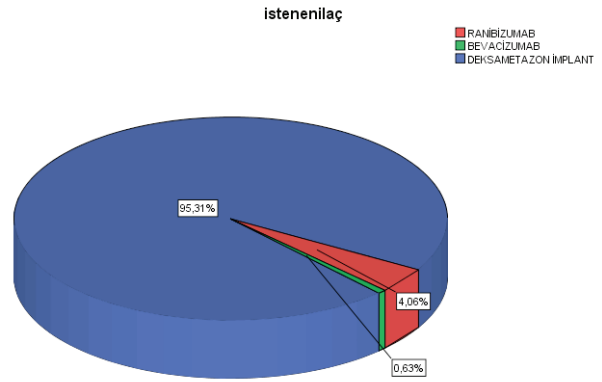
SONUÇLAR

Çalışmamızda DRP tanısı ile endikasyon dışı ilaç kullanımını başvurusu yapan 320 hastanın dosyası geriye yönelik incelendi. Olguların % 51,9'u erkek, % 48,1'i kadındı. Tüm hastaların ortalama yaşı $63,05 \pm 9,32$ (20-80) yıl olup, bevacizumab grubunda $66,0 \pm 11,31$, ranibizumab grubunda $59,0 \pm 13,07$ ve deksametazon implant grubunda ise $63,21 \pm 9,12$ yılı. Demografik veriler Tablo 1'de gösterilmektedir. 320 hastanın 315'i DRP tanısı ile kalan 5 hasta ise DRP'ye ek olarak neovasküler glokom (NVG) tanısı ile başvuru yapmıştı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri			
Değişkenler	Deksametazon İmplant n=305	Ranibizumab n=13	Bevacizumab n=2
Yaş (yıl)(aralık) EKD-EBD	63.21 ± 9.12 (20-89)	59.00 ± 13.07 (30-72)	66.00 ± 11.31 (58-74)
Cinsiyet (K/E) N (%)	151 (49.5) / 154(50.5)	2 (15.4) / 11(84.6)	1 (50) / 1(50)
EİDGK (Snellen) Sağ (EKD-EBD)	0.30 ± 0.28 (0-1)	0.25 ± 0.31 (0.001-1)	0.05 ± 0.07 (0-0.1)
Sol (EKD-EBD)	0.29 ± 0.25 (0-1)	0.32 ± 0.28 (0.001-1)	0.05 ± 0.07 (0-0.1)
Göz içi basıncı (mmHg) (Ort \pm SS)	16 ± 0.35	15 ± 0.40	13 ± 0.50

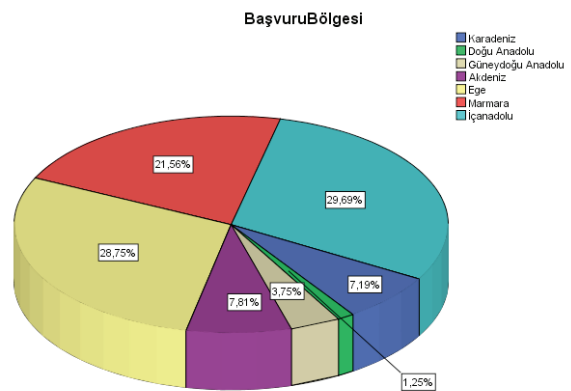
SS: Standart Sapma, K: Kadın, E: Erkek, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği EKD: En küçük değer EBD: En büyük değer

Başvuruların % 95,31'ini oluşturan deksametazon implant 1. sırayı alırken bunu, % 4,06 oranıyla ranibizumab, % 0,63 ile bevacizumab takip etmekteydi. Aflibersept için ise o dönemde yapılmış endikasyon dışı ilaç kullanımını başvuru su belirlenemedi (Grafik 1).



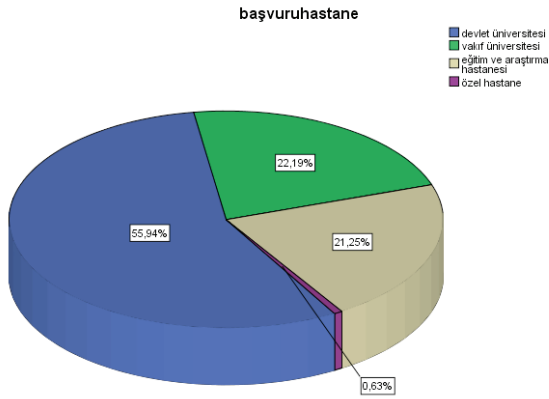
Grafik 1. Türkiye'de diyabetik retinopati hastalığında başvuru yapılan endikasyon dışı ilaçların dağılımı

Başvuruların bölgelere göre dağılımında ilk üç sırayı; Ege (%28,75), İç Anadolu (%26,69) ve Marmara Bölgesi (%21,56) oluşturmaktaydı. Karadeniz, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri benzer oranlarda başvuru dilimine sahipken, %1,25 oranıyla Doğu Anadolu Bölgesi en az başvuruda bulunan bölge idi (Grafik 2).



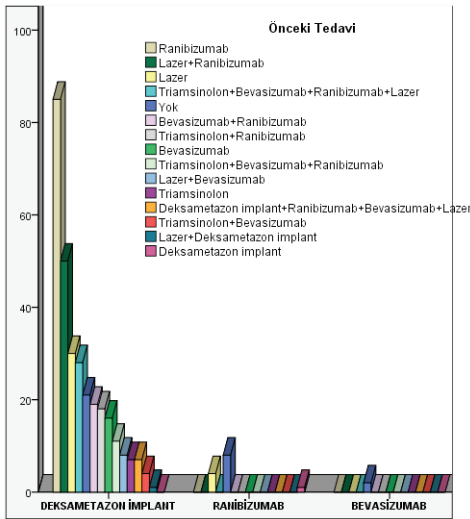
Grafik 2. Türkiye'de diyabetik retinopati tanısı için yapılan endikasyon dışı başvuruların yedi bölgeye göre dağılımı yüzdesi

Başvuru yapan hastaneler incelendiğinde ise %55,9 oranıyla devlet üniversitesi 1. sırada, % 22,2 oranıyla vakıf üniversitesi 2. sırada ve % 21,3 oranıyla eğitim ve araştırma hastanesi 3. sırada yer almaktaydı. En az başvuru ise (% 0.63) özel hastanelere aitti (Grafik 3).



Grafik 3. Türkiye’de diyabetik retinopati hastalığında endikasyon dışı ilaç başvurusu yapan hastanelerin dağılımı

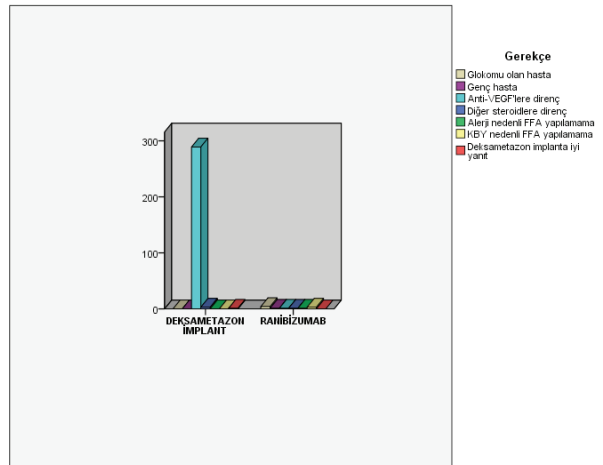
Hastaların başvuru öncesindeki tedavi rejimleri Grafik 4’de görülmektedir.



Grafik 4. Hastaların endikasyon dışı başvuru yapmadan önceki tedavi rejimleri

Deksametazon implant grubunda, önceki tedavi rejimleri sırasıyla şu şekildeydi; %27,9 sadece ranibizumab, %16,4 ranibizumab ve lazer fotokoagülasyon, %9,8 sadece lazer fotokoagülasyon, %9,2 lazer fotokoagülasyon+triamsinolon+bevacizumab+ranibizumab kombinasyonu, %6,9 hiç tedavi almamış naif hasta ve %6,2 oranıyla ise bevacizumab+ranibizumab yer almaktaydı. Diğer tedavi rejimleri ise azalan oranlarda grafik 4’de gösterilmiştir. Ranibizumab grubunda ise önceki tedavi rejimlerini %61,5 oranıyla hiç tedavi almamış naif hastalar, %38,8 oranı ile lazer fotokoagülasyon uygulanmış olan hastalar takip etmekteydi. Bevacizumab grubunda bulunan 2 hasta ise tedavi almamış naif hastalardı.

Hastaların başvuru gerekçeleri incelendiğinde deksametazon implant için %94,8 oranıyla anti-VEBF’lere direnç başta gelen neden olarak görülmekteydi. Ranibizumab için başvuru gerekçesinde ise %30,8 oranıyla glokom tanısı olan hasta yer alırken, %23,1 oranıyla kronik böbrek yetmezliği nedeniyle fundus floresein anjiyografi (FFA) yapılamama ikinci sırada görülmekteydi. Hastaların başvuru gerekçeleri Grafik 5’de gösterilmektedir.



Grafik 5: Hastaların endikasyon dışı ilaç başvuru gerekçeleri

TARTIŞMA

Herhangi bir hastalığın tedavisinde hekimin öncelikle yapması gereken uygulama, endikasyon dahilindeki ilaçlarla tedavi yapmasıdır. Etkinliği birçok bilimsel araştırma ile kanıtlanmasına rağmen o hastalık için ruhsatlandırılmayan ilaçların kullanımı, dünyada ruhsatlandırılmış olsalar bile, endikasyon dışı kullanıma girmektedir. Ülkemizde onaylı endikasyon dahilindeki bir ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımının gerekçeleri arasında; hastaların sosyoekonomik durumu, alternatif tedavilerin maliyetli oluşu ve ilaçlar arasında benzer etkinlik görülmesi gibi sebepler ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla hekimler ülkemizde TİTCK'ya endikasyon dışı ilaç kullanımı için başvuru yapabilmektedirler. Başvuru formları TİTCK'deki bilimsel değerlendirme kurulu tarafından incelendikten sonra onaylanması halinde hasta, ilacını endikasyon dahilindeki ilaç gibi temin edebilmekte ve kullanabilmektedir.

Ülkemizde DMÖ tanısında ranibizumab etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 15.02.2011 iken geri ödeme onay tarihi 11.05.2013 tarihidir. Aynı tanıda aflibercept etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 07.08.2015 iken geri ödeme onay tarihi 24.06.2016 tarihidir. Yine aynı tanıda deksametazon implant etkin maddeli ilacın ruhsat onay tarihi 29.12.2014 iken geri ödeme onay tarihi 26.06.2016 tarihidir.

Oftalmoloji pratiğinde çok sık kullanılan bazı ilaçlar için bakanlık onayına gerek kalmadan direkt kullanım mümkündür. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından oluşturulan Ek-4 listesi mevcuttur. Sadece kolon kanseri için ruhsatlandırılmış olan bevacizumab 18.07.2014 tarihinden itibaren ülkemizde bakanlık onayına gerek kalmadan, proliferatif DRP'de, DMÖ'de ve yaşa bağlı koroid neovaskülarizasyonu gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Bevacizumab ile benzer etkinliği gösteren başka onaylı anti-VEBF'ler olmasına rağmen bu yaygın kullanımı, diğer anti-VEBF'lere nazaran daha ekonomik olması, endikasyon dışı ilaç kullanım başvurusuna gerek kalmadan kulla-

nilabilmesi ve kolay temin edilebilir oluşuyla açıklanabilir. Ayrıca bevacizumab'ın bakanlık onayına gerek kalmadan kullanılması, bu konu ile ilgili gerçek rakamların TİTCK kayıtlarında bilinmemesine neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da, 2013 yılında DRP'de bevacizumab kullanımı için 320 hastadan sadece 2 hasta başvurusu bulunmaktaydı. Bu konu ile sonraki yıllara ait ilgili gerçek verilerin çok daha fazla olduğu ön görülmektedir.

Endikasyon dışı ilaç kullanım başvurusunda en kabul edilebilir olanı bir ilacın aynı etkinliğe sahip onaylı alternatif bir tedavisinin olmamasıdır. Güçlü bir kortikosteroid olan yavaş salımlı deksametazon implant ülkemizde 29.12.2014 tarihinde DMÖ için ruhsatlandırılmıştır. DMÖ'in oluşmasında çeşitli mekanizmalar söz konusudur. İnflamatuar ve anjiyojenik yapıdaki değişimler, damar yapısındaki bozulmalar, iskemik nedenler, vitreomaküler yüzey sorunları nedenler arasında sayılabilir.^{13,14,15} DRP'de iskekiye ikincil VEBF miktarında artış ile birlikte inflammatuar mediatörlerin salınımındaki artış, hekimleri anti-inflamatuar tedaviye denemeye yönlendirmiştir. İntravitreal uygulanan deksametazon implantın ilk 2 ay hızlı salınım, sonraki 4 ay yavaş salınım göstererek maksimum 6 ay boyunca etkisini sürdürdüğü bildirilmektedir.^{16,17} Etki süresinin VEBF'lere göre daha uzun olması ve farklı mekanizmaları kullanarak etki göstermesi, özellikle anti-VEBF'lere yanıt alınamayan hastalarda iyi bir alternatif tedavi seçeneği ile hekimleri rahatlatmaktadır. Bu çalışmada 2013 yılında DMÖ için endikasyon kapsamında olmayan deksametazon implant için başvuru oranı % 95,31 olarak saptanmıştır. Bu yüksek oran benzer etkinliğe sahip onaylı bir alternatif steroid tedavi seçeneğinin olmaması ile açıklanabilir. Dekametazon implant için başvuru öncesinde tedavi rejimleri irdelendiğinde ilk üçte yalnız intravitreal ranibizumab (%27,9) kullanımı, ranibizumaba ek olarak lazer fotokoagülasyon uygulanması (%16,4), yalnız lazer fotokoagülasyon (%9,8) gelmektedir. Bu başvuruların %94,8'inde gerekçe olarak anti-VEBF'lere olan yetersiz cevap ifadesi en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Ranibizumab, bevacizumab'a göre daha küçük moleküler

boyutta olup VEBF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden bir anti-VEBF'dir. DMÖ için 2011 yılında FDA onayını almış olup ülkemizde 11.05.2013'de sosyal güvenlik kurumu tarafından geri ödeme kapsamına girmiştir. Bizim çalışmamızda ranibizumab için başvuru oranı % 4,06'dır. Bu oranın deksametazon implanta oranla belirgin az olmakla birlikte belirli aydan sonra geri ödemesi olan bir ilaç için normal olduğu düşünülebilir. Geri ödemesi olan ilaçların temininde hasta raporuna bilgilerin eksiksiz girilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde hasta ilaçlarını temin edememektedir. Örneğin FFA'nın yapılamadığı durumlarda ödemesi olan bir ilaç için bile endikasyon dışı başvuru gerekebilmektedir. Bizim çalışmamızdaki Ranibizumab başvurularında gerekçe olarak %23,1 oranıyla böbrek yetmezliği nedeniyle FFA yapılamama belirtilmiştir.

Aflibercept ise DMÖ için ülkemizde 2015 yılında ruhsatlandırılmış olup 2016'da geri ödemesi alınmıştır. 2013 yılında ilaç Türkiye'de mevcut olmadığı için yurtdışından temin edilmek üzere endikasyon dışı kullanımı başvurusu bulunmamaktadır.

Dünyada genel olarak endikasyon dışı ilaç kullanım oranı %21 olup, bunların da sadece %27'sinin güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmıştır.¹⁸ Bazı ilaçların bakanlık başvurusuna gerek kalmadan hekimin insiyatifinde kullanılması ciddi veri kaybına yol açmakla birlikte, mevcut başvuruların incelenerek yapıldığı bir çalışma da henüz yoktur. Biz ülkemizde sık görülen DRP için 2013 yılında endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru oranını deksametazon implant için %95,31, ranibizumab için %4,06, bevacizumab için %0,63 olarak saptadık.

Çalışmamızın sonucuna göre DRP için 20'den 89 yaşına kadar geniş bir aralıkta başvuru görülmektedir. Kadın ve erkek oranı hemen hemen eşittir. Her iki göz için başvuru oranı daha yüksektir. Çalışmamızda 320 hastanın 315'inde DRP nedeniyle başvuru yapılmış iken geride kalan 5 hastada DRP'ye ek NVG tanısı ile başvuru yapılmıştır. Bu 5 hastada da başvuru yapılan ilaç ranibizumab'dır. Hepsinde

gerekçe olarak göz içi basınç yüksekliği gösterilmiştir.

Çalışmamızda başvuruların büyük çoğunluğu Ege, İç Anadolu ve Marmara bölgelerinden yapılmış olup hemen hemen yarısı devlet üniversitelerinden olmaktadır. Bölgeler arasındaki farklılık, nüfus yoğunluğunun, daha detaylı takip ve tedaviyi yapacak retina uzmanlarının bulunduğu üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinin dağılımındaki farklılıklarla açıklanabilir. Doğu Anadolu Bölgesi'nin en az başvuru oranına sahip olmasının nedeni ise bu bölgelerden sevklı hastaların daha çok İç Anadolu Bölgesi'ne yönlendirilmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri arasında, geriye dönük bir çalışma olması, sadece 2013 yılındaki endikasyon dışı başvuruların değerlendirilmiş olması ve deksametazon implantın günümüzde DMÖ için artık endikasyon dahilinde olması sayılabilir.

Sonuç olarak endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının demografik bilgilerinin değerlendirildiği bu çalışmada ülkemizde 2013 yılında DRP'nin tedavisinde endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru bilgilerinin değerlendirilmesi, literatüre katkısının yanı sıra, Türkiye'deki tedavi seçeneklerimizi belirleme açısından yol gösterici olmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: TCSB SBU Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 49/12 karar numarası ile 16.04.2018 tarihinde onaylanmıştır.

Onay

Tüm dosya incelemeleri için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığından onam alınmıştır.

Kaynaklar

1. Özcan Büyüktanır BG, Karaosmanoğlu DO. Endikasyon Dışı (off-label) İlaç Kullanımından Doğan Zararlardan İlaç Üreticisinin ve Hekimin Hukuki Sorumluluğu. İnönü Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi 2017; 8: 153-198.
2. Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric patients. Aust J Hosp Pharm 1999;29:265-268.
3. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child 2000;83:498-501.
4. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004;3:391-400.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalayca S, Gedik S, Dincçag N et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-180.
6. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical Diabetes 2008;26(2):77-82.
7. Scholl S, Augustin A, Loewentein A, Rizzo S, Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. Eur J Ophthalmol 2011;21:10-9.
8. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. Ophthalmology 2007;114:1860-67.
9. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M et al. Safety and efficacy of ranibizumab in patients with diabetic macular edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care 2010;33:2399-405.
10. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO et al. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118:615-25.
11. Moradi A, Sepah YJ, Sadiq MA, Nasir H, Kherani S, Sophie R et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye (Aflibercept) for the management of diabetic macular edema. World J Diabetes 2013;4(6):303-9.
12. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:80-86.
13. Lowenstein A. Update on corticosteroids for treatment of DME. Retina Today 2011;6:68-71.
14. Boyer D. The pathophysiology of Macular Edema, Retina today September 2011 Supplement.
15. Kaynak S. Diyabetik Maküler Ödem ve Kanıtı Dayalı Tedavi Seçenekleri. Ret-Vit 2012;20:157-175.
16. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DW, Chou C et al. Dexamethasone DDS phase II Study Group. Ranibizumab controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2010;128:289-296.
17. Haller JA, Bondella F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010;117:1134-1146.
18. Jung K, LePendu P, Chen WS, Iyer SV, Readhead B, Dudley JT, et al. Automated detection of off-label drug use. PLoS One 2014; 9: e89324.

Knee Arthropathy and Bilateral Total Knee Arthroplasty Ratio in Hemophilia A Patients

Hemofili A Hastalarındaki Diz Artropatisi ve Bilateral Total Diz Artroplastisi Oranı

Levent Bayam^{1,2}, Justine Theaker¹, Sanat V Shah¹

¹ Manchester University Hospitals, Manchester, UK

² Sakarya University, Medical School, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Levent Bayam

Sakarya University, Education and Research Hospital, Turkey

T: +90 535 014 74 79 E-mail: : levbayam@hotmail.co.uk

Geliş Tarihi / Received : 06.06.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 02.09.2019

Orcid :

Levent Bayam: <https://orcid.org/0000-0001-5149-0829>

Justine Theaker: <https://orcid.org/0000-0001-5223-2944>

Sanat V Shah: <https://orcid.org/0000-0002-0981-1155>

Abstract

Objective	This epidemiological study was conducted in the joint haematology-orthopaedics clinic of a university hospital. The aim was to analyze the data in terms of age and radiology of patients with moderate or severe haemophilia A and knee involvement. (<i>Sakarya Med J 2019, 9(3):506-512</i>).
Materials and Methods	This was a cross sectional and descriptive retrospective study of 49 patients with knee problems out of 130 haemophilia A and musculoskeletal problems. Kellgren-Lawrence (KL) classification was used for radiological assessments of osteoarthritis degree.
Results	KL degree was 3 or 4 for most patients (27/41, 65.85%) in the group. There was statistically a meaningful correlation between KL degree and patients' age (Spearman's: $rs = 0.512$, $p = 0.001$). There were 7 patients with KL degree 4 at the age of 50 or younger (14.29%). 25 patients in 49 (51.02%) had total knee arthroplasty (TKA) and 10 (40%) of those was bilateral. Mean age for bilateral TKA (56.35) was higher than unilateral (49.87). There was a statistically meaningful correlation between patient age and the patients with TKA (Spearman's: $rs = 0.338$, $p = 0.017$). There were 2 revision surgeries out of 35 TKA (5.71%). Most of the patients had prophylactic factor treatment (43, 87.75%).
Conclusion	Our study signifies the high ratio of bilateral knee replacements in hemophilia A patients and how early age they progressed to KL stage 4 comparing to normal population. These results show the importance of patient care in this group of patients, close follow-up and prophylactic treatment. They should be managed in experienced unites by an experience team to decrease the risks and complications.
Keywords	Hemophilia A; Total knee arthroplasty; Bilateral

Öz

Amaç	Hemofili hastalarında epidemiyolojik olarak yapılan çalışmamızda, bir üniversite hastanesinin hematoloji-ortopedi ortak kayıtları kullanıldı. Bu çalışmanın amacı, orta ve ileri derecede hemofili A' s' olan hastalarda, diz problemlerini, cerrahi tedavi sıklığını yaş ve radyolojik açıdan değerlendirmektir. (<i>Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(3):506-512</i>)
Gereç ve Yöntemler	Tanımlayıcı-kesitsel bir retrospektif çalışma olup, iskelet-kas sistemi problemleri olan 130 hemofili A hastasından diz problemleri olan 49'u bu çalışmaya dahil edildi. Kellgren-Lawrence (KL) sınıflaması, osteoartritlerin radyolojik değerlendirilmesinde kullanıldı. Elektronik datalardan elden edilen bilgiler, sonuçları analiz etmek ve istatistiksel değerlendirmeler için kullanıldı.
Bulgular	Diz diz grafisi çekilmiş hastaların çoğunluğunda (27/41, %65,85), KL derecesi 3 veya 4 idi. KL derecesi ile hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcut idi (Spearman's : $rs = 0,512$, $p (2-tailed) = 0,001$). Ayrıca, KL derecesi 4 olan 50 yaş ve altında 7 hasta (%14,29) vardı. 49 diz problemi olan hastanın 25'inde (%51.02) total diz artroplastisi (TDA) yapıldı ve bunların da 10 tanesi (%40) bilateral idi. Bilateral TDA için ortalama yaş (56.35), unilateral TDA dan (49.87) daha yüksekti. Hastaların yaşı ile TDA olmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı (Spearman's: $rs = 0,338$, $p = 0,017$). 35 TDA yapılan hastada 2 revizyon tespit edildi (%5.71). Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğu (43/49, %87.75), profilaktik faktör tedavisi almaktaydı.
Sonuç	Çalışmamız, hemofili A hastalarındaki yüksek bilateral TDA oranını ve normal popülasyona göre bu grubunun ne kadar erken yaşta KL 4 safhasına ilerlediklerini vurgulamaktadır. Bu sonuçlar bize, bu grup hastalardaki tedavi yaklaşımının, yakın takibin ve profilaksinin önemini göstermektedir. Bu hastalardaki risk ve komplikasyonları azaltmak için; tedavileri, tecrübeli merkezlerde ve özelleşmiş bir grup tarafından yapılmalıdır.
Anahtar Kelimeler	Hemofili A; Total Diz Artroplastisi; Bilateral

INTRODUCTION

Hemophilia, which is an x-linked deficiency of factor VII and IX is the commonest bleeding disorders.¹⁻³ One of the most common complications is musculoskeletal bleeding and especially in moderate and severe forms, it leads to intraarticular bleeding (haemarthrosis).⁴ Hemophilia is classified according to the amount of factor deficiency.⁵ If the factor concentration is between 1 and 5%, it is considered as moderate and if below 1%, named as severe.^{4,5} Haemarthrosis can develop as spontaneous or trauma-related and the presence of blood in the joint may provoke syn-ovial tissue reaction, this may eventually lead to cartilage damage and the progression of the damage can cause hemophilic arthropathy.^{1,6}

Plane x-rays may show subchondral irregularities, joint space loss and osteophytes.^{1,7} For diagnosis, in addition to patient history and clinical examination, ultrasound scan is useful to show hypertrophic synovitis and fluid inside the joint. However, magnetic resonance (MR) scan is a gold standard to assess the soft tissue.⁸ Early diagnosis and prevention of haemarthrosis with prophylactic treatment in the bleeding disorders is the most important stage of the disease.^{4,9} Modification of life style, physical therapy and medical treatment are useful, and radiosynovectomy in chronic synovitis and intraarticular injections are the other available treatment options.¹⁰⁻¹² When these measurements are not enough, next option is surgical treatment, which includes open or arthroscopic synovectomy, releasing soft tissue for contracture, arthroplasty and joint fusion.^{1,4}

The main indication for total knee arthroplasty (TKA) in hemophilic patients is a disabling pain. However, functional mobility loss and developing knee deformity in the absence of pain could be also indication for TKA.¹³ In surgical approach, there are high risks of bleeding and infections therefore in such patients, factor replacement treatment is recommended.⁸

The aim of the current study is to analyze the patients profile with age and radiological assessments in moderate and severe hemophilia A patients who had knee involvement and presented to our joint unit of hematology and orthopaedics departments.

MATERIALS and METHODS

The study was conducted in a specialized joint clinic of hematology and orthopaedics at a university hospital in the UK. The study included moderate or severe hemophilia A patients with knee involvement. The study was a cross sectional and descriptive retrospective observational one and part of an epidemiological study including the data of the patients who attended the Manchester University Hospitals NHS Trust between 2007 and 2019.

There were 140 patients with above criteria and 10 patients were excluded due to insufficient data in the system. Fortynine patients with knee problems were detected in the remaining 130.

In the unit, all the patients were assessed by both hematology and orthopaedic teams and the assessment included clinical examination, radiological evaluation and regular followups. All the data including clinic letters, operation notes, referrals were recorded in the electronic database and these were used in our study.

Kellgren and Lawrence (KL) osteoarthritis (OA) scale was used in the radiological assessment of hemophilic arthropathy. KL classification system was described on plane AP x-rays. 0 degree means a normal knee whilst 4 degree means advanced OA with joint deformity¹⁴ (table 1).

The patients' data were anonymized, transferred to an Excel sheet and this file was used for descriptive and statistical analysis. Social Science Statistics¹⁵ online programme was used for statistics and for nonparametric data, Spearman's correlation test was used for the correlation of age, TKA and KL degrees.

Table 1: Kellgren-Lawrence (KL) scale for radiographic classification of osteoarthritis¹⁴

Degree	Description
0: Normal	
1: Questionable	Doubtful narrowing of joint space and possible osteophytic lipping
2: Mild	Definite osteophytes and possible narrowing of joint space
3: Moderate	Moderate multiple osteophytes, definite narrowing of joint space, some sclerosis, and possible deformity of bone ends
4: Severe	Large osteophytes, marked narrowing of joint space, severe sclerosis, and definite deformity of bone ends



Figure 1: Kellgren-Lawrence (KL) scale 4 in a hemophilia A patient on AP x-ray.

There was no conflict of interest and the authors did not receive any funding for this study.

It was conducted according to Helsinki Declaration and ethical approval was obtained.

RESULTS

Forty-nine patients with knee problems out of 130 who had moderate and severe hemophilia A were included to the study. Twentyfive patients had bilateral knee problems.

In this group of patients, most of the patients had advanced OA (table 2). 26 knee in 16 patients had end stage, KL 4, OA disease (table 2, figure 1).

KL scale and patients' age (Spearman's correlation: $r_s = 0.517$, p (2-tailed) = 0.001). On the other hand, there were 7 patients with KL scale 4 at the age of 50 or younger. Although 9 patients had KL scale 4, they did not have or need TKA by the time this study was completed.

25 patients out of 49 (51.02%) had TKA (figure 2, table 3) and 10 of them had bilateral TKA (40%). In total, 35 TKA were performed. 8 patients out of 25 (32%) who had bilateral knee problems did not have any TKA so far.

Table 2: Kellgren-Lawrence (KL) Osteoarthritis (OA) Classification in haemophilia A patients

KL Scale	Number of patients(%)	Number of knees with OA(%)
1	8 (16.33%)	10 (13.51%)
2	6 (12.25%)	7 (9.46%)
3	11 (22.45%)	15 (20.27%)
4	16 (32.65%)	26 (35.14%)
Patients with no pre-operative x-ray	8 (16.33%)	16 (21.62%)
in Total	49 patients (100%)	74 (100%)

Table 3: Patients' gender, age, arthroplasty numbers and percentage in haemophilia A patients

Hemophilia A		Mean age	%
Gender	All male	46.23 (22-75)	100%
Number of patients with knee involvement	49	46.23 (22-75)	100%
Number of patients with bilateral knee involvement	25	48.80 (24-75)	51.02 %
Number of patients with TKA	25	52.44 (26-75)	51.02 %
Number of patients with one side TKA	15	49.87 (26-58)	30.61 %
Number of patients with bilateral TKA	10	56.35 (32-75)	20.40 %

Statistically, there was a meaningful correlation between



Figure 2: Postoperative total knee arthroplasty (TKA), AP view of the same hemophilia A patient

All the patients included to the study were male and the mean age of the patients with bilateral TKA was higher than the ones with unilateral TKA (table 3).

Statistically, there was a meaningful correlation between patients' age and TKA surgery (Spearman's correlation: $r_s = 0.517$, p (2-tailed) = 0.001).

In total, there were 2 revision surgeries of the patients who had TKA (5.71%, in 35 patients). One of two revisions was due to infection but for the other case, there was no documentation on reason of revision. Most of the patients who had knee involvement (43, 87.75%) had prophylactic factor replacement. Only 2 patient diagnosed with moderate hemophilia A and the rest had severe disease (47, 95.9%).

DISCUSSION

In the current study, we assessed the patients with hemophilia A and knee involvement who presented to our joint clinic between hematology and orthopaedic departments at a university hospital. The data was evaluated in terms of age, OA degree and TKA surgery. The results suggested high ratio of bilateral TKA in this group.

Hemophilia A patients are generally male as in our study

and musculoskeletal complications and bleeding are very common. According to Napolitano and colleagues, the most commonly affected joint is the knee and this is followed by elbow, ankle, shoulder and wrist with decreasing order.⁹ High transfusion rate in this group of patients increases the risk of HCV, HIV.¹⁶ Also, these risks can be increased due to immunosuppression in this group of patients.¹⁷

For assessment of knee arthritis and TKA indications, plane x-rays are sufficient mostly.^{1,7} KL classification system is most commonly used clinical diagnostic tool for diagnosis of OA and interobserver correlation for knee is quite high.¹⁸ KL degree 4 is the end stage of the disease¹⁹ and described as established loss of joint space, cartilage deformation, osteophytes and sclerosis.¹⁸ Those patients are generally candidate for TKA and in our study, there were 7 patients with KL 4 at the age of 50 or below (%14.3). In normal population, it is rare to have KL stage 4 OA below 60 years old.²⁰ Interestingly, there were 7 patients with 9 knees in our study with KL stage 4 who did not require or have TKA by the time of completion of this study. It is not easy to comment on their reasons as we do not have further details in our database, however, it could be due to the fact that they may withstand the pain more than normal population due to their long standing problems or they may be fed up with so many interventions. On the other hand, they might possibly require TKA in the future. This may show the importance of earlier diagnosis and close follow up.

Treatment approach for knee involvement starts with radiosynovectomy and arthroscopic debridement and progresses to TKA.²¹ According to Napolitano et al., radioactive and chemical nonsurgical synovectomies are more commonly used in developing countries, where the required clotting factor replacement concentrates are not available.⁹ In a study from the Italian Hemophilia Centre, Tagariello and colleagues showed that the patients with hemophilia A had a three-fold higher risk of undergoing

joint arthroplasty when compared to hemophilia B.²² Outcome scores showed improvement after TKA in hemophilia patients.²³ In the current study, knee problems in hemophilia A patients were very common and 25 patients had TKA for their 35 knees.

The mean age for TKA in normal population is generally much higher and a study by Kurtz et al. showed the percentage of patients <65 years of age is as low as 30.5% (range 19.7–43.6%) in international survey of primary and revision total knee replacement.²⁴ Similarly, another study from Canada with 5606 TKA cases showed a mean age of 68.²⁵ This figure was as low as 52 in our case series of TKA with hemophilia patients and only 8.2 % (4 patients) were above 65 years old. In the patients with hemophilia, the mean age is generally younger for TKA. For example, the mean age was even less than ours in a series of 57 patients, as young as 43.²⁶

High ratio of bilateral TKA in the current study group is not unreasonable, given that hemophilic arthropathy of both knees is often involved, bilateral TKA is always unavoidable in the end stage.²⁷ Bilateral TKA could be performed as simultaneous or staged. In young patients without comorbidities other than the causal disease, simultaneous bilateral TKA could be considered.²⁸ We had only one simultaneous bilateral TKA at age of 51 and the rest were staged bilateral TKAs.

It was stated that life time factor replacement treatment is an ideal treatment for hemophilia patients.¹⁸ Prophylaxis that can convert severe hemophilia into a moderate condition is important in preventing long-term complications.^{5-7,28} In addition to factor replacement treatment, satisfactory results have been reported with intraarticular tranexamic acid injection during TKA surgery to control bleeding.¹⁸ In this group of patients with low incidence and high cost of treatment, the diagnosis and treatment approach showed a wide variety of difference between developed and developing countries.²⁹ Common use of prophylaxis in developed countries provides more ideal patient care for haemophilia.²⁹

In our unit, regular prophylactic factor replacement ratio was very high (87.8%), however, despite these standards of care, for pain relief and functional life style, many patients are still needed TKA.

Meanwhile, due to high infection risk in hemophilia patients, prior to surgery for example dental procedure, antibiotics were strongly recommended to decrease the infection risk.¹⁶ In developed countries, HCV, HIV type viral infection rate decreased with modern factor replacement technology but inhibitor formation to the factor is currently an important problem.³⁰ As well, VTE risk is higher comparing to primer OA patients, which is around 3.2% and therefore, this requires or advised to have VTE prophylaxis.¹⁶

Although TKA is very good option for OA in hemophilia patients however, complication rate is also high and infection risk is as high as 7%.⁸ The outcome of TKA in these patients is worse comparing to normal population and revision rate is also high.³¹ We had 2 revision surgeries in our case series (%5.7, 35 TKA). Revision rate was 8.8% in a series of 34 TKA with haemophilia,³² 8.7 % in 23 TKA³³ and 5.6% in the mean followup of 6 years among 54 prostheses in another case series.²⁰ Eventually, to deal with problems in this patient group and for their care, there is a need for a strong communication between hematology and orthopaedics department and probably, a specialized center is required.³⁴ When considering the complication risks, costs and difficulties in patients' care, the procedures such as TKA requires experienced team or unit on bleeding disorders.³⁴

Higher mean age of the patients, who had bilateral TKA in hemophilia A, comparing to unilateral TKA and still having many patients with bilateral knee symptoms or problems as well as many patients with high KL scale and without TKA means that these groups of patients may possibly require further TKA in the future. This signify

the importance of factor replacement treatment and keeping these patients under close follow-up but this may not mean they will definitely avoid TKA as we had high level of prophylactic factor replacement treatment and regular follow up in our centre. This means that this group of patients are to be informed about these conclusion during their consultation.

Limitations

This was a retrospective study of existing patient records. Although the case number was limited in this study, in the literature, this figure on hemophilia patients with orthopaedic problems was also limited.

Strengths

This study was based on records from a regional centre for hemophiliac patients, with well-established documentation.

In conclusion, our study signifies the high ratio of bilateral knee replacements in hemophilia A patients and how early age they progressed to KL stage 4 comparing to normal population. This indicates that the patients with knee problems who did not have the operation yet may require TKA in the future. These results show the importance of patient care in this group of patients, close followup and prophylactic treatment. They should be managed in experienced unites by an experienced team to decrease the risks and complications.

References

1. Rizzo AR, Zago M, Carulli C, Innocenti M. Orthopaedic procedures in haemophilia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2017;14(2):197-199.
2. White B, Lee CA. Chapter 1: The diagnosis and management of inherited bleeding disorders. In: Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA, editors. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*. Cambridge: Blackwell Science Ltd; 2000. p.3-8.
3. Fijnvandraat K, Crossen MH, Leebeek FW, Peters M. *Diagnosis and management of haemophilia*. BMJ. 2012; 344:e2707.
4. Liddle A, Rodriguez-Merchan EC. Evidence-Based Management of the Knee in Hemophilia. *JBJS Reviews*. 2017; 5(8); e12.
5. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Factor V, Factor IXS. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 200;85-3:560.
6. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker M R, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357:535-544.
7. Petterson H. *Modern Radiologic Evaluation and Follow-up of Hemophilic Arthropathy*. New York: The National Hemophilia Foundation;1986
8. Rodriguez-Merchan CE, Valentino LA. Orthopedic disorders of the knee in hemophilia: A current concept review. *World J Orthop*. 2016;18;7(6): 370-375.
9. Napolitano M, Kessler CM. Chapter 3 Hemorrhagic Processess. Hemophilia A and B. In *Consulative hemostasis and thrombosis*. 4th edition. Kitchens C S, Kessler C M, Konkle B A. 4th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2019. p.39-58.
10. Carulli C, Villano M, Bucciarelli G, Martini C, Innocenti M. Painful knee arthroplasty: definition and overview. *Clin Cases Miner Bone Metal*. 2011; 8:23-25.
11. Vanderhave KL, Caird MS, Hake M, Hensing RN, Urquhart AG, Silva S, Farley FA. Review article: Musculoskeletal Care of the Hemophilic Patient. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20: 553-563.
12. Carulli C, Matassi F, Civinini R, Morfini M, Tani M, Innocenti M. Intra-articular injections of hyaluronate induce positive clinical effects in knees of patients affected by haemophilic arthropathy. *Knee*. 2013;20(1):36-39.
13. Solimeno LP, Pasta G. Knee and Ankle Arthroplasty in Hemophilia. *J Clin Med*. 2017;6(11):107.
14. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16:494-502.
15. Social Science Statistics. <https://www.socscistatistics.com/Default.aspx> access date 15.03.2019
16. Ozdemir E, Caglar O. Review; Primer total diz artroplastisinde hastalığa özgü komplikasyonlar Disease specific complications in primary total knee arthroplasty. *TOTBİD Dergisi*. 2019; 18:237-241.
17. Kruse-Jarres R, Pajewski NM, Leissing CA. The Role of Race and Ethnicity in the Clinical Outcomes of Severe Hemophilia A Patients with Inhibitors. *Blood*. 2007; 110:1163.
18. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(8):1886-93.
19. Guermazi A, Hayashi D, Roemer F, Felson DT, Wang K, Lynch J, et al. Severe radiographic knee osteoarthritis--does Kellgren and Lawrence grade 4 represent end stage disease? --the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(9):1499-505.
20. Lethbridge-Cejku M, Scott WW, Reichle R, Ettinger WH, Zonderman A, Costa P, et al. Association of Radiographic Features of Osteoarthritis of the Knee with Knee Pain: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Arthritis Care and Research*. 1995; 8(3): 182-188.
21. Rodriguez-Merchan EC. What's New in Orthopedic Surgery for People with Hemophilia. *Arch Bone Jt Surg*. 2018; 6(3):157-160.
22. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Bisson R, Innocenti M, et al. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood*. 2009; 114(4):779-784.
23. Jiang C, Zhao Y, Feng B, Zhai J, Bian Y, Qiu G et al. Simultaneous bilateral total knee arthroplasty in patients with end-stage hemophilic arthropathy: a mean follow-up of 6 years. *Sci Rep*. 2018;8(1):1608.
24. Kurtz S M, Ong K L, Lau E, Widmer M, Maravic M, Gomez-Barrena E, et al. International survey of primary and revision total knee replacement. *Int Orthop*. 2011;35(12):1783-1789.
25. Lyons M C, MacDonald S J, Somerville L E, Naudie DD, McCalden RW. Unicompartmental versus total knee arthroplasty database analysis: is there a winner? *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470: 84-90.
26. Goddard NJ, Mann HA, and Lee CA. Total knee replacement in patient with end-stage haemophilic arthropathy. *JBJS British volume*. 2010;92-B:8,1085-1089.
27. Thés A, Molina V, Lambert T. Simultaneous bilateral total knee arthroplasty in severe hemophilia: A retrospective cost-effectiveness analysis. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. 2015;101(2): 147-150.
28. Rodriguez-Merchan EC. Review: Musculo-skeletal manifestations of haemophilia. *Blood Reviews* 2016; 30: 401-409.
29. Soker M. Hemophilia and Globalisation. *Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics*. 2010;3(3):1-4.
30. Altintas A, Ayyildiz O, Cil T, Soker M, Muftuoglu E. Inhibitors in Hemophilia A and B in South-east of Turkey. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2018;28(4): 128-132.
31. Kotela A, Wilk-Franczuk M, Zbikowski P, Legosz P, Ambrosias P, Kotela I. Revision Knee Arthroplasty in Patients with Inherited Bleeding Disorders: A Single-Center Experience. *Med Sci Monit*. 2017;23: 129-137.
32. Zingg P O, Fucentese S F, Lutz W, Brand B, Magisch N, Koch PP. Haemophilic knee arthroplasty: long-term outcome after total knee replacement. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2012;20(12):2465-2470.
33. Strauss AC, Schmolders J, Friedrich MJ, Pflugmacher R, Muller MC, Goldmann G, et al. Outcome after total knee arthroplasty in haemophilic patients with stiff knees. *Haemophilia*. 2015; 21(4), e300-e305.
34. Aydogdu S. Hemofili Hastalarında Ortopedik Yaklaşımlar. *Orthopaedic Management of Musculoskeletal Problems in Haemophiliacs*. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2(2):20-8.

The Importance of Computed Tomography Guided Transthoracic Fine Needle Aspiration Biopsy / Cell Block Method in Early Diagnosis and Treatment of Lung Lesions: Cytopathologic Analysis in 354 Cases

Akciğer Lezyonlarının Erken Tanı ve Tedavisinde Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biopsisi/Hücre Bloğu Yönteminin Önemi: 354 Vakada Sitopatolojik Analiz

Arzu Taşdemir¹, Mithat Fazlıoğlu²

¹ Department of Pathology, University of Health Sciences, Kayseri Research and Training Hospital, Kayseri, Turkey

² Department of Thoracic Surgery, University of Health Sciences, Kayseri Research and Training Hospital, Kayseri, Turkey;

Yazışma Adresi / Correspondence:

Arzu Taşdemir

Sakarya University, Education and Research Hospital, Turkey

T: +90 532 742 36 80 E-mail: : atasdemir786@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 02.09.2019

Orcid :

Arzu Taşdemir : <https://orcid.org/0000-0002-5183-6663>

Mithat Fazlıoğlu: <https://orcid.org/0000-0002-2785-7253>

Abstract

Objective	The aim of this study was to evaluate the effectiveness of computed tomography(CT) guided transthoracic fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lung mass lesions. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):513-521).
Materials and Methods	In this study, we are presenting 354 CT guided TTFNAB materials. The 348 of aspirations were performed from lung directly and 6 of them were performed from masses with mediastinal location. After the lesion was localized by CT, aspiration biopsy was performed by thoracic surgeon with 20-22 gauge Chiba needle by using 20 ml. If TTFNAB material is sufficient, it was divided into two equal parts for conventional smear cytology and the cell block technique. The results were classified in following categories: 1. Benign/non-neoplastic, 2. suspicious of malignancy, 3. neoplastic-diagnostic, 4. inadequate for interpretation.
Results	Among the 220 patients who underwent TTFNAB (354 aspiration biopsy), 163 (46.04%) were diagnosed as tumor, 74(20.90%) as suspicious lesion, 71 (20.05) as benign lesion and 46 (12.99%) as aspirate nondiagnostic. 140 (39.54%) aspirate cell blocks were applied to 134 cases. Immunohistochemical and histochemical studies were performed in these cases and type differentiation could be made in tumor. Suspicious for neoplasia and neoplastic cases formed major group with 237 cases (66.94%). Among 163 (46.04%) neoplastic aspirates; there were the diagnoses of EC in 58 (35.58%) aspirates, NSSC/non-specific in 54 (33,12 %) aspirates, AC in 23 (14.11%) aspirates, SCC in 14 (8.58%), malignant tumor in 8 aspirates, neuroendocrine tumor in 3 aspirates, thymoma in 1 aspirate, plasmacytoma in 1 aspirate and schwannoma in 1 aspirate.
Conclusion	TTFNAB-CB in expert hands and experienced pathologists is fairly accurate for lung masses and can be regarded as an acceptable procedure for early diagnose and treatment planning purposes in most lung lesions.
Keywords	lung; computed tomography; transthoracic fine needle aspiration biopsy; cell block

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı, akciğer kitle lezyonlarının tanısında bilgisayarlı tomografi (BT) kılavuzluğunda transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisinin (TTİAB) etkinliğini değerlendirmektir. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):513-521)
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışmada 354 BT eşliğinde TTİAB materyalini ve tecrübelerimizi geriye dönük literatür eşliğinde sunmaktayız. Aspirasyonların 348'i direkt akciğer, kalan 6'sı mediasten lokalizasyonlu kitleden yapılmıştı. Lezyonlar BT ile lokalize edildikten sonra göğüs cerrahı tarafından 20ml. 20-22 gauge Chiba iğnesi kullanılarak aspirasyonlar gerçekleştirildi. TTİAB materyalleri yeterli ise konvansiyonel yayma sitolojisi ve hücre bloğu tekniği için iki eşit bölüme ayrıldı. Sonuçlar, aşağıdaki kategorilerde sınıflandırıldı: 1. Benign / neoplastik olmayan, 2. Neoplazi şüpheli, 3. Neoplastik tanısız, 4. Tanımlama için yetersiz.
Bulgular	TTİAB (354 aspirasyon biopsisi) yapılan 220 hastanın 163 (%46.04) ü tümör, 74 (%20.90) ü şüpheli lezyon, 71 (%20.05) i benign lezyon tanısı almış olup, 46 (%12.99) aspirat nondiagnostik özelliktedir. 134 vakadan 140 (%39.54) aspirata hücre bloğu uygulanmış olup bu vakalara immünohistokimyasal ve histokimyasal çalışmalar uygulanabilir tümörlerde tip ayrımı yapılabilmektedir. Neoplazi ve neoplazi şüpheli aspiratlar, 237 (% 66.94) vaka ile ana grubu oluşturdu. Neoplastik 163(46.04%) aspiratın 58'i (35.58%) EC, 54 (33,12 %) aspirat NSSC/spesifiye edilemeyen, 23 (14.11%) aspirat AC, 14'ü (8.58%) SCC, 8 aspirat malign tümör, 3 aspirat nöroendokrin tümör, 1 aspirat timoma, 1 aspirat plasmastom ve 1 aspirat schwannomdu.
Sonuç	Tecrübeli patoloğların uzman ellerinde TTİAB-hücre bloğu incelemesi çoğu akciğer lezyonunun erken tanı ve tedavi planlaması için uygun bir yöntem olarak kabul edilebilir. Pnömotoraks gibi basit ve tedavi edilebilir komplikasyonları olduğundan popülerliği klinisyenler, radyologlar ve patoloğlar arasında artmaktadır
Anahtar Kelimeler	akciğer; bilgisayarlı tomografi; transtorasik ince iğne biopsisi; hücre bloğu

INTRODUCTION

Lung cancer remains one of the leading causes of cancer mortality world wide. Much of the cases are at the advanced stage on diagnosis.¹ Early diagnosis have been shown to increase survival in localized lung cancer. Transthoracic fine needle biopsy was used for the first time by Leyden in order to take bacteriological samples at the end of the 19th century, by Menetrier soon afterwards for the diagnosis of lung cancer.

Computed tomography (CT) guided transthoracic fine needle aspiration biopsy (TTFNAB) is a commonly used diagnostic method with the help of developing radiological methods in lung disease especially lung cancer.² All intra-thoracic lesions are now routinely and safely using TTFNAB under CT.³⁻⁶ It is a rapid diagnostic method which can be selected firstly in particular for the lesions smaller than a few centimeters localized at mediastinum, pulmonary apex, medial upper lobe or periphery. However, the use of this method often results in pneumothorax development.⁴ Recognition of the accuracy of TTFNAB and simpler methods of treating pneumothorax has brought this method within the each of most hospital radiologists and pathologists.⁷⁻¹²

It is known as a reliable method with limited morbidity risk and simple procedure with good patient acceptance.⁷ The value of the diagnosis decreases in cases of inadequate sampling and taking necrotic material.

The diagnosis rate and accuracy in the making of differentiation of small cell carcinoma (SCC) and nonsmall cell carcinoma (NSCC) in tumor typing increased more with the cell block method applied to aspirates in recent years with the implementation of histochemical and immunohistochemical staining.

As the majority of lung cancer is the diagnosed on aspiration cytology, or small biopsy samples, often obtained by increasingly experienced diagnostic procedures, the pa-

thologist must obtain maximal diagnostic yield from cytology specimens. In about 90 percent of patients, needle biopsy provides enough tissue for the pathologist to determine the cause of the abnormality.^{13,14}

While differentiation of SCC and NSCC is certainly important for radical surgical procedure, now subtyping should be done in NSCC. Because, the specific subtypes have different answers from each other to various chemotherapeutic agents.¹⁴

The purpose of this retrospective study, determination of early diagnosis value, reliability, success of type determination in tumors and various lung lesions of CT guided TTFNAB and cell blocks was intended.

Materials and Methods

In this study, we are presenting 354 CT guided TTFNAB materials and our experience with literature. Results were evaluated retrospectively. The 348 of aspirations were performed from lung directly and 6 of them were performed from masses with mediastinal location. The lesion was localized by CT aspiration biopsy was performed by thoracic surgeon with 20-22 gauge Chiba needle by using 20 ml. injector. The patient was watched carefully for signs of pneumothorax and a follow-up X-ray performed four hours after the TTFNAB to look for any such signs. Fresh TTFNAB was received. If the material is sufficient, it was divided into two equal parts. One part was subjected to conventional smear cytology (CS) and the other part for the cell block (CB) technique.

In conventional smear technique; the sent material was centrifuged at 2500 rpm for 10-15 minutes. A minimum of two thin smear slight were prepared from the precipitate. One slight was prepared after air drying and stained with the May-Grünwald-Giemsa stain (MGG). The other slight was urgently fixed in 95% alcohol and stained with the Papanicolaou stain (Pab). In CB technique; the adequate material that remained was subjected to fixation for one

hour by mixing with alcohol-formalin. After fixation, this fluid material was centrifuged at 2500 rpm for 10-15 minute. Tube taken from the bottom sediments of blotting paper soaked in alcohol. On the following day, this cell button sediment sample was processed along with routine histopathological specimens. CB sections of 5–6 μ thickness were prepared and stained with the hematoxylin and eosin stain (HE). Special stains like the periodic acid Schiff (PAS), mucin, pas-alcian blue and immunohistochemical stain were performed wherever necessary. Classification of lung tumors was made according to the 2004 World Health Organization (WHO). The results were classified in following categories: 1. Benign/non-neoplastic, 2. suspicious of malignancy, 3. neoplastic-diagnostic, 4. inadequate for interpretation (Table I).

Cytological categories	Number of cases (n:354)	Percentage (%)
Non-neoplastic	71	20.06
Suspicious malignancy	74	20.90
Neoplastic-diagnostic	163	46.05
Inadequate	46	12.99

Necrotic materials were also included into the suspicious aspirates. Neoplastic materials were divided into NSCC / non-specific, epidermoid carcinoma (EC), adenocarcinoma (AC), small cell carcinoma (SCC) and other tumors. Cell block was prepared for 140 TTFNAB. Histopathologic examinations of the 71 cases could be done, cytologic diagnoses were compared with tissue diagnoses (Table II).

This study is a descriptive research.

The study was approved by the Ethical Committee of the institution.

There are no conflict interest.

Cytologic diagnosis	Histopathologic diagnosis	Number of cases (n:354)	
Non-diagnostic/inadequate	Nonspecific inflammation	4	
	Cyst hydatid	2	
	Timic cyst	1	
	Hodgkin Lymphoma	1	
	Bronchial Tissue	1	
Suspicious for malignancy	Squamous cell carcinoma	1	
	High grade dysplasia	1	
	Nonspecific inflammation	3	
	Malign mesothelioma	2	
	PNET	1	
	Atypical Carcinoid	1	
	Malign tumor	1	
	Small cell carcinoma	2	
	NSCC	3	
	Epidermoid carcinoma	6	
Benign conditions	Nonspecific inflammation	5	
	Aspergillosis	1	
	Thymoma	1	
	Adenocarcinoma	1	
	Malign lymphoma	1	
	Epidermoid carcinoma	2	
	Undifferentiated carcinoma	1	
	Small Cell Carcinoma	Necrotic tissues	1
		Small Cell Carcinoma	1
	Epidermoid Carcinoma	Moderate dysplasia	1
		Transitional cell carcinoma	1
		Epidermoid carcinoma	7
	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	1
		Small round-cell malignancies	1
		Adenocarcinoma	2
Inflammatory events		1	
NSCC / unclassified	Adenocarcinoma	4	
	NSCC	3	
	Inflammatory events	3	
Plasmacytoma	Plasmacytoma	1	
Schwannoma	Schwannoma	1	
Thymoma	Thymoma	1	
NSCC: non small cell carcinoma PNET: primitive neuroectodermal tumor			

RESULTS

Total number of 220 patients-354 TTFNABs were selected for the study. The age ranged was from 31 to 89 years, with an average of 63.78 years. One hundred forty CBs from 354 aspirates brought to our laboratory were prepared for 134 patients. Only 11 of the CB (7.85%) were non-diagnostic, the failure rate was decreased more by applying the CB. One hundred twenty five CB preparations with adequate cellularity were subjected to histochemical and / or immunohistochemical staining. Forty-six (12.99%) of the 354 TTFNAB materials examined were non-diagnostic aspirates, the remaining 308 (87.00%) aspirates were adequate and could be diagnosed. The distribution of the 354 aspirated diagnosed with needle aspiration and CB.

Seven cyst hydatid, 1 aspergillus fungal infection, 1 granulomatous reaction were available in 71 (20,05%) aspirates with benign diagnosis, the remaining benign lesions were constituted with abscesses and inflammatory events(Table III).

Non-neoplastic lesion(n:71)	Number of cases
Cyst hydatid	7
Aspergillus	1
Granulomatous inflammation	1
Abscess	10
Chronic non-specific inflammation	52

Fourteen (18.91%) of 74 (20.90%) suspicious aspirates were necrotic material. As expected, suspicious for neoplasia and neoplastic cases formed major group with 237 cases (66.94%). Among 163 (46.04%) neoplastic aspirates; there were the diagnoses of EC in 58 (35.58%) aspirates (Figure 1,2), NSCC/non-specific in 54 (33,12 %) aspirates, AC in 23 (14.11%) aspirates(Figure 3), SCC in 14 (8.58%), malignant tumor in 8 aspirates, neuroedocrine tumor in 3 aspirates, thymoma in 1 aspirate, plasmacytoma in 1 aspirate and schwannoma in 1 aspirate (Table IV).

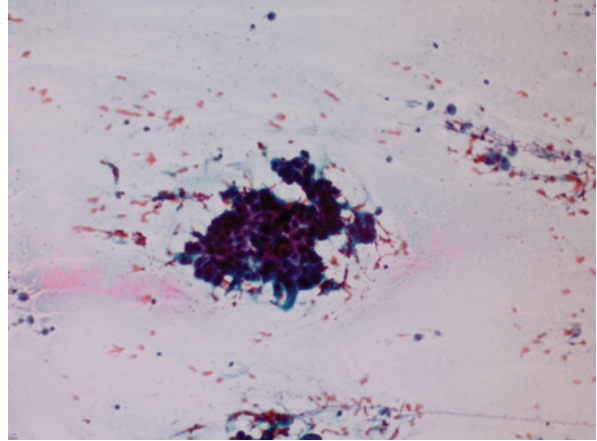


Figure I. Epidermoid carcinoma, neoplastic cells with keratinized cytoplasm MGGx100

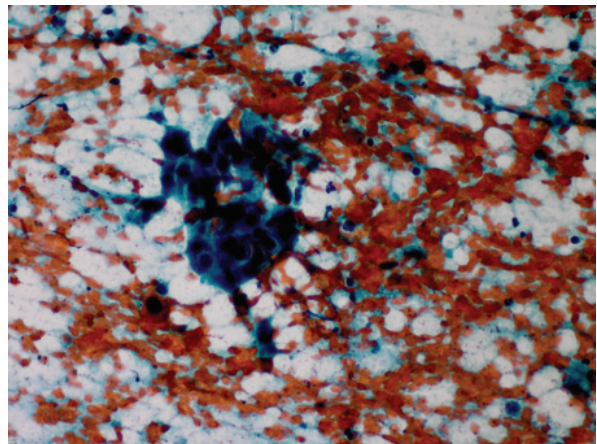


Figure II. A cluster of neoplastic squamous cells with pleomorphic cells having eosinophilic cytoplasm Papx200

Type of neoplasia	Number of cases(n:163)	Percentage(%)
Epidermoid carcinoma	58	35.58
NSCC/non-specific	54	33.13
Adenocarcinoma	23	14.12
Small cell carcinoma	14	8.59
Malign tumor	8	4.90
Neuroendocrin tumor	3	1.85
Tymoma	1	0.61
Plasmacytoma	1	0.61
Schwannoma	1	0.61

NSCC:non small cell carcinoma
TTFNAB:transthoracic fine needle aspiration biopsy

Tissue diagnoses of 71 aspirates were available histopathologically. The tissue diagnoses of 10 inadequate aspirates were: inflammatory events in 4 of them, hydatid cysts in 2 of them and the rest were thymic cysts, Hodgkin's lymphoma, EC, nonspecific bronchial biopsy. Tissue diagnoses of 20 suspicious aspirates were available; inflammatory event in 3 of them, EC in 6 of them, SCC in 2 of them, malignant tumor in 1 of them, atypical carcinoid in 1 of them, PNET in 1 of them, malignant mesothelioma in 2 of them, inflammatory event in 1 of them. Tissue diagnoses of 30 neoplastic aspirates were available; tumor was not observed in 6 of them, 4, 1 and 1 of them were reported to be inflammatory event, tumor necrosis and moderate dysplasia, respectively and they were reflecting the neighboring area of the tumor.

DISCUSSION

It has been reported since 1883 in publications on this subject in the literature that TTFNAB was a safe method with high diagnostic value in benign and malignant masses and infectious diseases of lung.¹⁵⁻²⁰

Different imaging modalities such as ultrasonography, fluoroscopy, and computed tomography have been used by various authors.. Computed tomography is widely used.^{7,12,15,24} In our study we have used CT which is the most commonly used method today.

The most important indications are lung nodules and masses, mediastinal and hilar lesions, metastatic lesions, chest wall invasion and consolidation and infiltration which may also be caused by infection. The diagnosis rates has been reported above 80% for malignant lesions in various studies.³ This rate decreases to 12-68% in benign lesions.^{4,5} The main cause of becoming a common diagnostic procedure of this method is that the lesion can be reached easily with especially with accompaniment of CT, which was began to be widely used especially in recent years, and the material is taken directly from the lesion with minimum artefacts and more cellular and adequate

sample is provided, unlike other pathological and cytological methods.⁷

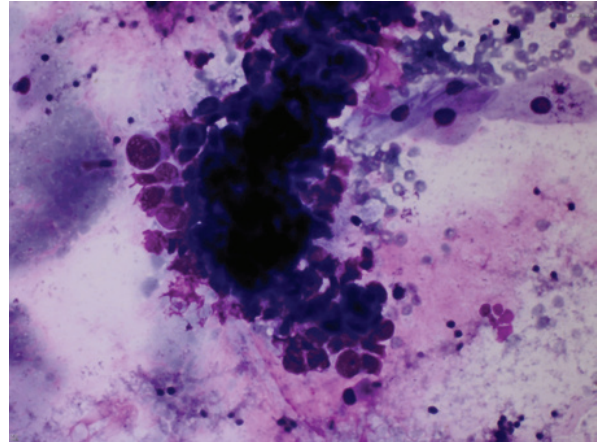


Figure III. Adenocarcinoma, neoplastic cells with delicate cytoplasm and pleomorphic nucleus-prominent nucleoli MGGX400

Inadequate sampling rate in TTFNAB in the literature varies between 8.8% and 25.4%^{23,25}. In our study this rate was 12.99% (46/354), this shows that entering into the mass accurately accompanied by CT is important which is compatible with the literature. It draws attention that this rate in our study decreased to 7.88% (11/354) with the cell block application and had higher adequacy.

CB method increased high cellularity (Figure 4), more obvious morphological features, accuracy of cytological diagnosis in the identification of malignant cells and the rate of early diagnosis.²⁶ In 1928, Zemansky concluded that the CB method was superior to the CS technique and that examination of materials other than pleural and ascitic fluids was unreliable.²⁷

In addition, performing cell block on the materials taken provides significant advantages. Re-evaluation with serial sections when hematoxylin and eosin staining, which is a routine method, was required in patients with tumor suspicion and performing auxiliary pathological additional methods such as histochemical-immunohistochemical

staining when necessary. It is possible to make a diagnosis equivalent to histopathological examination and subtyping of tumors with this method.

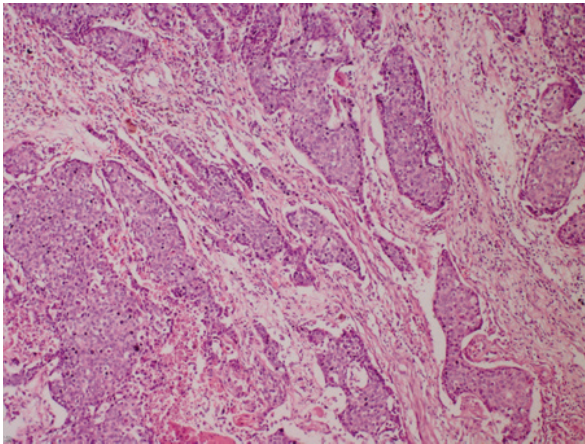


Figure IV. Cell block with high cellularity HEx200

More reliable diagnosis can be made earlier in the sections with less cellularity with cell block method. In this study, 140 CB have been prepared in 354 aspirates for 134 patients. Only 11 of the CBs (7.8%) were non-diagnostic, the failure rate has been reduced even further with the application of CB. The histochemical and / or immunohistochemical staining were applied to 125 CB preparations with adequate cellularity. While cytokeratin7 (CK7), cytokeratin 5-6, p63 were present in our panel for EC (Figure 5,6), one or more antibodies were selected such as TTF1, CK7, mucin, pas-alcian blue histochemistry for AC and CK7, CD45, CD56, synaptophysin and chromogranin for SCC (Figure 7,8). While making the discrimination of SCC and NSCC in lung tumors has importance for surgery, today pathologists should give the specific types of NSCC as much as possible to oncologists and radiation oncologists. Because, spesific subtypes of NSCC display varying responses to different chemotherapeutic agents. Tumor classification and accurate staging to allow treatment planing and the identification of patients who will benefit from potentially curative redical treatment). In our study, 58 (42.96%) and 23 (17.03%) of 135 NSCC were reported to be EC and AC respectively.

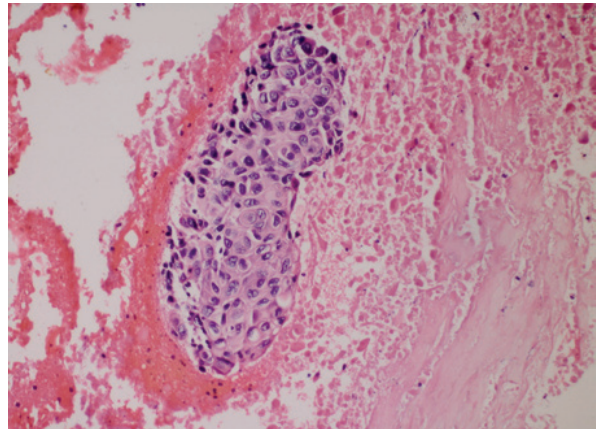


Figure V. Epidermoid carcinoma, cell block HEx200

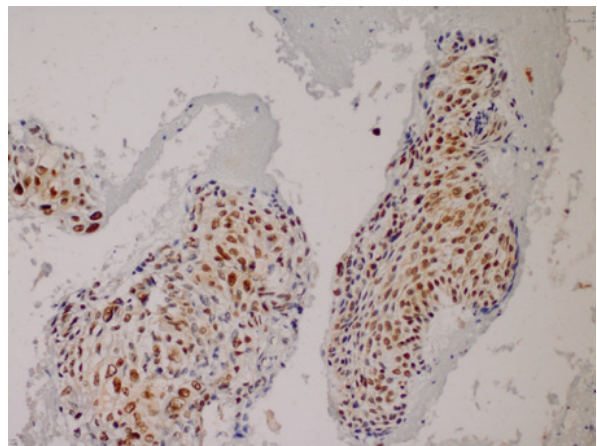


Figure VI. Epidermoid carcinoma, p63 immunohistochemical staining x400

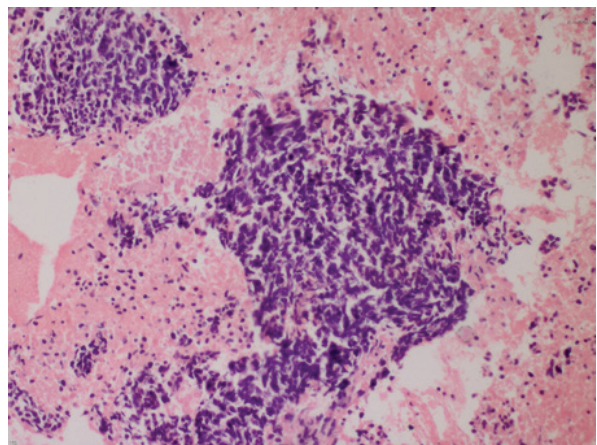


Figure VII. Neoplastic small cell with scant cytoplasm and crush artefact HEx400

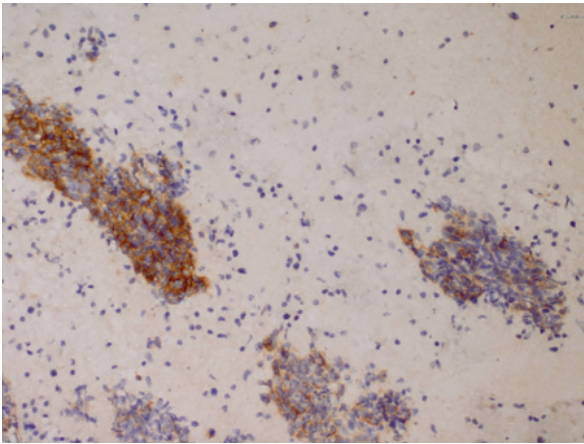


Figure VIII. Small cell carcinoma, CD56 immunohistochemical stainingx200

The sub-typing could not be performed in 54 cases and they were diagnosed as NSCC. Literature reveals that 70% of the primary lung cancers are diagnosed as NSCC, whereas SCC are found to comprise around 20% of all primary lung tumors. In our study, 135 (90.6%) and 14 (9.3%) of 149 primary lung cancer were reported to be NSCC and SCC, respectively. We thought that the difference with the literature was caused due to SCC cases which involve extensive areas of necrosis were considered among the suspicious lesions as necrotic material. The diagnostic value of TTFNAB, which is quite diagnostic for malignant lesions, is lower for benign lesions. In benign lesions; the diagnosis rates of TTFNAB is reported to be 12-68%.⁴ In our study, 6 (50%) of the 12 cases with tissue diagnosis and diagnosed as benign with TTFNAB were diagnosed as benign. The other six cases, although cytology was reported as benign, were diagnosed as malign histopathologically. Two of these cases were malignant lymphoma that lymphoid cells on the ground were interpreted as inflammatory events. One of them was thymoma that lymphoid cells were on the ground and epithelial area. was not found in the smear. The tissue diagnosis of other 4 cases were 2 EC, 1 AC, 1 undifferentiated carcinoma. When the smears and CBs were re-evaluated, it has been seen that the smears reflected the changes of tumor-adjacent areas and the actual mass was

not fully entered. The evaluation was difficult for 2 cases due to smear and staining artifacts in the preparations caused by technical reasons.

Santambrogio et al.¹⁰ have reported the sensitivity, specificity and efficiency for malignant lesions as 98.5%, 100% and 99.1%, respectively in their series with 110 cases; Moulton et al.¹¹ have reported as 84%. In our study, the tissue diagnoses in 24 (70.58%) of 34 cases with tumor diagnosed in 54 TTFNAB with histopathological tissue diagnosis were also reported as tumor.

It was thought that the cases, which were not diagnosed histopathologically, were caused by the problems of biopsy material such as difficulties in taking of tissue from the correct place and adequately, tissue loss and disorders in laboratory procedures. When it was considered that the biopsy diagnosis were necrotic tissue, dysplastic changes and inflammatory reactions, it was seen that the biopsies were taken from adjacent areas of the tumor. Therefore, if clinico-radiological correlation is present in cases diagnosed positively with TTFNAB-CB, we believe that histopathological diagnosis is not required with repeated biopsy.

The discrimination of SCC and NSCC could be performed in 149 cases of 169 smear diagnosed with tumor, 14 of them were SCC and 135 of them were NSCC. Fifty-eight and 23 of the 81 NSCC cases were EC and AC respectively. TTFNAB-CB in expert hands and experienced pathologists is fairly accurate for typing lesions and can be regarded as an acceptable procedure for diagnostic and medical treatment with chemotherapeutic agents planning purposes in most NSCC cases. In poorly differentiated and suspicious cases, the use of ancillary techniques, such as immunohistochemical or histochemical stains, may be required to improve the diagnostic yield.

In conclusion; when CT guided TTFNAB is applied in the early diagnosis of intrathoracic mass lesions and CB slights can be prepared and auxiliary techniques can be

used, it is a cheap, effective, reliable method which has a high diagnostic value and a reasonable complication rate. Its popularity is increasing among clinicians, radiologists and pathologists due to it is a simple method and has a complications such as pneumothorax, which can be treated. TTFNAB should be used at an early stage and more often in order to shorten the diagnosis time of lung cancer and to ensure a faster treatment.

References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
2. Ronald S. Winookur, Bradley B. Pua, MD, Brian W. Sullivan, RA, and David C. Madoff. Percutaneous Lung Biopsy: Technique, Efficacy, and Complications. *Technique, Efficacy, and Complications. Semin Intervent Radiol* 2013;30:121-127
3. Miller DA, Carrasco CH, Katz RL, Cramer FM, Wallace S, Charnsangavej C. Fine needle aspiration biopsy: the role of immediate cytologic assessment. *AJR* 1985;144:793-794.
4. Kuriyama T, Masago K, Okada Y, Katakami N. Computed tomography guided lung biopsy: Association between biopsy needle angle and pneumothorax development. *Mol Clin Oncol* 2018; 8(2): 336-341.
5. Silverman FJ, Finley JL, O'Brien KF, Dabbs DJ, Park HK, Larkin EW et al. Diagnostic accuracy and role of immediate interpretation of fine needle aspiration biopsy specimens from various sites. *Acta Cytol* 1989;33:791-796.
6. Conces DJ, Schwenk GR Jr, Doering PR, Giant MD. Thoracic needle biopsy. Improved results utilizing a team approach. *Chest* 1987;91:813-816.
7. Madan M, Bannur H. Evaluation of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of lung lesions. *Turk j path* 2010;26:1-6.
8. Charing MJ, Stutley JE, Padley SP, Hansell DMI. The value of negative needle biopsy in suspected operable lung cancer. *Clin Radiol* 1991;44:147-149.
9. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landrenau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993;56:825-832.
10. Zarbo RJ, Fenoglio-Preiser CM. Interinstitutional database for comparison of performance in lung fine-needle aspiration cytology. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:463-470.
11. Trail ZC, Gleason FV. Delayed pneumothorax after CT guided percutaneous fine needle aspiration lung biopsy. *Thoxa* 1997;52:575-576.
12. Gangopadhyay M, Chackrabarti I, Ghosh N, Giri A. Computed tomography guided fine needle aspiration cytology of mass lesions of lung: our experience. *Indian J Med Paediatric Oncol* 2011;32:192-196.
13. Boskovic T, Stanic J, Pena-Karan S, Zarigolidis K. Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance. *J Thorac Dis* 2014;6: 99-107.
14. Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role of pathology in management of lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5: 463-478.
15. Kocijancic I, Kocijancic K. CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of lung lesions-2-year experience at the Institute of Radiology in Ljubljana. *Radiol Oncol* 2007;41: 99-106.
16. Westcott JL. Direct percutaneous needle aspiration of localized lesions results in 422 patients. *Radiology* 1980; 137:31-35.
17. Kazerooni EA, Lim FT, Mikhail A, Martinez FJ. Risk of pneumothorax in CT-guided transthoracic aspiration needle biopsy of the lung. *Radiology* 1996;198:371-375.
18. Li H, Boisselle PM, Shephard JO, Trotman-Dickenson B, McLoud TC. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:105-109.
19. Khouri NF, Stitik FP, Erozan YS. Transthoracic needle aspiration biopsy of benign and malignant lung lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:281-288.
20. Stanley JH, Fish GD, Andriole JG. Lung lesions cytologic diagnosis by fine needle biopsy. *Radiology* 1987;162:389-391.
21. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy: an overview. *J Thoracic Imaging* 1997;12:232-249.
22. Gupta S, Krishnamurthy S, Bromeling LD, Morello FA Jr, Wallace MJ, Ahrar K et al. Small subpleural pulmonary lesions: short-versus long-needle-path CT-guided Biopsy--comparison of diagnostic yields and complications. *Radiology* 2005;234:631-637.
23. Kline TS. *Handbook of Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology*, 2nd ed. New York:Churchill Livingstone. 1988;492pp.
24. Kowalewski J, Sir J, Dancewicz M, Swiniarska J, Peplinski J. Fine needle aspiration biopsy under CT-guidance-usefulness in diagnosis of malignant lung tumors. *Pneumonol Allergol Pol* 2004;72:177-180.
25. Wu X, Groves FD, McLaughlin CC, Jermal A, Martin J, Chen VW. Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States. *Cancer Causes Control* 2005;16:309-320.
26. Mathew EP, Nair V. Role of cell block in cytopathologic evaluation of image-guided fine needle aspiration cytology. *J Cytol* 2017; 34:133-138.
27. Zemansky AP Jr. Examination of tumour cells; Analysis of 113 cases checked against subsequent examination of tissue. *Am J M. Sc* 1928;175:489-504.

Our Experiences with Peripherally Inserted Central Catheters in Newborn Infants

Yenidoğan Bebeklerde Periferden Yerleştirilen Santral Kateter Deneyimlerimiz

Mustafa Kara¹, Kadir Şerafettin Tekgündüz¹, Naci Ceviz²

¹ Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey

² Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mustafa Kara

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana-bilim dalı. Neonatoloji bilimidali Erzurum/Türkiye

T: +90 505 278 08 08 E-mail: : dr.mustafakara@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : :29.07.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 03.09.2019

Orcid :

Mustafa Kara <https://orcid.org/0000-0001-6568-1538>

Kadir Şerafettin Tekgündüz <https://orcid.org/0000-0001-6375-5644>

Naci Ceviz <https://orcid.org/0000-0002-2911-6483>

Abstract

Objective	Some newborn infants, especially preterm babies are followed in neonatal intensive care unit (NICU) for a long time, so they need a long-term vascular access. Umbilical vein catheters, central venous catheters and peripherally inserted central catheters (PICC) are used for this aim. PICCs are preferred because of having relatively easier insertion, cost effectiveness and long life. In this study we aimed to evaluate the clinical features of newborn infants in whom PICC was inserted and PICC complications. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):522-527).
Materials and Methods	Medical records of the newborn infants in whom PICC had been inserted from June 2016 to June 2019 were evaluated retrospectively. Demographic features of the patients, reasons for PICC insertion, clinical features of the infants during PICC insertion, and complications of the application were recorded.
Results	Data of 151 PICCs in 129 newborns were collected. In 134 (88.7%) PICC application, antibiotic treatment was needed. 72 (47.6%) had sepsis before and 17 (11.2%) after PICC insertion. While 45 (29.80%) treated for congenital pneumonia before PICC insertion. Sepsis was not detected in 17 (11.2%) PICC insertions. There was no statistical difference in terms of the frequency of occlusion, leak and/or thrombophlebitis by sort of body parts such as the upper body veins or lower body veins and the right veins or left veins($p>0.05$).
Conclusion	We concluded that PICC application has many advantages in newborn patients despite some complications. The usage of upper or lower extremity veins as well as right or left side veins does not change the frequency of complications.
Keywords	peripherally inserted central catheters; newborns; complications

Öz

Amaç	Bazı yenidoğanlar, özellikle preterm bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) uzun süre takip edilir, bu nedenle uzun süreli damaryolu ihtiyaçları olur. Uzun süreli damaryolu sağlamak amacıyla umbilikal ven kateterleri, santral venöz kateterler ve periferik olarak yerleştirilmiş santral kateterler (PYSK) kullanılır. PYSK'lar nispeten kolay yerleştirme, maliyet etkinliği ve uzun ömürleri nedeniyle tercih edilir. Bu çalışmada PYSK uygulanan yenidoğan bebeklerin klinik özelliklerini ve PYSK komplikasyonlarını değerlendirmeyi amaçladık. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):522-527)
Gereç ve Yöntemler	Haziran 2016 - Haziran 2019 tarihleri arasında YYBÜ'de PYSK yerleştirilen yenidoğan bebeklerin tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, PYSK yerleştirilme nedenleri, bebeklerin PYSK yerleştirme sırasındaki klinik özellikleri ve uygulama komplikasyonları kaydedildi.
Bulgular	129 yenidoğan bebekte 151 PYSK'ya ait veriler toplandı. PYSK yerleştirilen hastalardan 134 'ünün (%88,7) antibiyotik tedavi ihtiyacı oldu. 72'sinde (%47.6) PYSK yerleştirilmeden önce, 17'sinde (%11.2) PYSK yerleştirildikten sonra sepsis vardı. 45 hasta ise PYSK yerleştirilmeden önce konjenital pnömoni nedeniyle tedavi edildi. 17 (%11.2) PYSK yerleşiminde ise PYSK süresi boyunca sepsis gözlenmedi. PYSK yerleştirilen hastalarda vücudun üst bölge damarları, alt bölge damarları ve sağ taraf damarları ve sol taraf damarları arasında tıkanma, sızıntı ve / veya tromboflebit sıklığı açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ($p> 0.05$).
Sonuç	Yenidoğan hastalarda PYSK uygulamasının bazı komplikasyonlara rağmen birçok avantaja sahip olduğu sonucuna vardık. Çalışmamız üst veya alt ekstremitelerinin yanı sıra sağ veya sol taraflık venlerden PYSK uygulanmasının komplikasyon sıklığını etkilemediğini göstermektedir.
Anahtar Kelimeler	periferden yerleştirilen santral kateterler; yenidoğan; komplikasyonlar

INTRODUCTION

Life expectancy among very low birth weight infants is increased due to improved neonatal care and advances in neonatology.

Some newborn infants, especially preterm babies are followed in NICU for a long time, so they need a long-term vascular access for total parenteral nutrition until full enteral feeding was established or for administration of life-sustaining medications.¹

Umbilical vein catheters, central venous catheters, and peripherally inserted central catheters (PICC) are used for a long-term vascular access. PICCs are most preferred alternative because of having relatively easier insertion, cost effectiveness, lower maintenance requirements, and long life. They can be inserted without anesthesia. PICCs are inserted through a peripheral vein and advanced into central vein.² Babies are protected from the stress of multiple vascular access attempts thanks to PICC application.³⁻⁵ Although PICCs are generally safe method of venous access, they are free of complications such as infection, breakage, occlusion, venous thrombosis, pericardial and pleural effusions.

There are limited studies showing the results of PICC applications from our country. In this study we aimed to evaluate the clinical features of newborn infants in whom PICC was inserted and PICC complications.

MATERIALS and METHODS

In our NICU, PICC has been actively applied since 2015. The study was designed as a cross-sectional and descriptive study. The study was approved by the local ethical committee (Date; 27.06.2019, ID; B.30.2.ATA.0.01.00/393). The medical records of the newborn infants in whom PICC had been inserted from June 2016 to June 2019 were evaluated retrospectively. Demographic features of the patients, reasons for PICC insertion, clinical features of the infants during PICC insertion, and complications of the applica-

tion were recorded.

Indication

PICC was inserted in the term and preterm infants needed intravenous treatment and/or TPN for longer than 7 days.⁶ It was not applied in patients having low life expectancy. Application was postponed in case of bleeding tendency. When the end of the catheter could not be advanced into central vein, it was used as a peripheral catheter (n=5) and these cases were excluded from the study. When venous access could not be achieved, procedure was terminated and tried again later. PICC could not be inserted in 10 patients.

Insertion of the catheters

PICC lines were inserted at the baby's bedside by a neonatologist and a nurse practitioner in the setting of sterile conditions. Insertion site was selected based on the accessibility of veins and the dimension of catheter. During the study period, we used Vygon catheter (PremiCath/Vygon Corp. Aachen, Germany) characterized by 20–30 cm long and a single lumen with an introducer cannulae. After the catheter was inserted, catheter tip position was evaluated by a direct radiography covering thorax and limbs in standard resting position. If the catheter had malposition, it was manipulated, and then its proper localization was corrected by a retaken radiography. We aimed at the position that the tip of the catheter was in superior or inferior vena cava. 24G and 28G needles were used for 2F and 1F catheters, respectively. PICC catheters were not used for getting blood samples or for delivery of blood products in order to avoid infection or occlusion. The catheters were stabilized to skin using a sterile strip and fully covered with sterile transparent film dressing (Tegaderm 3M, Turkey). Antibiotics were not used prophylactically.

Catheter care

Every day the external part of the catheter was controlled for kinks and extension, the flow rate of the fluids was checked and the skin was controlled in terms of erythema

and swelling along the vein. In case of occlusion, thrombophlebitis, leak, migration, extremity edema and thrombus the catheters were removed. Also, when PICC was unindicated (discharge, no need for TPN and/or drug administration) they were removed.

Statistical Analysis

Analysis was done by SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows, version 20.0, (SPSS, Chicago, IL, USA) program. Categorical data were shown as median±standard deviation. The significance of frequencies was evaluated by Chi-square test.

RESULTS

The data of 151 PICC inserted in 129 newborn infants were collected. The demographic features of the patients were given in Table 1.

Feature	Median±SD
Birth weight (gr)	1060±649
Gestational age (weeks)	28.5±3.8
Gender (n=129) (M/F)	60/69
PICC: peripherally inserted central catheter, SD: standart deviation, M: male, F: female	

Eight out of 129 patients were term and remaining 121 were preterm infants. Thirteen patients had additional congenital anomalies (diaphragmatic hernia=2, gastro-schisis=2, congenital heart disease=1, duodenal atresia=1, esophageal atresia=1, intestinal atresia=1, anal atresia=1, biliary atresia=1, hydronephrosis=1, intraabdominal mass=1 and multiple congenital anomalies=1).

The 134 (88.7%) catheters were 1F and 17 (11.3%) were 2F. The right and left side veins were used for 131 and 20 PICCs, respectively.

Eighteen (13.9%) and two (1,5%) patients needed to second and third PICC, respectively (Table 2). Long term

TPN and/or antibiotic requirements caused extra PICCs. Eighty-five patients were inserted an umbilical catheter before PICC.

Postnatal age at PICC insertion (day)	Median±SD	
Postnatal age at first PICC (day)	9±16	
Postnatal age at second PICC (day)	27.5±29.11	
Postnatal age at third PICC (day)	52±36.77	
Duration of catheter		
First PICC (n=129)	21±17.5	
Second PICC (n=20)	20.50±11.67	
Third PICC (n=2)	25	
Hospitalization time (day)	55±27.8	
	n	%
Anatomical region that PICC is inserted (n)		
Basilic vein	76	50,33
Right	67	44,37
Left	9	5,96
Cephalic vein	46	30,46
Right	42	27,81
Left	4	2,65
Axillary vein	19	12,58
Right	17	11,26
Left	2	1,32
Jugular vein	4	2,64
Right	2	1,32
Left	2	1,32
Popliteal vein	2	1,32
Right	2	1,32
Saphenous vein	2	1,32
Right	1	0,66
Left	1	0,66
Temporal vein	2	1,32
Left	2	1,32
Previous umbilical vein catheterization (n)	85	65,89
Ventilation support		
Invasive ventilation	20	15,5
CPAP	71	55
Free flow oxygen	27	20,9
No need	11	8,5
PICC: peripherally inserted central catheter, SD: standart deviation, CPAP: continuous positive airway pressure		

The 134 (88.7%) PICCs insertions were needed antibiotic treatment because of infections. 72 (47.6%) had sepsis before and 17 (11.2%) after PICC insertion. While 45 (29.80%) had congenital pneumonia before PICC insertion. Sepsis was not detected in 17 (% 11.2) PICC insertions.

In patients' sepsis developed after PICC insertion blood culture yielded a pathogen in all patients except one. Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci grew in 12 cases, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* grew in 3 cases and *Serratia marcescens* grew in 1 case.

The 17 (11.2%) PICCs did not develop sepsis.

One hundred eighteen (91.4%) patients were needed ventilation support (Table 2).

There was no statistical difference in terms of the frequency of occlusion, leak and/or thrombophlebitis by sort of body parts such as the upper body veins or lower body veins and the right veins or left veins ($p>0.05$).

DISCUSSION

Some patients in NICU requires long-term vascular access. Frequent occlusion and repeated intravenous insertions are important problems of peripheral intravenous access. In addition, since they are an important risk factor for infections, insertion sites should be changed frequently. Also fluids and medications with high osmolarity or high concentration in content cannot be administered through the peripheral veins.⁴⁻⁶ Central venous catheterization should be used when vascular access is needed for a long period of time or a fluid with high osmolarity is given.⁷ For this purpose umbilical catheters have been used for many years. Unfortunately, umbilical catheters cannot be used more than 14 days.⁸ So, healthcare providers have to turn to peripheral venous access. It is a painful, traumatic and disturbing condition for these babies, and has a high risk of infection.^{4,5,7} Peripherally inserted central venous catheters

have been used for a long term vascular access worldwide over the last 40 years.¹ The studies examining PICC application in newborn infants have shown an increased in food intake and a decreased in catheter/cannula count.⁹ The usage of PICCs has increased progressively since Shaw first used them to neonates in the 1970s.¹⁰ They have been still using widely since 2015 in our unit and for the last 20 years in our country.

The studies on PICC applications from our country are very limited and their patient population is low. In the current study we presented our experiences in PICC application (151 PICCs in 129 babies) between 2016-2019. To our knowledge our study is the largest retrospective research in terms of covering patient population in Turkish literature.

The median weight in the first PICC application was very low (1050 ± 697 gr). This suggests that these patients would need TPN for a long time. So a safe and long-lasting peripheral vascular access is very important for these babies. Out of 129 babies 109 (84.5%), 18 (13.9%), 2 (1.5%) were needed only one, two, and three PICCS, respectively. This finding shows that only one PICC application is enough for the most babies, and if needed, the applications could be repeated. This is very important, because it does not only decrease the number of peripheral vascular access attempts but also risk of infections. In addition, it increases the patient comfort.

In NICU, the site of peripheral vascular access is frequently needed to be changed every about 3-4 days. Whereas, the median duration for each PICC in our study was 20 days. This finding suggests that it can decrease significantly the number of peripheral vascular access attempts (Table 2). A mean duration for PICC in previous studies was 11-32 days.

The main reason (32-75%) to remove the catheter in those studies was the termination of treatment.^{11,12} Similarly,

the termination of the treatment was the major reason (56.76%) of the catheter removal in our patients. Additionally, 33.75% and 9.46% of the catheters were removed due to complications, and exitus, respectively (Table 3).

Table 3: Removal reasons of PICCs (n=151)		
Removal reasons	n	%
Mechanical reasons		
Occlusion	38	25,68
Leak	1	0,67
No need	84	56,76
Thrombophlebitis	11	7,43
Exitus	14	9,46
Total	148*	100
PICC: peripherally inserted central catheter *Three patients were referred to other centers with patent PICCs for different reasons.		

Occlusion was an important complication that results in early failure of the catheter. Its frequency in literature has been reported as about 16.6% while it was 25.68 in our study.¹³

Colacchio et al. reported the phlebitis as the most frequent (30.3%) complication of PICC in newborn infants, and catheter related sepsis followed it (22%).¹⁴ However, another study did not show any evidence of increasing the risk of systemic infections associated with PICC.⁹ In our study the frequency of thrombophlebitis was lower than reported values. This may result from strict catheter care in our unit.

Different parameters can affect the frequency of catheter related complications. Jain et al. reported the catheters not positioned centrally led to more often and earlier complications, and resulted earlier withdraw.¹⁵ Similarly, Racadio et al. reported these group of patients had complications seven times more.¹⁶

Bashir et al. reported the infection rate in PICCs inserted through the right upper extremity veins compared to left

side was higher. The reason is not clear, but it may be speculated the differences in drainages of right and left upper extremity veins might play a role. Right brachiocephalic vein is shorter than the left one, and the branches of the right brachiocephalic vein has sharper angles compared to left ones. That may explain the higher frequency of infections in these patients.¹⁷ Panagiotounakou et al. compared the PICCs inserted through axillary veins to the PICCs inserted through the forearm veins.¹⁸ They found the closer the PICCs were inserted in the target vein, the 12 times lower the complications rate were. Tsai et al. reported that culture positive sepsis was more frequent in femoral PICCs, however, noninfectious complications were more frequent in catheters inserted through other veins than femoral ones.¹³ However, Viet Hoang et al. found that catheter related blood stream sepsis was lower, that catheter duration was longer, and that the time of occurrence of the complication was shorter in PICCs inserted through the lower extremity veins.¹⁹ Also Özkiraz et al. reported similar complication rates in in PICCs inserted through the upper and lower extremity veins.²⁰

In our study, we did not found any difference in terms of complications (occlusion, leak, thrombophlebitis) between PICCs inserted through the upper or lower extremity veins and right or left side veins.

We concluded that PICC application has many advantages in neonatal patients with some complications. The usage of upper or lower extremity veins as well as right or left side veins does not change the frequency of complications.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications. *Adv Neonatal Care* 2002; 2: 304-315.
2. Westergaard B, Classen V, Walther-Larsen S. Peripherally inserted central catheters in infants and children – indications, techniques, complications and clinical recommendations. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:278–287.
3. Allison Callejas, Horacio Osioviich, and Joseph Y. Ting. Use of peripherally inserted central catheters (PICC) via scalp veins in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:3434–3438.
4. Janes M, Kalyn A, Pinelli J, Paes B. A. Randomized trial comparing peripherally inserted central venous catheters and peripheral intravenous catheters in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg* 2000;35:1040-1044.
5. Nakamura KT, Sato Y, Erenberg A. Evaluation of a percutaneously placed 27-gauge central venous catheter in neonates weighing <1200 grams. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:295-99.
6. Michael K. Georgieff. Nutrition. In: MacDonald, Mhairi G.; Seshia, Mary M. K.; Mullett, Martha D. eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005: p.392-394.
7. Serrao PR, Jean-Louis J, Godoy J, Prado A. Inferior vena cava catheterization in the neonate by the percutaneous femoral vein method. *J Perinatol* 1996;16:129-132.
8. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2011;39:1-34.
9. Ainsworth SI, McGuire W. Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD004219.
10. Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16: CD002772.
11. Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications. *Adv Neonatal Care* 2002;2:304-315.
12. Georgieff MK. Nutrition. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MK, eds. *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: p.380-412.
13. Tsai MH, Lien R, Wang JW, et al. Complication rates with central venous catheters inserted at femoral and non-femoral sites in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:966–970.
14. Colacchio K, Deng Y, Northrup V, Bizzarro MJ. Complications associated with central and non-central venous catheters in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2012;32:941–946.
15. Jain A, Deshpande P, Shah P. Peripherally inserted central catheter tip position and risk of associated complications in neonates. *J Perinatol* 2013;33:307–312.
16. Racadio JM, Doellman DA, Johnson ND, Bean JA, Jacobs BR. Pediatric peripherally inserted central catheters: complication rates related to catheter tip location. *Pediatrics* 2001;107:E28.
17. Bashir RA, Swarnam K, Vayaltrikkovil S, Yee W, Soraisam AS. Association between Peripherally Inserted Central Venous Catheter Insertion Site and Complication Rates in Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2016;33:945-950.
18. Panagiotounakou P, Antonogeorgos G, Gounari E, Papadakis S, Labadaridis J, Gounaris AK. Peripherally inserted central venous catheters: frequency of complications in premature newborn depends on the insertion site. *J Perinatol* 2014;34:461–463.
19. Hoang V, Sils J, Chandler M, Busalani E, Clifton-Koeppel R, Modanlou HD. Percutaneously inserted central catheter for total parenteral nutrition in neonates: complications rates related to upper versus lower extremity insertion. *Pediatrics* 2008;121:1152–1159.
20. Ozkiraz S, Gokmen Z, Anuk Ince D, et al. Peripherally inserted central venous catheters in critically ill premature neonates. *J Vasc Access* 2013;14:320–324.

Intra-articular Ozone Treatment of Infection in a Knee Prosthesis Model

Enfekte Diz Protez Modelinde İntraartiküler Ozon Tedavisi

Alper Kurtoğlu¹, Murat Oto², Ahmet Esat Kırer²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Alper Kurtoğlu

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Caddesi Sağlık Sokak No: 195 Erenler 54100 Sakarya/ Türkiye

T: +90 553 851 85 23 E-mail: : dralperkurtoğlu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : :28.04.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 03.09.2019

Orcid :

Alper Kurt: <https://orcid.org/0000-0001-9890-1330>

Murat Oto: <https://orcid.org/0000-0003-2071-5364>

Ahmet Esat Kırer: <https://orcid.org/0000-0002-5061-6699>

Abstract

Objective	To investigate effect of a combination of ozone and antibiotics on the treatment of an infected knee prosthesis in a rabbit model (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):528-535).
Materials and Methods	Twenty-four New Zealand rabbits underwent implantation of a polyethylene washer and screw into the lateral condyle of the right femur and intraarticular inoculation with <i>Staphylococcus aureus</i> . Four groups were examined: control, antibiotic (14 days), ozone (thrice weekly for two weeks), ozone+antibiotic. After the 7th day of surgery, all animals were clinically examined and their knees were irrigated with an NaCl solution. In all groups, two animals were chosen randomly and assessed for infection. All animals were sacrificed at the end of the 3rd week. Knee samples were taken from all animals, cultured, and evaluated via the histologic-histochemical Salter scoring system.
Results	There was a significant difference between the control group and all other groups in histologic-histochemical scores, but no other group-wise differences. Although they did not reach statistical significance, the histological-histochemical scores were lowest in the ozone+antibiotic group and the results of culturing most pronounced in the antibiotic group.
Conclusion	Ozone therapy may be considered to be an alternative option for the prevention of joint degeneration cause by infection in individuals with an intraarticular implant.
Keywords	ozone; prostheses and implants; knee, infection; ant-bacterial agents

Öz

Amaç	Tavşanda enfekte diz protezi modelinde ozon ve antibiyotik kombinasyonunun etkisini araştırmak.. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):528-535)
Gereç ve Yöntemler	24 Yeni Zelanda tavşanın sağ femoral kondiline polietilen pul ve vida yerleştirildi ve intraartiküler <i>Staphylococcus aureus</i> inoküle edildi. Dört grup incelendi: kontrol, antibiyotik (14 gün), ozon (iki hafta boyunca haftada üç kez), ozon+antibiyotik. Cerrahi sonrası yedinci günde tüm tavşanlar klinik olarak incelendi ve dizleri NaCl solüsyonu ile irriga edildi. Her gruptan 2 hayvan rastgele seçildi ve enfeksiyon belirlendi. Tüm hayvanlar 3. hafta sonunda sakrifiye edildi. Tüm hayvanlardan diz örnekleri alındı, kültür ekimi yapıldı ve histolojik ve histokimyasal olarak Salter scorlama sistemi ile değerlendirildi.
Bulgular	Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında histolojik-histokimyasal skor ve mikrobiyolojik olarak anlamlı fark bulundu fakat diğer gruplar arasında fark yoktu. İstatistik olarak önemli olmasada histolojik-histokimyasal sonuç ozon+antibiyotik grubunda en düşüktü ve kültür sonucu en iyi antibiyotik grubundaydı.
Sonuç	Ozon tedavisi, eklem içi implant bulunan kişilerde enfeksiyonun neden olduğu eklem dejenerasyonunun önlenmesi için alternatif bir seçenek olarak düşünülebilir.
Anahtar Kelimeler	ozon; protez ve implant; enfeksiyon; antibakteriyel ajanlar

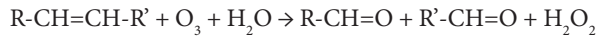
INTRODUCTION

Prosthetic infections after arthroplasty are one of the most important factors to negatively affect prosthesis surgery. Although primary prosthetic infections are rare, these negatively affect quality of life and even threaten life in some instances. These infections are associated with high treatment costs and often necessitate repeated operations and/or the prolonged use of antibiotics.¹

There are numerous methods for the treatment of prosthetic infections. Among these are antibiotics alone, debridement with antibiotics, single- or multiple-stage prosthesis replacement, resection arthroplasty, arthrodesis, and amputation. Factors which much be considered before deciding on a treatment plan include the timeline of the infection symptoms/signs, the patient's age and general health status, and the virulence of the infecting microorganism.^{2,3} Antibiotics play an important role in the treatment of prosthesis infections. Antibiotic therapy and debridement without prosthesis replacement may be successful in the treatment of some early prosthetic infections.⁴ Broad spectrum antibiotics are preferred in the early postoperative period when treating microorganisms with unknown origin and suspected antibiotic susceptibility. Antimicrobial treatment can be further tailored after identification of the infecting microorganism(s) and determination of antibiotic susceptibility and continued until clinical and laboratory findings are resolved.⁵

Ozone (O₃) therapy is an adjuvant treatment used to treat infection. O₃ is an unstable, non-stored gas which consists of three circular atoms.⁶ When O₃ interacts with a biomolecule, it oxidizes it and alters the microenvironment. Ozone has been proven to be toxic to many bacteria and reacts and oxidizes antioxidants such as polyunsaturated fatty acids, ascorbic acid and uric acid, thiol compounds containing -SH groups such as cysteine, reduced glutathione, albumin carbohydrates, enzymes, RNA, and DNA.⁷

The typical reaction between ozone and an organic biomolecule can be summarized as follows:



A polyunsaturated fatty acid reacts with the ozone to yields lipid oxidation products and hydrogen peroxide (H₂O₂). The double bonds among carbon atoms are affected in this reaction between ozone and fats, while the functional side chain bonds containing polyamino acid in proteins are most influenced.⁸ In fact, H₂O₂ which is not an oxygen radical, mediates many of the biological and therapeutic effects of ozone as a secondary messenger.⁹ Additionally, acute phase reactants cause a local increase in interleukins and cytokines.¹⁰

It has been reported that ozone serves as a disinfectant at high concentrations (approximately 80 to 100 µg/mL) and wound healer that increases epithelialization and granulation at lower concentrations (approximately 10 to 40 µg/mL).¹¹ Medical ozone, specifically, is always a mixture of pure ozone and pure oxygen at a concentration of 1 to 100 µg/mL (0.05% - 5% O₃).

Intraarticularly applied ozone is dissolved in water contained in the synovial fluid, stimulating the synthesis of matrix proteins such as collagen and glycosaminoglycan. Chondrocyte and matrix proliferation stimulated by H₂O₂ further lead to increased synthesis of articular cartilage and thus local site healing.¹²

The use of ozone in the treatment of prosthesis infection has not previously been assessed in an experimental animal model. The objective of this study was thus to investigate the effect of using a combination of ozone and antibiotics to treat an infected knee prosthesis model in rabbits.

MATERIALS and METHODS

All animal experiment protocols were approved by the Animal Research Committee at Pamukkale University Medical Faculty (12/12/2012 dated and approval number

B.30.2.PAÜ.0.20.05.07/51). Experimental, microbiological, and histopathological stages of the study were respectively conducted in microbiology, histology, and pathology laboratories of the Pamukkale University, Experimental and Clinical Research Center. Additionally, all experiments were performed in accordance with the 1995 Helsinki Declaration and the Ethics in Experimentation Animals, respectively. This study performed on February 2013- May 2013. This is a prospective experimental study.

Experimental Animal Modeling: The study was conducted using female, white New Zealand rabbits, weighing between 1800 and 2600 g (mean 2000 g). All surgical procedures were performed under general anesthesia [35 mg/kg i.m. Ketamine HCl (Pfizer) and 5 mg/kg i.m. Xylazine HCl (Bayer)]. After the induction of anesthesia, the animals' right knees were shaved and sterilized. A 2-cm incision was then made lateral to the knee joint and the joint capsule was opened. Next, 0.1 mm of bone cement was applied to the tunnel from the lateral femoral condyles that was created utilizing a drill. A sterile screw [2.7 x 14 mm (TST, Istanbul, Turkey)] and a sterile polyethylene washer (thickness of 1.5 mm and diameter of 6 mm with a 3 mm hole in the middle) was implanted in the lateral femoral condyle (Figure 1a, 1b). The joint capsule was the sutured closed with 4/0 monofilament polydioxanone absorbable sutures and the skin with 3/0 synthetic non-absorbable sutures (Figure 1c).

Infected Prosthesis Modelling: *S. Aureus* (Staphylococcus Aureus) ATCC (American Type Culture Collection) 25923 strain was used to induce infections (Figure 1d). The virulence of this *S. Aureus* strain was tested in a preliminary study (data not shown). A culture antibiogram susceptibility test revealed susceptibility of the strain to cefazolin sodium. After a 24-hour incubation of the strain in 5% sheep blood agar, a bacterial suspension of 2×10^5 cfu/mL was prepared following dilution with 0.9% physiological saline solution using the grown colonies. The tubes containing the microorganism was kept at +4°C in the freezer

to prevent bacterial proliferation and retain the organism number prior to inoculation. The prepared suspensions were injected into the right knee joint.

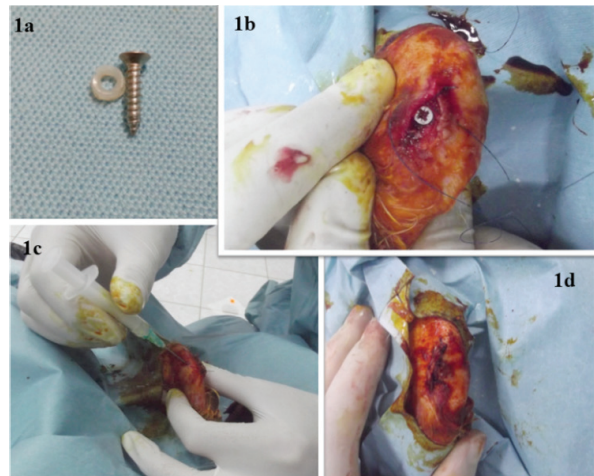


Figure 1: A sterile screw and a sterile polyethylene were implanted into the lateral femoral condyle (a, b) and the joint capsule was sutured (c). Staphylococcus Aureus was used to induce infection (d).

Treatment and Follow-up: Daily dressing changes were carried out in all rabbits. No treatment except daily wound site cleaning, was used during the first seven days of the study. To clinically confirm the development of septic arthritis, culture specimens were collected from the injection site via aspiration of 1 cc of physiological saline to the right knee joint under anesthesia and sterile conditions. The collected samples were cultivated in 5% sheep blood agar and allowed to incubate at 35°C. Following incubation, isolated bacteria were confirmed to be *S. aureus*.

Twenty-four rabbits were divided into four groups. Each group contains 6 rabbits: First group received no therapy (Tx-0), second group received antibiotics alone (Tx-Ab), third group received ozone alone (Tx- O₃), and fourth group received antibiotics plus ozone (Tx-Ab+O₃).

Antibiotics were administered via an intramuscular injection of a single dose of 250 mg of cefazolin for 2 weeks.

The ozone group was administered 1 cc of 10 to 20 µg/mL intraarticular ozone every other day during 2 weeks. An ozone generator (PZ-85, Cold Plasma Ozone Generator 110V-50 Hz, 110 V) was used to administer ozone treatment (Figure 2a).

Histology and Microbiology

Culture samples were obtained from the rabbits' knees under sterile conditions via injection and aspiration using 1 cc physiological saline at the end of the third week. The collected culture samples were cultivated with 5% sheep blood agar and kept to incubate at 35°C. Following incubation, the isolated bacteria were confirmed to be *S. aureus*.

After anesthesia was applied and samples were collected for culture, the rabbits were sacrificed via intracardiac administration of 5 mL 7.5% potassium chloride. Following dissection of the right knees of the samples, the distal femur was cut with a microsaw (CONMED, USA) in the supracondylar region (Figure 2b, 2c).



Figure 2: Cold Plasma Ozone Generator (a). Views of the infected knee before and after arthrotomy (b, c).

The medial condyle was separated with a preserved cartilage surface and kept in 10% formalin for histopathologic examination. The tissue samples were further subjected to decalcification in 10% nitric oxide for 28 hours. The sam-

ples were then washed with water for 30 minutes. Tissue monitoring was performed using a closed system full automated tissue monitoring device (Leica ASP 300). Sections with a 5-µm thickness were made via a microtome (Leica, USA) from paraffin-embedded tissue blocks. These sections were then stained with hematoxylin & eosin (H&E) and examined under a microscope (Olympus, USA). A modified scoring system developed by Salter et al. was used to assess histological-histochemical changes in the articular infection (Table 1).¹³

Histopathologic findings	1 point	2 points	3 points	4 points
Loss of cartilage cells	Normal	< %10	%10-%25	> %25
Erosion and matrix loss	Normal	< %10	%10-%25	> 25
Aggregation of chondrocytes	Normal	< %10	%10-%25	> 25
Occurrence of adhesences or pannus	No adherence or pannus	Only on the cartilaginous sides	Covering less than 50% of the surface	Covering more than 50% of the surface

Statistical Analyses: Microbiological results were evaluated with a X² (Chi-square) test. Histological and microbiological results are expressed as numbers and percentiles. Histopathologic values were compared using the Kruskal Wallis H test (or Dunn test for multiple comparisons). Histopathologic values are given as interquartile ranges (IQRs) with median values. P-values <0.05 were considered to be statistically significant. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software (Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

RESULTS

Increased temperature and swelling at the infection site and susceptibility to articular motion started within the first 48 h (hours) after bacterial inoculation. These findings became even more evident by 72 h. Materials obtained after the first injection and aspiration had a purulent quality. Spontaneously drained fistulae were observed in the knees

of four rabbits in the control group and two rabbits in the ozone group.

Four different histological parameters were assessed, including loss of cartilage cells, erosion and matrix loss, aggregation of chondrocytes, and the occurrence of adhesions or pannus. Histological chemical and microbiological outcomes were further recorded for each subject (Table 2). Infection, as was microbiologically indicated, continued in the cultures collected at the end of the third week in untreated group. Cultures were positive in 2 rabbits at the ozone therapy group and 1 rabbit at the ozone and antibiotic therapy group. No culture positiveness was observed at the antibiotic group (Table 2).

Table 2: Histopathological and microbiological findings, this table shows effectiveness of ozone therapy

		Loss of cartilage cells (point)	Erosion and matrix loss (point)	Aggregation of chondrocytes (point)	Occurrence of adhesions or pannus (point)	Microbiology
Group 1: Tx-0	1	2	2	3	2	+
	2	3	3	2	3	+
	3	4	4	4	4	+
	4	3	2	2	2	+
	5	4	3	3	4	+
	6	2	2	3	3	+
Group 2: TxAb	7	1	1	1	1	-
	8	2	1	2	2	-
	9	1	1	1	1	-
	10	1	2	2	2	-
	11	2	2	2	1	-
	12	1	1	1	2	-
Group 3: Tx- O3 Group	13	2	2	3	2	+
	14	3	4	3	3	+
	15	2	1	2	2	-
	16	1	2	2	1	-
	17	1	1	1	1	-
	18	1	1	1	1	-
4: Tx- Ab+O3	19	1	1	1	1	-
	20	1	1	1	1	-
	21	1	1	1	1	-
	22	1	1	1	2	-
	23	2	3	3	2	+
	24	1	1	1	1	-

Histological and microbiological outcomes were statistically evaluated across groups. These were significantly more common in the Tx-0 group than in the other groups

($p < 0.05$), and no statistically significant differences were found between the other groups ($p > 0.05$) (Table 3). Regardless of treatment method, the responses of the subjects to any treatment were superior to those in the Tx-0 group.

Table 3: Group-wise comparison of histological and microbiological results, this table shows that ozone therapy prevent chondrocytes erosion

		Tx-0	Tx-Ab	Tx- O3	Tx- Ab+O3	p
Loss of cartilage cells		4 [2-6]	3 [2-4]	1 [1-2]	1.5 [1-2]	0.007 *
Erosion and matrix loss		4 [2-6]	2.5 [2-3]	1 [1-2]	1.5 [1-2]	0.033 *
Aggregation of chondrocytes		4 [2-6]	3 [2-3]	1.5 [1-2]	2 [1-3]	0.024 *
Occurrence of adhesions or pannus		4 [2-6]	3 [2-4]	1.5 [1-2]	1.5 [1-2]	0.016 *
Microbiology	Negative	0 (0)	6 (100)	4 (66.7)	5 (83.3)	0,002 **
	Positive	6 (100)	0 (0)	2 (33.3)	1 (16.7)	

Data were shown as median [IQR] or n (%).
 *: According to Dunn's Multiple Comparison test results, Tx-0 group was found to be statically different than all other groups ($p < 0.05$), whereas there was no significant difference among the treatment group ($p > 0.05$).
 **: According to Chi-square binary comparison test with Bonferroni correction Tx-0 group was found to be statistically significantly different than all other groups ($p < 0.05$), and there was no statistically significant difference among the treatment groups ($p > 0.05$).

DISCUSSION

While debridement is often performed, the first line therapy for treatment of early prosthetic infections is often antibiotic therapy alone.¹⁴ In the experimental model employed here, we compared results from different medical treatments without any surgical displacement. From this, we assessed the effects of ozone therapy for the treatment of infection following intraarticular implantation were studied. To evaluate changes to cartilage after intraarticular infections, we followed the classification paradigm designed by Salter et al.¹³ In the present study, joint infection was directly induced following the implantation of a false intraarticular-like prosthesis and consequential changes to the surrounding cartilage were observed.

Intraarticular infections are known to cause severe, permanent damage to the infected joint.¹⁵ In the experimen-

tal model employed here, we observed advanced histopathological degenerative changes to the joint cartilage of untreated animals ($p < 0.05$). Additionally, there were no significant histopathological differences between the treatment groups (Tx-Ab, Tx- O₃, and Tx-Ab+O₃) ($p > 0.05$).

Destruction occurs to the joint cartilage after an intra-articular Staphylococci infection.¹⁵ Because *S. aureus* is the most common causal agent of infections developing after knee prosthesis surgery, we used a strain of *S. aureus* in the intraarticular infection model employed here.¹⁵ While infection was detected in the Tx-0 group, infection was comparatively minimal in all of the treated groups assessed here, regardless of treatment method (Tx-Ab, Tx- O₃, and Tx-Ab+O₃) ($p < 0.005$).

Recent studies have shown that ozone therapy efficiently combats many microorganisms including *S. aureus*, *Streptococci* spp, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, and *P. aeruginosa*. Studies also have shown that ozone therapy can disinfect against *S. aureus* and MRSA strains in vitro.¹⁶ In vivo studies have further suggested that ozone therapy is safe and exhibits antibacterial effects in the treatment of peritonitis. Notably, ozone can also sterilize both gram positive bacteria and gram-negative bacteria.¹⁷ Furthermore, ozone offers other advantages such as improved wound healing, enhanced immune function, and serves as an environmentally-friendly and high efficacy treatment modality.⁶

Greatly enhancing its clinical accessibility, ozone gas is now available in an oxygen solution.¹⁸ In the last decades, many orthopedic centers in Europe have begun to treat knee osteoarthritis (OA) patients with intra-articular or peri-articular ozone insufflation as there is evidence supporting the role of ozone injections in the management of knee OA symptoms.¹⁹ Treatment with an oxygen-ozone

solution can improve tissue oxygenation and inhibit inflammatory mediators via down-regulation of the pro-inflammatory cytokines TNF α and TNFR2. Ozone therapy can also induce moderate-intensity oxidative stress and inhibit local inflammatory responses.¹⁸ Bocci at al. and Musumeci at al. further demonstrated that the efficacy of ozone therapy for OA may be due to its stimulation of cartilage synthesis.¹² Specifically, Intraarticular injection of O₃ has been suggested for the treatment of osteoarthritis and has yielded positive results. Mishra at al. performed a cross-over study with two therapeutic methods in 46 patients with knee OA where participants were treated with a single injection of methyl-prednisolone or three, monthly ozone injections. After 6 months, the researchers observed an 80% response rate in the ozone group versus a 60% rate in the steroid group.²⁰ Similarly, in the present study, we note positive histopathological and micropathological changes with ozone therapy after induced infection of an intraarticular implant ($p < 0.05$).

While it offers some significant and intriguing results, the present study has several limitations which warrant discussion. First, although our results may suggest that antibiotics and ozone therapy were equally effective, as there were no significant difference between the groups, and that there was no advantage of the combined use of antibiotics with ozone therapy as might have been expected, we were unable to directly measure this due to the present study's limited sample size. Furthermore, while we might assume that the intraarticular implant model used in the present study is sufficient to model human knee prostheses, there is no clear prior evidence of this. Although we observed histopathological and microbiological effects here, it is not possible to determine that our methods were sufficient to recapitulate human surgical or post-operative healing conditions. We further contend that a greater sample size might have improved our ability to detect more features of

the model which might have lent it greater validity.

The present study indicates that ozone therapy may act similarly to antibiotic therapy in the treatment of an intraarticular prosthesis infection. Although antibiotic therapy is the gold standard for prosthesis cases complicated by infection, the use of combined treatments may be beneficial. Further scientific studies are needed to determine the most effective and appropriate dose of ozone therapy alone and/or in combination with antibiotics for this and other infection applications. Furthermore, ozone therapy may serve as an alternative option for the prevention of joint degeneration after intraarticular implantation.

Limitations

This study involved small number of subject.

References

1. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J. Arthroplasty*. 2012;27(8) Suppl.:61–5.e1.
2. Sukur E, Akar A, Topcu HN, Cicekli O, Kochai A, Turker M. The effect of N-acetylcysteine on mechanical fatigue resistance of antibiotic-loaded bone cement. *J Orthop Surg Res*. 2018 May 31;13(1):132.
3. Siqueira MB, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivorship. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:1220–32.
4. Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:e104.
5. Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J. Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2011;469:3043–8.
6. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(4):75–84.
7. Al-Saadi H, Potapova I, Rochford ET, Moriarty TF, Messmer P. Ozonated saline shows activity against planktonic and biofilm growing *Staphylococcus aureus* in vitro: A potential irrigant for infected wounds. *Int Wound J*. 2016;13:936–942.
8. Hernandez FA. To what extent does ozone therapy need a real biochemical control system? Assessment and importance of oxidative stress. *Arch Med Res*. 2007;38(5):571–8.
9. Guven A, Gundogdu G, Sadir S, Topal T, Erdogan E, Korkmaz A, et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg*. 2008;43:1679–84.
10. Vailant JD, Fraga A, Diaz MT, Mallok A, Viebahn-Hansler R, Fahmy Z, et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;714:318–324.
11. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:273475.
12. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev*. 2009;29:646–82.
13. Salter RB, Bell RS, Keeley FW. The protective effect of continuous passive motion on living articular cartilage in acute septic arthritis: an experimental investigation in the rabbit. *Clin Orthop Relat Res*. 1981;159:223–47.
14. Masters JP, Smith NA, Foguet P, Reed M, Parsons H, Sprowson AP. A systematic review of the evidence for single stage and two stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:1.
15. Corrado A, Donato P, Maccari S, Cecchi R, Spadafina T, Arcidiacono L, et al. *Staphylococcus aureus* dependent septic arthritis in murine knee joints: local immune response and beneficial effects of vaccination. *Sci Rep*. 2016;6:38043
16. Heß S, Gallert C. Sensitivity of antibiotic resistant and antibiotic susceptible *Escherichia coli*, *Enterococcus* and *Staphylococcus* strains against ozone. *J Water Health*. 2015;13:1020–1028.
17. Almaz ME, Sönmez İŞ. Ozone therapy in the management and prevention of caries. *J Formos Med Assoc*. 2015;114:3–11.
18. Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J Biol Sci*. 2016;25:672–9.
19. Borrelli E, Alexandre A, Iliakis E, Alexandre A, Bocci V. Disc herniation and knee arthritis as chronic oxidative stress diseases: the therapeutic role of oxygen ozone therapy. *J Arthritis*. 2015;4:161.
20. Mishra SK, Pramanik R, Das P, et al. Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement. *Ind J Phys Med Rehabil*. 2011;22(2):65–69

Effect of Intermittent Hypoxia on Cardiac Muscle Calcium Homeostasis in Experimental Type 1 Diabetes Mellitus

Deneysel Tip 1 Diabetes Mellitusta Aralıklı Hipoksinin
Kardiyak Kas Kalsiyum Homeostazisine Etkisi

Ayhan Tanyeli¹, Metin Baştuğ², Derya Güzel Erdoğan³, Ali Doğan Dursun⁴, Fırat Akat²,
Demet Tekin², Hakan Fıçıcılar²

¹ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey.

² Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

³ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Sakarya University, Sakarya, Turkey.

⁴ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Atılım University, Ankara, Turkey.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ayhan Tanyeli

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey

T: +90 507 363 16 54 E-mail: ayhan.tanyeli@atauni.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 12.08.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 06.09.2019

Orcid:

Ayhan Tanyeli: <https://orcid.org/0000-0002-0095-0917>

Metin Baştuğ: <https://orcid.org/0000-0002-8008-6515>

Derya Güzel Erdoğan: <https://orcid.org/0000-0002-7618-5043>

Ali Doğan Dursun: <https://orcid.org/0000-0001-9056-0025>

Fırat Akat: <https://orcid.org/0000-0003-1609-6847>

Demet Tekin: <https://orcid.org/0000-0002-8707-7822>

Hakan Fıçıcılar: <https://orcid.org/0000-0002-0352-0533>

Abstract

Objective	In this study; it was investigated the effect of intermittent hypoxia on cardiac phospholamban and Ca ²⁺ -calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) levels in experimental diabetic cardiomyopathy. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):536-543).
Materials and Methods	Wistar albino male rats (n=34) were randomized to four groups: control (C), intermittent hypoxia (IH), diabetes mellitus (DM) and diabetes mellitus + intermittent hypoxia (DM+IH). Injection of streptozotocin (50 mg/kg, i.p.) followed by 250 mg/dL and above blood glucose levels, was accepted as diabetes mellitus. The IH and DM+IH groups were subjected to 6 hours/day hypoxia for 42 days at a pressure corresponding to a height of 3000 m. Kruskal Wallis test, multiple comparisons tests, and Wilcoxon tests were used for evaluating.
Results	Rats were weighed routinely to demonstrate weight loss in diabetes and to monitor metabolic health status of rats. The weight increase in the IH group was at most and the DM group was at least. The differences between C and DM (p=0.003), C to DM+IH (p=0.024), IH to DM (p=0.001), IH to DM+IH (p=0.006) groups were statistically meaningful at the end of the experiment. It has not been detected any meaningful difference among the groups of Phospholamban/glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase (PLB/GAPDH) (p=0.294). In terms of CaMKII/GAPDH, a statistically significant difference was found between C and DM; C and DM+IH and IH and DM+IH groups (p<0.05).
Conclusion	It was found that CaMKII mRNA levels decreased in DM and DM + IH groups. However, changes in the phospholamban have not been detected, but are important in the effects of translational and/ or posttranslational levels and in the changes that may occur in protein levels and/ or activations.
Keywords	Diabetic cardiomyopathy; Intermittent hypoxia; PLB; CaMKII

Öz

Amaç	Bu çalışmada; Deneysel diyabetik kardiyomyopatide aralıklı hipoksinin kardiyak fosfolamban ve Ca ²⁺ -kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) düzeylerine etkisi araştırıldı. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):536-543)
Gereç ve Yöntemler	Wistar albino erkek sıçanlar (n = 34) dört gruba randomize edildi: kontrol (C), aralıklı hipoksi (AH), diabetes mellitus (DM) ve diabetes mellitus + aralıklı hipoksi (DM + AH). Streptozotocin (50 mg/kg, i.p.) uygulandı ve 250 mg/dL ve üzeri kan glukoz seviyeleri diabetes mellitus olarak kabul edildi. AH ve DM+ AH grupları, 3000 m yükseklığe karşılık gelen bir basınçta 42 gün boyunca 6 saat/ gün hipoksiye tabi tutuldu. Değerlendirmede, Kruskal Wallis testi, çoklu karşılaştırma testleri ve Wilcoxon testleri kullanıldı.
Bulgular	Diyabetteki kilo kaybını göstermek ve ratların metabolik sağlık durumlarının takibi için rutin olarak ratlar tartıldı. AH grubundaki ağırlık artışı en fazla idi ve DM grubu en azdı. C ve DM (p= 0.003), C- DM + AH (p= 0.024), AH- DM (p= 0.001), AH- DM+ IH (p= 0.006) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fosfolamban/ gliseraldehit-3 fosfat dehidrogenaz (PLB/ GAPDH) grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p= 0.294). CaMKII/ GAPDH açısından, C ve DM; C ve DM+ AH ile AH ve DM+ AH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p <0.05).
Sonuç	CaMKII mRNA düzeylerinin DM ve DM+IH gruplarında azaldığı bulundu. Bununla birlikte, fosfolambanda değişiklik tespit edilmemiştir, ancak fosfolambanda meydana gelecek değişiklikler translyasyon ve/veya posttranslyasyonel seviyelerin etkilerinde ve protein seviyelerinde ve/ veya aktivasyonlarında meydana gelebilecek değişikliklerde önemlidir.
Anahtar Kelimeler	Diyabetik kardiyomyopati; Aralıklı hipoksi; PLB; CaMKII

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM), one of the major health problems in the world, has acute and chronic complications.^{1,2} One of the major complications, diabetic cardiomyopathy (DC), is independent of coronary artery disease (CAD) or hypertension and is characterized by diastolic dysfunction that occurs prior to the development of systolic dysfunctionality.¹⁻³ Cardiac insufficiency develops in the later stage of DC.

One of the mechanisms that causes DC formation is degradation in calcium ion (Ca²⁺) homeostasis. During the relaxation phase, the cytosolic Ca²⁺ is largely removed by pumping into sarcoplasmic reticulum (SR) via sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA). Phospholamban (PLB) is an important regulator of SERCA. Changes in the mRNA and protein levels of myocardium SERCA, PLB and CaMKII (Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II) have been reported in the DM model created with streptozotocin (STZ). In DC, different results regarding PLB and SERCA mRNA and protein levels are found. Some studies have shown that PLB mRNA and protein levels increase^{4,5} in diabetic hearts, different studies have shown that PLB protein levels decrease,^{6,7} while SERCA protein levels decrease more significantly and the PLB/SERCA ratio increase.^{5,7} Activity of CaMKII, one of the essential proteins that enables PLB to be phosphorylated, has been reported to increase in diabetic hearts.⁶⁻⁸ Despite the increase in CaMKII activity, it has been suggested that the decrease in PLB's phosphorylation may be due to an increase in protein phosphatase (PP), which reduces PLB's phosphorylation, or a decrease in PLB protein.^{6,7} Decreased PLB phosphorylation also causes a decrease in SERCA activation.^{9,10} A 30 % reduction in SERCA2a mRNA and protein levels in DM^{5-7,11} has been shown to result in the development of diastolic dysfunctionality by inadequate pumping of Ca²⁺ to SR and excessive accumulation in cytosol.¹²

Hypoxia and metabolic and cardiac adaptive responses

to hypoxia are one of today's crucial research topics. In a study conducted in Peru, the prevalence of DM was found to be 1.6 % in Lima at an altitude of 150 m above sea level and 0.4 % in Cuzco at an altitude of 4.360 m.¹³ Other studies investigating the effects of hypoxia on the cardiac function have shown that intermittent and chronic hypoxia reduces the site of infarction in the heart and improves cardiac function after ischemia.¹⁴ It has also been reported in other studies that intermittent hypoxia (IH) increases left ventricle contractility¹⁰, protecting it from myocardial reperfusion damage.^{4,5} In studies of cardiac dysfunction induced by ischemia-reperfusion (I/R), IH application has been shown to increase CaMKII activity, PLB phosphorylation⁶ and Ca²⁺ pumping activity into SR.⁷ These results suggest that CaMKII is mediated by phosphorylating PLB to the cardioprotective effect of IH.

In addition, it is thought that intermittent hypoxia application in weight reduction in diabetic group improves the metabolic effects of diabetes. It was proven in our previous study that the negative effects of diabetes on the heart were eliminated by increasing angiogenesis through hypoxia inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor (HIF-1 α /VEGF).¹⁵ It has been shown that weight loss caused by DC decreases with intermittent hypoxia as a result of heart healing.¹⁵ Further studies are needed.

With this study, we investigated CaMKII and PLB mRNA changes in DC, important comorbidity in DM that is common today, and the therapeutic efficacy of IH through these molecules.

MATERIALS AND METHODS

Experimental groups and protocols

The present study is experimental and has been conducted in rats. Adult male rats of the genus "Wistar albino rat" were supplied from the Ankara University Experimental Animal Breeding and Supply Laboratory. The 10-week experiment animals brought a week before launching experiments with the aim of their average ad-

aptations to the animal laboratory in department of Physiology of medicine faculty of Ankara University, were fed freely with standard rat food (ad libitum) and tap water at +22 °C, 12-hour light-dark cycle. All animal experiments were carried out in accordance with the guidelines on human's animal use and care for laboratory animals for biomedical research published by the National Institutes of Health (8th education, 2011) and the Helsinki Declaration was followed. The approval of the Ethics Committee was obtained by Ankara University animal experiments local Ethics Committee with decision number 2012-11-79 dated 23.05.2012.

34 male rats (10 weeks old, weighing 217.9±18.3 g) were randomized to four groups: control (n=7), intermittent hypoxia (n=9), diabetes mellitus (n=8) and diabetes mellitus + intermittent hypoxia (n=10). No intervention was applied to group C. IH group animals were exposed to hypoxia at 6 hours/day for 6 weeks in the hypobaric hypoxia chamber (APCU-01, Bethlehem). The pressure was adjusted to 69.3 kPa (520 mmHg), corresponding to a height of 3000 m. This hypoxia level is considered high altitude with possible pathophysiological effects⁸. The tissues were removed 24 hours after the animals were subjected to the last 6 hours of hypoxia. To create experimental DM, 50 mg/kg single dose of STZ prepared in citrate buffer (0.05 M, pH=4.5) was administered as intraperitoneally (i.p.) to DM and DM+IH groups.^{9,10} A week after the STZ injection (12. week), tail venous blood glucose levels of animals were calculated using a glucometer device (OptiumXceed, Abbott). Animals with 250 mg/dL and above blood sugar levels were accepted as diabetic.¹² While DM+IH group exposed to hypoxia along with IH group; DM group along with the Group C were held in normoxia. All subjects were monitored for weight and blood glucose.

Total Ribonucleic Acid (RNA) isolation

Total RNA samples from the left ventricle were isolated via commercial isolation kit (Fibrous tissue Mini Kit K 74704, Qiagen) for fibrous tissues. Mechanochemical tis-

sue homogenization was carried out in liquid nitrogen and some buffers using the tissue homogenizer system (Glas-Col, 099C-K5424). Total RNA of the samples following the protease incubation of homogenate was decomposed in spin columns through several centrifugation and washing steps. Right after, the concentration and quality of total RNA samples were measured at 230 nm, 260 nm, and 280 nm (NanoDrop, ND-1000). Rates 260/280 and 260/230 were evaluated for RNA purity and quality, and samples were repeated until a 1.8-2 ratio was obtained. All samples of total RNA were carried out in 1% agarose gel to control their integrity.

Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)

Total RNA (2 µg) per sample was converted to total cDNA with reverse transcriptase using a commercially available reverse transcription kit (RevertAid first StrandcDNASynthesis Kit, Fermentas, Life Sciences, EuropeanUnion). Total cDNAs were amplified by PCR using rat PLB, CaMKII, and GAPDH (housekeeping gene) specific primers to obtain specific mRNAs^{16,17}. The gene regions corresponding to these primers were controlled by NCBI, the nucleotide database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>) and Ensemble genome browser database (<http://useast.ensembl.org>). The number of base-pair (bp) of PCR products was measured and optimal PCR conditions were arranged due to base sequences (Table 1).

Target DNA	Primary directories (5'-3')	Target DNA Index The number of nucleotide
PLB	Forward: TACCTACTCGCTGGCTATC Reverse: CAGAAGCAT CACAAT GATGCAG	141
CaMKII	Forward: TCAGATGTTTTGCCACAAGAGGT GCCTCCT Reverse: CCGGATGGGGTAAAG GAGTCA ACTGAGAGCT	531
GAPDH	Forward: TCCACCACCCTGTTGCTGTA Reverse: ACCACAGTCCATGCCATCAC	531
CaMKII-Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II; GAPDH-glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; PLB-Phospholamban		

Agarose gel electrophoresis and mRNA analysis

PCR products (15 μ L) with DNA markers were run on a 2% agarose gel with ethidium bromide at 100 volts for 1 hour. mRNA bands painted with ethidium bromide in the gel were displayed under UV light with a digital camera (Cleaver Scientific, DIHD) and their pictures were transferred to the computer. To ratify whether the resulting cDNA bands correspond to specific genes, localizations of the samples' bands were compared with those of a standard base pair known DNA marker [PhiX174 DNA/BsuRI (HaeIII) Marker, 11]. PLB and CaMKII band densities were measured using the software program (Image J 1.38 X, Wayne Rasband, NIH, USA) (<http://imagej.nih.gov/ij/>). PLB and CaMKII mRNA content was evaluated as the ratio of GAPDH to mRNA density for each sample (PLB/GAPDH and CaMKII/GAPDH). All measurements were repeated three times (Figure 1, 2).

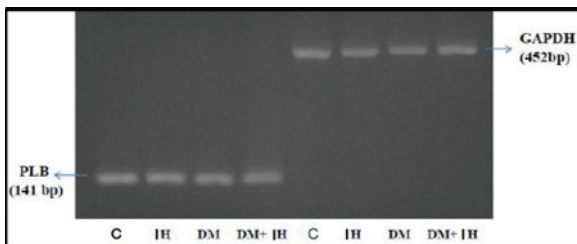


Figure 1. 2% agarose gel samples showing PLB mRNA expression in the left ventricles of hearts obtained from experimental groups

C-control; IH-intermittent hypoxia; DM-diabetes mellitus; GAPDH-glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, PLB-Phospholamban

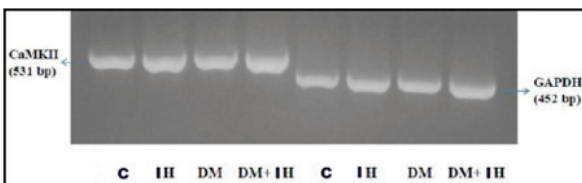


Figure 2. 2% agarose gel samples showing CaMKII mRNA expression in the left ventricles of hearts obtained from experimental groups

C-control; IH-intermittent hypoxia; DM-diabetes mellitus; CaMKII-Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II; GAPDH-glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

Statistical Analysis

In statistical evaluations, since the subject numbers in all groups were low, the Kruskal Wallis test, which was a non-parametric test, was used in group comparisons. When the p-value was found to be significant in the Kruskal Wallis test, multiple comparison tests were performed to determine the groups that made the difference. For each group, the measurement values at the beginning and end of the experiment in terms of blood glucose and weight were compared with the Wilcoxon test. Statistical analyses were fulfilled with the SPSS 15.0 program. P <0.05 was evaluated statistically meaningful. The values were given as mean \pm standard deviation (X \pm SD).

RESULTS

It has been found no statistically meaningful differences among the four groups in terms of initial weights (p=0.056). The difference between DM and IH groups in terms of end-of-experiment weights was statistically meaningful (p=0.007). When the weight increase rates of the experimental animals were examined, it was observed that the weight increase was the highest in the IH group and the least in the DM group, and the difference between these two groups was statistically meaningful (p<0.05) (Table 2).

Table 2. Weight values and weight increase rates of experimental animals at the beginning and end of the experiment

Group	Initial Weights (X \pm SD)	Final Weights (X \pm SD)	Weight Increase Rate (%)
C	209.71 \pm 11.01	298.43 \pm 18.42	43.64
IH	210.11 \pm 16.27	327 \pm 49.11	55.72
DM	232.25 \pm 19.41	259 \pm 22.35#	27.09*#
DM+IH	219.20 \pm 17.75	279 \pm 27.53	35.61#

C-control; IH-intermittent hypoxia; DM-diabetes mellitus

X±SD Mean±Standart Deviation

*Significant difference with C group (p < 0.05)

#Significant difference with IH group (p < 0.05)

It has been found no statistically meaningful difference among the groups in terms of blood glucose levels at the start of the experiments (p=0.618). Respectively, the differences between C and DM (p=0.003), C and DM+IH (p=0.024), IH and DM (p=0.001), IH and DM+IH (p=0.006) groups were statistically significant at the end of the experiment in terms of blood glucose levels (Table 3). It was observed statistically significant differences among C and DM+IH; C and DM; IH and DM and IH and DM+IH groups in terms of increased blood glucose levels (Table 3).

Table 3. Levels of blood glucose and increase rates at the beginning and end of the experiment animals

Group	Initial Blood Glucose Levels (X±SD)	Final Blood Glucose Levels (X±SD)	Rate Of Increase In Blood Glucose Levels (X±SD)
C	95.40±16.13	81.20±4.76	-9.47
IH	92.22±13.54	82.33±6.75	-12.79
DM	96.63±17.32	379.75±86.28*#	329.62*#
DM+IH	103.90±16.66	328.30±71.78*#	217.15*#

C-control; IH-intermittent hypoxia; DM-diabetes mellitus

X±SD Mean±Standart Deviation

*Significant difference with C Group (p < 0.05)

#Significant difference with IH group (p < 0.05)

It has not been detected any statistically significant difference among the groups in terms of PLB/GAPDH (p=0.294). Statistically meaningful difference was found between the groups in terms of CaMKII/GAPDH (p<0.001) (Table 4). It has been evaluated as statistically meaningful difference among C and DM, C and DM+IH and IH and DM+IH groups on CaMKII/GAPDH values (Table 4).

	C (X±SD)	IH (X±SD)	DM (X±SD)	DM+IH (X±SD)
PLB/GAPDH	0.75±0.15	0.68±0.08	0.72±0.11	0.63±0.13
CaMKII/GAPDH	1.18±0.92	1.14±0.10	1.00±0.05*	0.93±0.11*#

CaMKII-Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II; GAPDH-glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; PLB-Phospholamban

*Significant difference with C Group (p < 0.05)

#Significant difference with IH group (p < 0.05)

DISCUSSION

Studies have shown that DC develops after 6 weeks in STZ-induced diabetic rats.¹⁸⁻²⁰ In our study, the hearts of the experimental animals were taken 7 weeks after the application of STZ. Post-mortem macroscopic examination also identified DC-compatible growth and expansions in rat hearts. An experimental study found that in left ventricle diastolic dysfunction associated with STZ-induced type 1 DM, IH mediated recovery in DM groups (34th National Congress of Physiology, page:147). One of the mechanisms that cause DC formation is the degradation in Ca²⁺ homeostasis. In our study, no changes in PLB-mRNA level were observed with IH application in STZ-induced DC, while CaMKII mRNA levels were decreased. Studies in diabetic hearts contain conflicting results. Some studies show that PLB-mRNA and protein levels increase^{21,22}, while other studies show that PLB protein levels decrease, especially the amount of phosphorylated PLB, which is the active form.²³⁻²⁵ Studies have reported that the activity of CaMKII, one of the essential proteins that phosphorylate PLB, increases in diabetic hearts.^{23,24,26} Despite the increase in CaMKII activity, a decrease in phosphorylation of PLB has been shown. It was thought that this decrease may be due to an increase in protein phosphatase that reduces the phosphorylation of PLB, or a decrease in PLB protein.^{23,24} There is also a decrease in the activation of SERCA with decreased expression due to a decrease in PLB phosphorylation.^{27,28} On the other hand, a new form of reactive oxygen species (ROS)-mediated CaMKII activation has also

been described. It is well known that there was an increase in ROS in DM.²⁹ CaMKII, formed through ROS, has been described as oxidized CaMKII. Oxidized CaMKII has been shown to increase, and PLB phosphorylation through CaMKII has also increased.³⁰⁻³² In our study, no parameters related to the effects of oxidized CaMKII levels and ROS were examined. Reduction in CaMKII mRNA level may have been caused by an increase in oxidized CaMKII or ROS with negative feedback or other mechanisms.

In one study, the protective effect of chronic IH application against I/R damage in ventricular myocytes was shown.³³ In chronic (7 days) IH-administered rat ventricular myocytes, infarction area was shown to be less than those in the normoxic group, parameters related to Ca²⁺ transport was shown to be better than those in the normoxic group. SERCA, Na⁺-Ca²⁺ exchanger (NCX), ryanodine (RyR) protein levels were also measured; no significant changes were found. However, Na⁺-Ca²⁺ exchange rate and Ca²⁺ secretion from SR deposit by RyR are significantly higher in the hypoxic group and protein kinase A and C (PKA and PKC) inhibitors have been observed to eliminate these effects. It has been suggested that increasing RyR and NCX activities, respectively, by phosphorylation of PKA and PKC, has an important role in the cardioprotective effect induced by chronic IH.³³ When these findings and the results from our study are interpreted together, PKC-mediated NCX activity may be responsible for the removal of Ca²⁺ from the cell as a result of IH application, rather than SERCA. RyR activity is also expected to increase as a result of increased PKA. The decrease in CaMKII level may have been offset by the increase in kinases such as PKA and PKC.

The SERCA gene has been shown to have multiple hypoxia response element (HRE) regions in the promoter region, and hypoxia-induced factor (HIF) provides stimulation of

the SERCA.³⁴ IH has been reported to provide Ca²⁺ homeostasis by balancing decreased SERCA2 activity and functions during I/R.³⁵ When our results were evaluated in the light of these data, the increase of HIF-1 α transcriptional activity with IH application increased the stimulation of SERCA containing the HRE region and the Ca²⁺ was taken into SR; since intracellular Ca²⁺ balance is achieved, the PLB-mRNA level may not have changed.

In a study by Yuan et al, IH was applied to culture cells.³⁶ CaMKII, whose activity increased 5 times in IH-administered cells; has been observed to phosphorylate HIF-1 α .^{36,37} KN93, which is also an inhibitor of CaMKII, has been shown to inhibit IH-induced HIF-1 α transactivation.³⁶ These results suggest that IH induces the transcriptional activity of HIF-1 α through a new medical signal pathway, including CaMKII. However, in our study; the decrease of CaMKII-mRNA level in DM and DM+IH groups, the increase of HIF-1 α transcriptional activity regardless of CaMKII as a result of the IH we applied, may have also increased the stimulation of SERCA to receive Ca²⁺ into SR.

In cardiac dysfunction induced by I/R, IH administration has been observed to increase CaMKII activity as well as PLB phosphorylation.⁷ In cardiac I/R models, Ca²⁺ pumping activity to SR has been shown to decrease, whereas in IH-administered hearts, this decrease has been prevented.⁶ These results suggest that CaMKII mediates the cardioprotective effect of IH in the I/R model by phosphorylating PLB. In our study, we evaluated CaMKII mRNA levels after 6 weeks of IH application. PLB activity may also have increased with the possible CaMKII increase, although we did not evaluate it in the first weeks of IH application. In the following process, the negative feedback mechanism of the SERCA increase may have resulted in a decrease in CaMKII and PLB.

I/R application, has been shown to reduce CaMKII activity, phosphorylated PLB (Thr17 region) and Ca²⁺ pumping to SR (Ca²⁺-calmodulin-dependent) in the rat cardia, while IH application has prevented these changes. In I/R groups, the effect was reported to occur with a decrease in cytosolic CaMKII and SR protein phosphatase 1 (PP1) activities, and there was no decrease in the activity of these proteins in the IH applied group.⁶ In our study, the PP1 increase through PKC may have reduced PLB by dephosphorylating in the DM+IH group. On the other hand, PKA increase may be induced by stimulation of the β adrenergic system in hypoxic conditions and PLB may be phosphorylated by PP1 suppression. Since the effects of PKA and PKC on PLB are in the opposite direction, it can be interpreted that the PLB level is unchanged. A study has found that IH completely inhibited Ser16 phosphorylation of increased PLB in the cardiac via PKA inhibition.⁷ This finding also suggests that IH may have a role over PKA.

In our study, only PLB and CaMKII mRNA levels were determined and the protein levels of these molecules and left ventricular function parameters were not evaluated. In addition, the absence of mRNA and protein levels of SERCA, one of the key proteins in the removal of cytosolic Ca²⁺, and the phosphorylated form of PLB responsible for the activity of SERCA can also be considered as important constraints.

In addition, rats were weighed routinely to demonstrate weight loss in diabetes and to monitor metabolic health status of rats. It is thought that intermittent hypoxia application in weight reduction in diabetic group improves the metabolic effects of diabetes. It was proven in our previous study that the negative effects of diabetes on the heart were eliminated by increasing angiogenesis through hypoxia inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor (HIF-1 α /VEGF).¹⁵ It has been shown that weight loss caused by

DC decreases with intermittent hypoxia as a result of heart healing.¹⁵ Further studies are needed.

Conclusions: It is not known in which metabolic pathways that IH is acting exactly. In the literature surveys we conducted, there were no studies examining the relationship between IH application and Ca²⁺ homeostasis in the DM model. This is an original work in this direction and will shed light on other work to be done. However, changes in mRNA levels may not always explain the effects of DM and IH alone. The effects on translational and/or posttranslational levels, as well as changes in protein levels and/or activations, are also important. In addition, it has been shown that weight loss caused by DC decreases with intermittent hypoxia as a result of heart healing. Further studies should evaluate the mRNA levels of the above-mentioned molecules, as well as protein levels and phosphorylated forms, and the parameters related to heart function should also be included in the study.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgement

We would like to thank all participants for contributing in the present study. This study was supported by Ankara University Scientific Research Projects with the project number 13B3330002. The current study was obtained from the thesis. This study was presented as an oral presentation at 39th National Physiology Congress in Hacettepe University.

References

- Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213-3223.
- Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart failure reviews*. 2012;17(3):325-344.
- Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(7):1943-1949.
- Cai Z, Manalo DJ, Wei G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation*. 2003;108(1):79-85.
- Milano G, Corno AF, Lippa S, Von Segesser LK, Samaja M. Chronic and intermittent hypoxia induce different degrees of myocardial tolerance to hypoxia-induced dysfunction. *Experimental biology and medicine* (Maywood, NJ). 2002;227(6):389-397.
- Yu Z, Wang ZH, Yang HT. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II mediates cardioprotection of intermittent hypoxia against ischemic-reperfusion-induced cardiac dysfunction. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2009;297(2):H735-742.
- Xie Y, Zhu Y, Zhu WZ, et al. Role of dual-site phospholamban phosphorylation in intermittent hypoxia-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2005;288(6):H2594-2602.
- Muhm JM, Rock PB, McMullin DL, et al. Effect of aircraft-cabin altitude on passenger discomfort. *The New England journal of medicine*. 2007;357(1):18-27.
- Tuncay E, Okatan EN, Vassort G, Turan B. ss-blocker timolol prevents arrhythmogenic Ca(2)(+) release and normalizes Ca(2)(+) and Zn(2)(+) dyshomeostasis in hyperglycemic rat heart. *PLoS one*. 2013;8(7):e71014.
- Mp G, Joshi A, Joshi H, Sathyanarayana D, Subrahmanyam E, Chandrashekar K. Antidiabetic potential of cow urine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian J Tradit Med*. 2010;6.
- Naghshin J, McGaffin KR, Witham WG, et al. Chronic intermittent hypoxia increases left ventricular contractility in C57BL/6J mice. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2009;107(3):787-793.
- Abeeleh M, Bani Ismail Z, R Alzaben K, et al. Induction of Diabetes Mellitus in Rats Using Intraperitoneal Streptozotocin: A Comparison between 2 Strains of Rats. *European Journal of Scientific Research*. 2009;32:398-402.
- M. Z. Diabetes mellitus and high altitude. *Diabetologia Croatica*. 2001;30:23-28.
- Anderson JD, Honigman B. The effect of altitude-induced hypoxia on heart disease: do acute, intermittent, and chronic exposures provide cardioprotection? *High altitude medicine & biology*. 2011;12(1):45-55.
- 1Guzel D, Dursun AD, Ficcilar H, et al. Effect of intermittent hypoxia on the cardiac HIF-1/VEGF pathway in experimental type 1 diabetes mellitus. *Anatolian journal of cardiology*. 2016;16(2):76-83.
- Mirit E, Gross C, Hasin Y, Palmon A, Horowitz M. Changes in cardiac mechanics with heat acclimation: adrenergic signaling and SR-Ca regulatory proteins. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2000;279(1):R77-85.
- Schworer CM, Rothblum LI, Thekkumkara TJ, Singer HA. Identification of novel isoforms of the delta subunit of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II. *Differential expression in rat brain and aorta. The Journal of biological chemistry*. 1993;268(19):14443-14449.
- Joffe II, Travers KE, Perreault-Micale CL, et al. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetic rat: noninvasive assessment with doppler echocardiography and contribution of the nitric oxide pathway. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(7):2111-2119.
- Hoit BD, Castro C, Bultron G, Knight S, Matlib MA. Noninvasive evaluation of cardiac dysfunction by echocardiography in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of cardiac failure*. 1999;5(4):324-333.
- Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, Meyer M, Swanson E, Dillmann WH. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2002;51(4):1166-1171.
- Zhao XY, Hu SJ, Li J, Mou Y, Chen BP, Xia Q. Decreased cardiac sarcoplasmic reticulum Ca2+-ATPase activity contributes to cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of physiology and biochemistry*. 2006;62(1):1-8.
- Kim HW, Ch YS, Lee HR, Park SY, Kim YH. Diabetic alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum Ca2+-ATPase and phospholamban protein expression. *Life sciences*. 2001;70(4):367-379.
- Netticadan T, Tamsah RM, Kent A, Elimban V, Dhalla NS. Depressed levels of Ca2+-cycling proteins may underlie sarcoplasmic reticulum dysfunction in the diabetic heart. *Diabetes*. 2001;50(9):2133-2138.
- Vasanji Z, Dhalla NS, Netticadan T. Increased inhibition of SERCA2 by phospholamban in the type I diabetic heart. *Molecular and cellular biochemistry*. 2004;261(1-2):245-249.
- Zhong Y, Ahmed S, Grupp IL, Matlib MA. Altered SR protein expression associated with contractile dysfunction in diabetic rat hearts. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2001;281(3):H1137-1147.
- Tuncay E, Zeydanli EN, Turan B. Cardioprotective effect of propranolol on diabetes-induced altered intracellular Ca2+ signaling in rat. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2011;43(6):747-756.
- Hattori Y, Matsuda N, Kimura J, et al. Diminished function and expression of the cardiac Na+-Ca2+ exchanger in diabetic rats: implication in Ca2+ overload. *The Journal of physiology*. 2000;527 Pt 1:85-94.
- Kashihara H, Shi ZQ, Yu JZ, McNeill JH, Tibbitts GF. Effects of diabetes and hypertension on myocardial Na+-Ca2+ exchange. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2000;78(1):12-19.
- Bedoya FJ, Solano F, Lucas M. N-monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. *Experientia*. 1996;52(4):344-347.
- Howe CJ, Lahair MM, McCubrey JA, Franklin RA. Redox regulation of the calcium/calmodulin-dependent protein kinases. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(43):44573-44581.
- Zhu W, Woo AY, Yang D, Cheng H, Crow MT, Xiao RP. Activation of CaMKIIdeltaC is a common intermediate of diverse death stimuli-induced heart muscle cell apoptosis. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(14):10833-10839.
- Wagner S, Ruff HM, Weber SL, et al. Reactive oxygen species-activated Ca/calmodulin kinase IIdelta is required for late I(Na) augmentation leading to cellular Na and Ca overload. *Circulation research*. 2011;108(5):555-565.
- Yeung HM, Kravtsov GM, Ng KM, Wong TM, Fung ML. Chronic intermittent hypoxia alters Ca2+ handling in rat cardiomyocytes by augmented Na+/Ca2+ exchange and ryanodine receptor activities in ischemia-reperfusion. *American journal of physiology Cell physiology*. 2007;292(6):C2046-2056.
- Bekeredjian R, Walton CB, MacCannell KA, et al. Conditional HIF-1alpha expression produces a reversible cardiomyopathy. *PLoS one*. 2010;5(7):e11693.
- Chen L, Lu XY, Li J, Fu JD, Zhou ZN, Yang HT. Intermittent hypoxia protects cardiomyocytes against ischemia-reperfusion injury-induced alterations in Ca2+ homeostasis and contraction via the sarcoplasmic reticulum and Na+/Ca2+ exchange mechanisms. *American journal of physiology Cell physiology*. 2006;290(4):C1221-1229.
- Yuan G, Nanduri J, Bhasker CR, Semenza GL, Prabhakar NR. Ca2+/calmodulin kinase-dependent activation of hypoxia inducible factor 1 transcriptional activity in cells subjected to intermittent hypoxia. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(6):4321-4328.
- Czibik G. Complex role of the HIF system in cardiovascular biology. *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany). 2010;88(11):1101-1111.

Fasiyal Paralizili Hastalarda Başvuru Süresi ile Paralizi Derecesi Arasındaki İlişki

The Association Between Severity of Paralysis and Duration of Admission in Patients with Facial Paralysis

Doğukan Özdemir¹, Abdulkadir Özgür¹, Mehmet Çelebi², Dursun Mehmet Mehel¹,
Asude Ünal¹, Gökhan Akgül², Tuğba Yemiş²

¹ Kulak Burun Boğaz Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun, Türkiye

² Kulak Burun Boğaz Kliniği, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun, Türkiye.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Doğukan Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Samsun, Turkey

T: +90 543 961 08 54 E-mail: : drdogukan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 08.05.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 02.09.2019

Orcid :

Doğukan Özdemir : <https://orcid.org/0000-0003-2008-163X>

Abdulkadir Özgür : <https://orcid.org/Orcid.0000-0002-6155-5988>

Mehmet Çelebi : <https://orcid.org/0000-0002-0297-3338>

Dursun Mehmet Mehel : <https://orcid.org/0000-0002-5613-3393>

Asude Ünal : <https://orcid.org/0000-0003-0282-8277>

Gökhan Akgül : <https://orcid.org/0000-0003-0699-6585>

Tuğba Yemiş : <https://orcid.org/0000-0001-8713-0251>

Öz

Amaç	Fasiyal paralizi (FP) sıklıkla idiopatik ve takiben travmatik etiyolojiyle ortaya çıkan kişide yıkıcı etkileri olan bir hastalıktır. FP süresi ve şiddetinin tedavi ve prognozda belirleyici etkisi vardır. Bu nedenle çalışmamızda FP semptomları göstermeye başlamış hastaların sağlık kuruluşlarına başvurusuna kadar geçen süreyi etkileyebilecek olası klinik ve demografik faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(3):544-549)
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya fasiyal paralizi semptomları ile kliniğimize Temmuz 2017 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında başvuru yapmış toplam 100 olgu retrospektif olarak dahil edilmiştir. Elde edilen tüm klinik ve sosyo-demografik veriler kaydedilerek başvuru süresi açısından karşılaştırılmıştır.
Bulgular	Yaş ortalaması 56,30±17,78 yıl olan 47'si kadın (%47,0), 53'ü erkek (%53,0) toplam 100 fasiyal paralizili hastadan; ortalama başvuru süresi 2,76±2,07 (Dağılım Aralığı=1-7 gün) gün olan hastalar House-Brackmann Skorlama (HBS) sistemine göre sınıflandırıldığında; %40,0 (n=40) oranıyla en sık grade 3 fasiyal paralizi gözlenmiştir. Olguların ortalama başvuru süreleri HBS'ye göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,003). Öyle ki grade 6 grubunda en kısa ortalama başvuru süresi (1,63±1,061 gün) izlenmiştir. Bunlara ek olarak HBS ile ortalama başvuru süreleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir (r=-389, p=0,000).
Sonuç	Çalışmamızda ilk kez FP hastalarının ortalama başvuru süresini etkileyebilecek olası klinik ve demografik faktörleri değerlendirilmiş olup; artan hastalık şiddetinin başvuru süresini anlamlı şekilde kısalttığı belirlenmiştir.
Anahtar Kelimeler	Fasiyal paralizi; Yüz felci; Bell paralizi; Periferik Yüz felci; Başvuru Süresi

Abstract

Objective	Facial paralysis (FP) is a disease that has devastating effects in individuals with majority of idiopathic etiology. FP duration and severity have a prominent impact on treatment and prognosis. Therefore, we aimed to evaluate the possible clinical and demographic factors that might affect the duration of application to health institutions in patients with FP symptoms. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(3):544-549).
Materials and Methods	A total number of 100 patients with symptoms of facial paralysis, who were admitted to our clinic between 2017 July - August 2018, were included in this study retrospectively. All clinical and socio-demographic data were recorded and compared in terms of duration of admission.
Results	The 100 patients included in this study were 53 (53,0%) male and 47 (47,0%) female and the mean age of all patients was 56,30±17,78 years. The average duration of admission was 2,76±2,07 (Ranged=1-7 days) in our study sample. Of the patients 40,0% was classified as grade 3 FP according to the House-Brackmann Scores (HBS). There were statistically significant differences found in terms of admission duration according to the HBS (p=0,003). Supportively the shortest average application duration (1,63 ± 1,061 days) was observed in grade 6 group. In addition. There were negative-moderate statistically significant correlation detected between HBS score and average application duration (r=-389, p=0,000).
Conclusion	We evaluated the possible clinical and demographic factors that may affect the mean admission duration of FP patients for the first time in the literature. It was demonstrated that the increasing disease severity has significantly shorten the application period.
Keywords	Facial paralysis; Bell's palsy; Peripheral facial paralysis; Admission period.

GİRİŞ

Fasiyal paralizi (FP); konjenital, travmatik, infeksiyöz, neoplastik ve metabolik nedenlerle meydana gelen çok geniş etiolojiye sahip heterojen bir hastalıktır. Bu nedenle fasiyal paralizi unilateral parsiyel hafif şiddetli felçten bilateral komplet süregelen felce kadar geniş klinik manifestoya sahiptir.¹ Sıklıkla santral FP (SFP) ve periferik FP (PFP) olarak sınıflandırılan fasiyal paralizi insidansı 20-25/10000 olarak bildirilmekte ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır.² Fasiyal paralizinin büyük çoğunluğu nispeten iyi prognoza sahip akut idiopatik FP (Bell's palsy) şeklinde prezente olmakta ve bunu genellikle travma izlemektedir.³ Çoğunlukla yetişkinlerde görülen akut FP her ne kadar hayatı tehdit etmese de hastanın duygudurumu ve yaşam kalitesine yıkıcı etkisi yanında kişinin günlük hayatına ciddi fizyolojik yük bindirir.⁴ Bu nedenle konvansiyonel farmakolojik tedavi, fiziksel terapi ve cerrahi seçenekleri içeren FP tedavisi çoğunlukla komplike multidisipliner bir yaklaşım gerektirebilir.⁵

FP prognozunda özellikle hastalığın derecesi ve ortaya çıkış zamanı yanında varsa eşlik eden patolojiler büyük rol oynar.² Paralizi süresi hastanın hem tedavi seçeneklerinin yönetimini düzenler hem de özellikle yaş ile birlikte prognozda prediktif rol oynar.⁶ Dolayısıyla hastaların semptomların başlaması sonrasında hastaneye başvurmaya kadar geçen sürecin mercek altına alınması özellikle tedavinin yönlendirilmesi ve prognoz açısından önemlidir. Öyle ki hastanın paralizi şiddeti, yaşı, komorbid hastalıklar gibi klinik özellikleri dahil birçok faktör bu süreci etkileyebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda FP semptomları göstermeye başlamış hastaların sağlık kuruluşlarına başvurusuna kadar geçen süreyi etkileyebilecek faktörleri; başta FP şiddeti olmak üzere olası klinik ve demografik özellikleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma 16.10.2018 tarihli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı ile retrospektif olarak yürütülmüştür (Etik Kurul

No:2018/158). Fasiyal paralizi semptomları ile Temmuz 2017 - Ağustos 2018 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğine başvuran toplam 100 olgu kesitsel araştırma olarak değerlendirildi. Olgulara ait klinik ve demografik veriler hastanemizin 'Hastane Bilgi Yönetimi Sisteminden (HBYS)' elde edildi.

Fasiyal paralizli hastaların değerlendirmesinde House-Brackmann Skorlama (HBS) sistemi kullanılmıştır. HBS sistemi 1983 yılında geliştirilmiş ve Amerikan Otolaringoloji Akademisi Fasiyal Sinir Hastalıkları Komitesi tarafından 1984 yılında standart metod olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁷

HBS sistemine göre hastalar;

Grade 1: Normal,

Grade 2: Hafif fonksiyon kaybı,

Grade 3: Orta derecede fonksiyon kaybı (Her iki tarafta belirgin, Şekil bozukluğu yok),

Grade 4: Orta derecede fonksiyon kaybı (Her iki tarafta belirgin, Şekil bozukluğu var),

Grade 5: Ağır fonksiyon kaybı,

Grade 6: Tam paralizi olarak sınıflandırılmıştır.

Hastalara ait klinik ve sosyo-demografik özellikler kaydedilerek paralizi semptomlarının başlangıcından sağlık hizmeti için başvuruya kadar geçen süre açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı (n) ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile normal da-

ğılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Değişkenlerin dağılımı göz önünde bulundularak ölçümler arası korelasyon Sperman's Rho Test ve Pearson test ile değerlendirildi. $p < 0,05$ olan veriler istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmamıza 47'si kadın (%47,0), 53'ü erkek (%53,0) toplam 100 fasiyal paralizili hasta dahil edilmiştir. Yaş ortalaması $56,30 \pm 17,78$ yıl (Dağılım aralığı: 6-86 yaş) olan örneklem grubumuzda; erkek hastaların yaş ortalamaları $51,11 \pm 21,32$, kadın hastaların ise yaş ortalamaları $60,91 \pm 12,39$ olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla erkek hastaların, kadın hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha genç yaşta oldukları belirlenmiştir ($p=0,042$). Hastalara ait veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

	Değişken	n	%
Cinsiyet	Kadın	47	%47,0
	Erkek	53	%53,0
İkamet	Merkez	58	%58,0
	Kırsal	42	%42,0
Fasiyal Paralizi	PFP	95	%95,0
	SFP	5	%5,0
Lokalizasyon	Sağ	54	%54,0
	Sol	46	%46,0
Kronik Hastalık Öyküsü	DM	36	%36,0
	HT	20	%20,0
	Diğer	9	%9,0
HBS	Grade 1	0	%0
	Grade 2	6	%6,0
	Grade 3	40	%40,0
	Grade 4	26	%26,0
	Grade 5	20	%20,0
	Grade 6	8	%8,0

Ortalama başvuru süresi $2,76 \pm 2,07$ (Dağılım Aralığı=1-7 gün) gün olan hastalar House-Brackmann Skorumla

(HBS) sistemine göre sınıflandırıldığında; %40,0 (n=40) oranıyla en sık grade 3 fasiyal paralizi gözlenirken bunu sırasıyla; %26 ile (n=26) grade 4, %20 (n=20) grade 5, %8 (n=8) grade 6 ve %6 (n=6) grade 2 izledi. Çalışmamızda olguların ortalama başvuru süreleri HBS derecelendirmesine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,003$). Öyle ki grade 3 grubu hastalarda en uzun ortalama başvuru süresi ($3,78 \pm 2,527$ gün) gözlenirken, grade 6 grubunda en kısa ortalama başvuru süresi ($1,63 \pm 1,061$ gün) izlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. House-Brackmann Skorumla (HBS) ile başvuru süresi karşılaştırması.

HBS	Başvuru Süresi (Gün) (Ort±SD)	P-değeri	Korelasyon Analizi	
			p-değeri	r-değeri
Grade 1	-	0,003*	0,000**	- 0,389**
Grade 2	3,33±1,211			
Grade 3	3,78±2,527			
Grade 4	2,08±1,573			
Grade 5	1,90±1,021			
Grade 6	1,63±1,061			

Hastalarda grade arttıkça ortalama başvuru süresinin giderek kısalacağı dikkat çekmektedir. Özellikle grade 3 ile grade 4, grade 5 ve grade 6 arasında başvuru süresi açısından anlamlı fark izlenmiştir (p değerleri sırasıyla 0,006; 0,005; 0,036) Dunnett t-test sonucu. * = Kruskal Wallis Test sonucu. ** = Spearman's rho korelasyon analizi test sonucu.

Bununla beraber hastalarda grade arttıkça ortalama başvuru süresinin giderek kısalacağı dikkat çekmektedir. Özellikle grade 3 ile grade 4, grade 5 ve grade 6 arasında başvuru süresi açısından anlamlı fark izlenmiştir (p değerleri sırasıyla 0,006; 0,005; 0,036). Destekler şekilde HBS ile ortalama başvuru süreleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir ($r=-0,389$, $p=0,000$).

Hastaların 58'i (%58,0) il merkezinden ve 42'si (%42,0) kırsal kesimden kliniğimize başvurmuştur. Çalışmamızda kırsal kesim ve il merkezinden başvuru yapmış hastaların başvuru süreleri değerlendirildiğinde; il merkezinden baş-

vuran hastalarda ortalama başvuru süresi $2,66 \pm 2,189$ gün olarak belirlenirken, kırsal kesimden gelen hastalarda bu süre ortalama $2,90 \pm 1,923$ gün olarak saptanmıştır. Hastaların ikamet yeri uzaklığının ortalama başvuru süresine anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0,109$). Benzer şekilde hasta ilişkili diğer klinik özelliklerin ortalama başvuru süresine anlamlı bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır (Tablo 3). Ağırlıklı olarak idiopatik etioloji ile (%82,0) ilişkilendirilen olguların; %95,0'i ($n=95$) PFP, %5'i ($n=5$) SFP olarak tespit edilmiştir. Hastalara yapılan KBB muayenesinde 54'ünde (%54,0) sağ yüz yarısında fasiyal paralizisi ve 46'sında (%46,0) sol tarafta fasiyal paralizisi tespit edildi.

Tablo 3. Fasiyal paralizili hastalarda klinik özelliklerinin başvuru süresine olan etkisinin incelenmesi			
	Değişken	Başvuru Süresi (Gün) (Ort±SD)	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	$2,89 \pm 2,181$	0,613
	Erkek	$2,62 \pm 1,962$	
İkamet	Merkez	$2,66 \pm 2,189$	0,109
	Kırsal	$2,90 \pm 1,923$	
Fasiyal Paralizi	PFP	$2,83 \pm 2,102$	0,092
	SFP	$1,40 \pm 0,548$	
Lokalizasyon	Sağ	$2,91 \pm 2,095$	0,299
	Sol	$2,59 \pm 2,061$	
Kronik Hastalık Öyküsü	Yok	$3,06 \pm 2,351$	0,575
	DM	$2,83 \pm 1,978$	
	HT	$2,25 \pm 1,713$	
	Diğer	$2,44 \pm 2,128$	

Hastalarda kronik sistemik hastalık öyküsü sorgulandığında ise %35'inde herhangi bir sistemik hastalık öyküsü bulunmaz iken; %36'sı DM, %20'si HT ve %9'unda diğer kronik hastalık (KBY, KVH, SVH, KOAH vs) öyküsü pozitif olarak belirlendi. Bunlara ek olarak hastaların 2'sinde daha önce 2 kez geçirilmiş PFP öyküsü ve 2'sinde daha önce 3 kez geçirilmiş PFP öyküsünün mevcut olduğu anlaşılmıştır.

TARTIŞMA

FP sıklıkla bilinmeyen etyolojiye sahip periferik yüz fel-

ci olan Bell palsisi şeklinde prezente olmaktadır. Her ne kadar kadın cinsiyetin dominant insidansından söz edilse de anlamlı cinsiyet ayrımı yapamamış çalışmalar da mevcuttur. Bununla beraber artan yaş ile birlikte artan FP insidansı bir çok kez bildirilmiştir.⁸ Kang ve arkadaşları 250 FP tanılı hastanın %54,8'ini kadın, 45,2'sini erkek olarak bildirmiş ve hastalarının sıklığının 50-60 yaş arasında pik yaptığını rapor etmişlerdir. Garanhani ve arkadaşları ise 1999 ile 2003 yılları arasında tanı koydukları FP hastalarında %60,9 oranıyla kadın cinsiyetin üstünlüğüne dikkat çekmişlerdir.¹⁰ Ancak Rowlands ve arkadaşları 2473 Bell paralizili hastada cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık olmadığını, ayrıca 0 başlangıç yaşı olarak 15 yıllık periodlara ayırdığı hastalarda FP insidansının anlamlı şekilde giderek arttığını rapor etmiştir.¹¹ Çalışmamızda benzer şekilde hastalarımızın %47'si kadın ve %53'ü erkek olacak şekilde cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması $56,30 \pm 17,78$ yıl olarak izlenmiştir.

FP etyopatofizyolojisi her ne kadar bilinmeyenlerle dolu bir başlık olsa da yüksek kan basıncı, DM ve özellikle üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açan virüsler sıklıkla FP ile ilişkilendirilmektedir.¹⁰ Valenca ve arkadaşları %55,6 oranında sol tarafta lokalize 180 Bell paralizisi tanılı hastada %11,7 hipertansiyon ve %11,1 DM ilişkisi bildirmişlerdir.¹² Kang ve arkadaşları ise 250 FP tanılı hastada %18,8 hipertansiyon, %10,85 DM, %4,4 kardiyovasküler hastalıklar, %5,6 karaciğer hastalıkları ve %1,2 otitis media rapor etmişlerdir.⁹ Çalışmamızda da %54'ü sağ yüz yarısında olan FP hastalarının; %36'sı DM, %20'si HT ve %9'unda diğer kronik hastalık (KBY, KVH, SVH, KOAH vs) öyküsü pozitif olarak izlendi.

FP hastalarında prognoz tayini, paralizisi süresi ve hastalık şiddetine göre belirlenip uygun tedavi seçenekleri değerlendirilir. Dolayısıyla hastanın semptomlar başladıktan sonra sağlık kuruluşuna başvurusuna kadar geçen süre hayatidir.^{2,6} Bununla beraber Savettieri ve arkadaşlarının Sicilya'da belediyelere ait verileri kullanarak 12 yaşından büyük 13.510 katılımcıyla kapı kapı dolaşarak yüz yüze

yaptıkları araştırmada bazı FP hastalarında hafif şiddetli fonksiyon kaybı, kısa süren paralizi ve tamamen iyileşen semptomlar nedeniyle hastaların sağlık kuruluşlarına geç başvurduğuna veya hiç başvurmadığına dikkat çekerek gerçek insidansın belirlenmesindeki güçlüklerin altını çizmişlerdir. Üstelik geçirilmiş FP öyküsünün prognostik değeri olduğu da bilinmektedir.¹³ Bununla beraber Lee ve arkadaşları özellikle erken dönem fasiyal paralizi semptomları gösteren hastaların mümkün olduğunca kısa sürede sağlık kuruluşlarına başvurularının hem fiziksel hem de psikolojik faydası olduğunu altını çizmişlerdir.¹⁴ Ayrıca Hong ve arkadaşları ise 40 Bell palsi tanılı hastada erken tedavinin oldukça efektif olduğu sonucuna varmışlardır.¹⁵ Bunlara ek olarak Kang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kadın hastalarda ortalama 12,5 gün ve erkek hastalarda ortalama 9,9 gün başvuru süresi bildirmişlerdir.⁹ Bell paralizi semptomları gösteren pediatrik hastalarda bu süre Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama 2 güne inmiştir.¹⁶ Çalışmamızda ise hastaların sağlık kuruluşlarına başvuru süresini hastalığın şiddeti, klinik özellikleri ve sosyo-demografik ilişkiler temelinde araştırılan bir çalışma yayınlanmış veriler içerisinde mevcut değildir. Dolayısıyla bu çalışmada literatürde ilk kez FP hastaları, başvuru süresine etkili olası klinik ve demografik özellikler açısından incelenmiştir. Buna göre olguların ortalama başvuru süreleri HBS'ye göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Öyle ki hastalarda grade arttıkça ortalama başvuru süresinin giderek kısaldığı dikkat çekmektedir. Yatırılarak tedavi edilen bu hastalarımızdan %46'sının (evre 4-5-6) ileri evre olduğu belirlenmiştir. Destekler şeklinde HBS ile ortalama başvuru süreleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir. Ancak hastaların FP lokalizasyonu, FP tipi, komorbid sistemik hastalık öyküsü, cinsiyet ve ikamet yeri uzaklığının ortalama başvuru süresine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda ilk kez FP semptomları göstermeye başlamış hastaların sağlık kuruluşlarına başvurusuna kadar geçen süreyi etkileyebilecek olası klinik ve demografik faktörleri değerlendirilmiş ve artan hastalık şiddetinin başvuru süresini anlamlı şekilde kısalttığı gösterilmiştir. FP hastalarında erken tedavinin fizyolojik, anatomik ve psikolojik iyileşmeye olan major etkisi göz önüne alındığında düşük grade FP semptomları gösteren hastaların sağlık kuruluşlarına başvurusunu hızlandırmak adına farkındalığı arttıracak tedbirlerin alınmasının FP hastalarının güvenliği ve kamu giderlerinin efektif kullanılması açısından katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Melvin TA, Limb CJ. Overview of facial paralysis: current concepts. *Facial plastic surgery*. 2008;24:155-63.
2. Batman Ç, Binnetoğlu A. Travmatik Periferik Fasiyal Paralizi. *Türkiye Klinikleri Journal of Ear Nose and Throat-Special Topics*. 2016;9:51-55.
3. Chan JY, Byrne PJ. Management of facial paralysis in the 21st century. *Facial Plastic Surgery*. 2011;27:346-357.
4. Ho AL, Scott AM, Klassen AF, Cano SJ, Pusic AL, Van Laeken N. Measuring quality of life and patient satisfaction in facial paralysis patients: a systematic review of patient-reported outcome measures. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;130:91-99.
5. Hadlock TA, Greenfield LJ, Wernick-Robinson M, Cheney ML. Multimodality approach to management of the paralyzed face. *The Laryngoscope*. 2006;116:138-95.
6. Bray D. Management of Facial Paralysis. *Recent Advances in Surgery*. 2013;30:35-73.
7. Kang TS, Vrabec JT, Giddings N, Terris DJ. Facial nerve grading systems (1985–2002): beyond the House-Brackmann scale. *Otology & neurotology*. 2002;23:767-771.
8. Lockhart P, Daly F, Pitkethly M, Comerford N, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *The Cochrane Library*. 2010;2-12
9. Kang NR, Tark MR, Byun SM, Ko WS, Yoon HJ. A Clinical analysis on 250 cases of Inpatients with Facial Paralysis. *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology*. 2010;23:109-121.
10. Garanhani MR, Rosa JC, Capelli AD, Ribeiro MC. Physical therapy in peripheral facial paralysis: retrospective study. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2007;73:106-109.
11. Rowlands S, Hooper R, Hughes R, Burney P. The epidemiology and treatment of Bell's palsy in the UK. *European journal of neurology*. 2002;9:63-67.
12. Valença MM, Valença LP, Lima MC. Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy): a study of 180 patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2001;59:733-739.
13. Savettieri G, Salemi G, Rocca WA, Meneghini F, Santangelo R, Morgante L, Coraci MA, Reggio A, Grigoletto F, Perri RD. Incidence and lifetime prevalence of Bell's palsy in two Sicilian municipalities. *Acta neurologica scandinavica*. 1996;94:71-75.
14. Lee SM, Yang SP, Kim ES, Lee MJ, Park JM, Nam DW, Kang JW, Lee SH. Admission care for Bell's palsy patients: a qualitative report on patient experiences. *Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society*. 2013;30:11-23.
15. Hong JM, Shin KM, Seo GM, Choi SY, Bae KR, Park JY, Baek YH, Nam DW, Lee YH. Clinical Comparison Study on Bell's Palsy Patients by the Period of Disease. *Journal of Acupuncture Research*. 2009;26:71-77.
16. Chen WX, Wong V. Prognosis of Bell's palsy in children—analysis of 29 cases. *Brain and development*. 2005;27:504-508.

Candida Globosa'nın Etken Olduğu Bir Piyojenik Karaciğer Apsesi Olgusu

A Case of Pyogenic Liver Abscess Caused by Candida Globosa

Mahmut Sünnetçioğlu¹, Ali İrfan Baran¹, Mehmet Çelik², Yusuf Arslan¹,
Mustafa Kasım Karahocagil³

¹ YYÜ Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Van

² Dr. Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi, Şırnak

³ Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kırşehir

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mehmet Çelik

Sur Mahallesi Şahintepesi 794.Sk Csa-2 Apt: Daire: 18

T: +90 544 685 00 95 E-mail: dr.mcelik12@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.04.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 28.07.2019

Orcid:

Mahmut Sünnetçioğlu <https://orcid.org/0000-0003-1930-6651>

Ali İrfan Baran <https://orcid.org/0000-0003-3341-9898>

Mehmet Çelik <https://orcid.org/0000-0002-0583-929X>

Yusuf Arslan <https://orcid.org/0000-0002-1479-6009>

Mustafa Kasım Karahocagil <https://orcid.org/0000-0002-5171-7306>

7. Türkiye Ekmud Uluslararası Kongresi'nde (8-13 Mayıs 2018) poster olarak sunulmuştur.

Öz

Piyojenik karaciğer absesi bakteriyel veya fungal etkenlere bağlı gelişebilen, nadiren görülen bir hastalıktır. Uygun antibiyotik ve drenaj ile mortalitesi önemli ölçüde azaltılabilir. Bu yazıda ateş, sağ yan ağrısı, iştahsızlık, bulantı şikayetleriyle başvuran, radyolojik görüntülemelerde subhepatik karaciğer absesi saptanıp perkütan apse drenajı uygulanan ve apse kültüründe Candida globosa üreyen, kaspofungin tedavisi sonrası kliniği düzelen bir olgu sunuldu. Karaciğer apselerinde bakteriyel ajanlar sıklıkla izole edilmekle beraber fungal ajanlar da enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(3):550-553)

Anahtar kelimeler kandida; karaciğer absesi; apse

Abstract

Pyogenic liver abscess is a rare disease which may develop due to bacterial or fungal agents. With appropriate antibiotics and drainage, mortality can be significantly reduced. In this article, we present a case who complaints with fever, right side pain, lack of appetite, nausea, detected subhepatic liver abscess in radiological imaging, applied percutaneous abscess drainage and Candida globosa growth in abscess culture, and recovered after caspofungin treatment. Although bacterial agents are frequently isolated in liver abscesses, fungal agents can be seen as an infectious agent. (*Sakarya Med J* 2019, 9(3):550-553)

Keywords : candida; liver abscess; abscess

GİRİŞ

Piyojenik karaciğer apsesi (PKA); nadiren görülen, mortal seyreden, klinik bulguların varlığı, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile kolay tanı konulan, uygun antibiyotik ve drenaj ile mortalitesi önemli ölçüde azalan bir hastalıktır.¹ Safra yolları patolojileri, divertikülitler, kolon kanseri, atrofik gastrit ve kriptojenik karaciğer hastalıkları piyojenik karaciğer apselerinin oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Ateş, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda ağrısı en sık görülen klinik bulgulardır. En sık neden olan mikroorganizmalar, Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae'dir.²⁻⁴ Karaciğerin fungal enfeksiyonları ise immünsüpresif durum ya da hematolojik hastalıklar varlığında sistemik hastalığın karaciğer tutulumu olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık görülen fungal ajan ise Candida albicans'tır.⁵ PKA tanısında ultrasonografi (USG) hızlı, kolay ve lezyonları lokalize edebilmesi nedeni ile en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ise altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. PKA'da en etkin tedavi, uygun antibiyotik kullanımı ve apse drenajı olarak kabul edilmektedir.² Bu sunuda karaciğer apsesi saptanıp perkütan drenaj yapılan ve alınan apse kültüründe Candida globosa üremesi olup perkütan drenaj sonrası antifungal tedavi ile kliniği düzelen bir olgu sunulması amaçlandı.

OLGU

Seksen üç yaşında bayan olgu ateş, sağ yan ağrısı, iştahsızlık, bulantı şikayetleriyle dış merkeze başvurmuş ve burada yapılan batın USG görüntülemesinde subhepatik karaciğer apsesi saptanmış. Ampirik antibiyoterapi başlanmış olan olgu bu tedaviden fayda görmemesi üzerine hastanemize sevk edildi. Daha önceden bilinen diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve astım tanıları olup bunlara yönelik tedavi almaktaydı. Son 3 ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yoktu. Fiziki muayenesinde genel durumu iyi, şuur açık, ateş 38°, tansiyon 110/70 mm Hg, nabız 80/dk, batın sağ üst kadranda hassasiyet ve sağ akciğer bazalde ralleri mevcuttu ve diğer sistemlerin muayeneleri doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre 23.400 mm³, C-re-

aktif protein 73 mg/dL, sedimentasyon 47 mm/saat, Alt / Ast 11/16 U/L, total bilirubin/direkt bilirubin 0,6/0,3 mg/dL, kreatinin 1,0 idi. Batın BT görüntülemesinde karaciğer sağ lob anteriorda içerisinde hava değerleri, çevresel kontrast tutan 72x11 mm ebatında sıvı koleksiyonu (apse?) ve perikolesistit sıvı izlendi. Perkütan apse drenajı yapıldı ve yaklaşık 500 cc pürülan mayi aspire edildi. Laboratuvara gönderilen apse materyalinden kanlı ağara ekim yapıldı 18-24 saat 36°de etüvde bekletildi. Ertesi gün üreme görülen materyalden gram boyama yapıldı. Gram boyamada maya mantarları izlendi. Phoenix BD (Becton Dickinson Microbiology System) otomatize sisteminde çalışılan izolat Candida globosa olarak raporlandı. Sabouraud dextroz agarından (SDA) yapılan pasajdan epsilometer test (E-test) çalışıldı. Antifungal duyarlılık testi sonucuna göre kaspo-fungin 1x50 mg/gün/intravenöz yoldan başlandı. Olgu dört haftalık parenteral tedavi sonrası genel durumu ve laboratuvar tetkiklerinin düzelmesi üzerine taburcu edildi.

TARTIŞMA

Piyojenik karaciğer apsesi nadir görülür ve yüksek mortalite oranına sahiptir. İnsidansı 100.000'de 5-13 olarak bildirilmektedir.²

Klinik olarak ateş, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda ağrısı en sık görülen bulgulardır.³ DM, alkolizm, immün yetmezlik, malignensi ve karaciğer transplantasyonu karaciğer apseleri için risk faktörleridir.¹ Olgumuzun ateş, sağ yan ağrısı, iştahsızlık ve bulantı şikayetleri vardı ve DM dışında herhangi bir risk faktörü yoktu.

Karaciğerin fungal enfeksiyonları immünsüprese ya da hematolojik hastalıklarda sistemik hastalığın karaciğer tutulumu olarak karşımıza çıkar. En sık görülen fungal ajan Candida albicans'tır.⁵ Non-albicans kandidalar genel hasta popülasyonunda tüm kandidemi olgularının % 35-65'inden sorumludur.⁶ Otomatize kan kültür sistemleri sayesinde nadir olarak üreyen kandida türleri de izole edilebilir hale gelmiştir.⁷ Sistemik kandidiyazda non-albicans kandidaların rolünün değerlendirildiği bir çalışmada farklı

linik örneklerden %0,7 oranında Candida globosa izole edilmiştir.⁸ Olgumuzda apse kültüründe Candida globosa üredi. Yaptığımız Pubmed taramasında (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) PKA'da enfeksiyon etkeni olarak Candida globosa'nın ürediği bir çalışmaya rastlanmadı. Ayrıca olgumuzda görülen apse soliter ve karaciğerin sağ lobunda yerleşim göstermekteydi.

PKA'larda laboratuvar tetkiklerinden karaciğer fonksiyon testleri spesifik değildir. Bilirubin, transaminaz yüksekliği ve albümin düşüklüğü görülebilir.⁹ Olgumuzda beyaz küre, sedimentasyon, C-reaktif protein yüksekliği mevcuttu; fakat karaciğer enzim düzeyi ve bilirubin düzeyleri normaldi.

PKA tanısında radyolojik tetkiklerden USG yaygın olarak kullanılmakta olup, tanıda ilk başvuru olan yöntemdir. BT, derin yerleşimli apseleri ve komşuluğundaki dokuları daha iyi gösterdiğinden tanıda altın standarttır.²⁻⁸ Olgumuzun dış merkezli batın USG görüntülemesinde subhepatik karaciğer apsesi saptanmış olup hastanemizde yapılan batın BT görüntülemesinde ise karaciğer sağ lob anteriorunda 72x11 mm ebatında apse izlenmekteydi.

Piyojenik karaciğer apselerinde en etkin tedavi, uygun antibiyotik kullanımı ve apse drenajı olarak kabul edilmektedir. Tek başına antibiyotik tedavisinin başarı oranı düşüktür.²⁻¹⁰ Cerrahi drenajın yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle görüntüleme yöntemleri eşliğinde perkütan drenaj, yüksek başarı oranları ile (% 70-100) karaciğer apselerinin tedavisinde ilk seçenek halini almıştır.¹¹ Olgumuza da perkütan apse drenajı yapıldı ve yaklaşık 500 cc pürülan vasıfta mayi aspire edildi. Apsenin kültüründe Candida globosa üremesi görülmesi üzerine kültür antibiyogram sonucuna göre kaspofungin başlandı. Dört haftalık parenteral tedavi sonrası genel durumu ve laboratuvar tetkikleri düzelen olgu taburcu edildi.

Piyojenik karaciğer apseleri nadiren görülmekle beraber

mortal seyredabilmektedir. Bakteriyele etkenler daha sık enfeksiyon ajanı olarak karşımıza çıkmakla beraber son yıllarda fungal etkenlere bağıli gelişen enfeksiyonlarda artış görülmektedir. Özellikle immünsüprese, hematolojik maligniteli veya DM tanılı olgularda sistemik hastalığın karaciğer tutulumu olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Her ne kadar fungal etkenlerden Candida albicans en sık izole edilse de Candida globosa ve benzeri non-albicans kandidaların da enfeksiyöz ajanı olarak karşımıza çıkabileceğı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Chan KS, Chen CM, Cheng KC, Hou CC, Lin HY, Yu WL. Pyogenic liver abscess: a retrospective analysis of 107 patients during a 3 year period. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 366-8.
2. Cigarrán S, Neches C, Lamas JM, Garcia-Trio G, Alonso M, Saavedra J. A case report of a pyogenic liver abscess caused by *Fusobacterium nucleatum* in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 91-5.
3. K. Yaşar, F. Pehlivanoglu, S. Sandıkcı, G. Şengöz, A. Duru. Gsbl üreten *Klebsiella pneumoniae*'nin Neden olduğu komplike dev karaciğer Apsesi olgusu. *Bakırköy tıp dergisi* 2012; 8(3): 136-139.
4. Sifri CD, Madoff LC. Infections of the liver and biliary system. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 1035-44.
5. Eckburg PB, Montoya JG. Hepatobiliary infections. In: Wilson WR, Sande MA, editors. *Diagnosis and treatment in infectious diseases: Lange current series*. New York; McGraw-Hill: 2001.p.269-86.
6. V. Krcmery, A. J. Barnes. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *Journal of Hospital Infection* 2002; 50: 243-260.
7. Çağır Ü. Yoğun bakım Hastalarında *Candida albicans* ve non-albicans kandida türlerine bağlı gelişen kandidemilerde risk faktörlerinin belirlenmesi. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi, 2009.
8. Garg J, et al. Emerging Role of Non Albican *Candida* in Systemic Candidiasis. *Int.J.Curr. Microbiol. App.Sci* 2016; 5(12): 273-276.
9. Barnes PF, De Cock KM, Reynolds TN, Ralls PW. A comparison of amebic and pyogenic abscess of the liver. *Medicine* 1987; 66: 472-83.
10. Chung YF, Tan YM, Lui HF, Tay KH, Lo RH, Kurup A et al. Management of Pyogenic liver abscesses percutaneous or open drainage? *Singapore Med J* 2007; 48(12): 1158-65.
11. Mohsen AH, Green ST, Read RC, McKendrick MW. Liver abscess in adults: ten years experience in a UK centre. *QJM* 2002; 95: 797-802.

Xanthogranulomatous Cholecystitis: A Case Report

Ksantogranülatöz Kolesistit: Bir Vaka Sunumu

Selma Erdogan Duzcu¹, Roni Kazazi²

¹ Bolu Abant Izzet Baysal University Izzet Baysal Education and Research Hospital, Department of Pathology, Bolu, Turkey

² Bolu Abant Izzet Baysal University Medical Faculty, Bolu, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Roni Kazazi

Bolu Abant Izzet Baysal University Medical Faculty

T: 90 534 766 25 75 E-mail: ronikazazi97@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 28.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 28.07.2019

Orcid:

Selma Erdoğan Düzücü <https://orcid.org/0000-0001-6768-1275>

Roni Kazazi <https://orcid.org/0000-0003-3436-2539>

Abstract

Xanthogranulomatous cholecystitis (XGC) is a rare variant of chronic cholecystitis that occurs as the result of destruction of the mucosa of the gallbladder and infiltration of macrophages inside the gallbladder wall. It was first described in 1970 as "fibroxanthogranulomatous cholecystitis" by Christensen and Ishak. The major radiologic finding of XGC is thickening of the gallbladder wall (>4mm). Importance of this disease lies in the fact that as it shows neither clinical nor radiologic unique feature to be differentiated from gallbladder carcinoma, it may lead to unnecessary enlarged resections due surgeries. The final diagnosis is usually made during microscopic examination in pathology. This case report describes clinical, radiologic and pathologic findings of a patient diagnosed with XGC. (*Sakarya Med J* 2019, 9(3):554-557)

Keywords xanthogranulomatous cholecystitis; cholelithiasis; gallbladder

Öz

Ksantogranülatöz kolesistit (KGK) ender görülen ve iyi huylu kronik bir safra kesesi enfeksiyonu olup, genelde mukozaya zedelenmesi sonrasında makrofajların safra kesesi duvarına infiltrasyon göstermesi sonucu meydana gelir. İlk olarak 1970 yılında "fibroksantogranülatöz kolesistit" olarak Christensen ve Ishak tarafından tanımlanmıştır. Radyolojik olarak safra kesesinde duvar kalınlaşması (>4 mm) görülmesi nedeniyle, safra kesesi tümörlerini yapı ve morfolojik görüntüsü ile taklit etmesi açısından tanı önem taşımaktadır. KGK'e spesifik bir radyolojik veya klinik bulgu bulunmadığı için cerrahi işlemler esnasında gereksiz ve genişletilmiş organ rezeksiyonları yapılmaktadır. Kesin tanı patolojide mikroskopik inceleme sonucu ortaya konur. Bu olgu sunumunda KGK tanısı almış bir vakanın klinik, radyolojik ve patolojik bulguları sunulmuştur. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(3):554-557)

Anahtar kelimeler

ksantogranulomatöz kolesistit; kolelitiazis; safra kesesi

INTRODUCTION

Xanthogranulomatous cholecystitis (XGC) also known as cholecystic granuloma, is an uncommon variation form of chronic cholecystitis.¹ It is characterized by infiltration of foamy cells inside the gallbladder wall, often as a result of the rupture of Rokitansky–Aschoff sinuses that leads to destructive fibrosis and thickening of gallbladder wall. As this benign lesion age, it becomes densely fibrotic so that it may be confused with cancers of the gallbladder.² Sometimes XGC also shows a tendency to adhere to adjacent organs or even form fistulas.³ It causes difficulties during cholecystectomy and most of the patients are misdiagnosed preoperatively as having gallbladder carcinoma. Some extreme surgeries, such as segmental resection of liver and pancreaticoduodenectomy, may be avoided if a correct preoperative diagnosis of XGC may be done. The final diagnosis is usually made by pathological examination after cholecystectomy.⁴

This case report describes clinical and pathological findings in one patient diagnosed with XGC.

CASE REPORT

A 32-year-old woman with one-month history of abdominal pain, associated with abdominal swelling and vomiting, has been admitted to our surgery polyclinic. Laboratory examinations show an increase in the levels of CRP and GGT. Abdominal ultrasound revealed features of chronic cholecystitis characterized by thickness of the gallbladder wall (7mm) and 4 gallstones found inside the gallbladder (largest one with 2.2 cm in dimension). Laparoscopic cholecystectomy has been performed and due to operation, gallbladder was found to be stiff and edematous. As the gallbladder wall was found to be thick, it was sent to pathology department for further macroscopic and microscopic examinations. Due to macroscopic examination, gallbladder was found to be 8x6 cm in dimensions; after opening of gallbladder, wall thickness was 1.6 cm and inside of gallbladder 4 gallstone were found the largest one with 2.2 cm in dimension. Microscopic examination

of gallbladder wall revealed multiple mucosal ulcers and infiltration of polymorphonuclear type inflammatory cells inside the gallbladder wall. Pigment laden macrophages infiltrations and fibroblastic proliferation were also seen (Figures 1 and 2). To support the XGC diagnose, CD68 and pancytokeratine immunohistochemical analyses were done. CD68 stain was expressed positive in macrophages, while pancytokeratine stain was not (Figure 3). As the result of the pathological examinations, XGC diagnose has been confirmed.

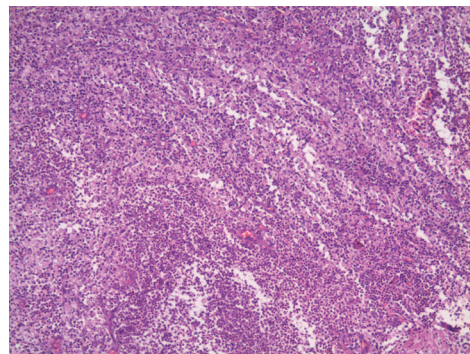


Figure 1: Pathologic view of the gallbladder wall and polymorphonuclear leukocyte infiltration inside the gallbladder wall (H&E-X100).

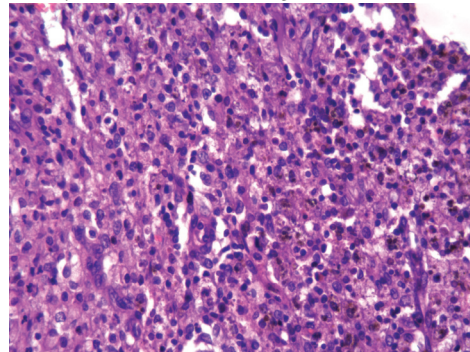


Figure 2: Pigment laden macrophages inside the gallbladder wall (H&E-X400).

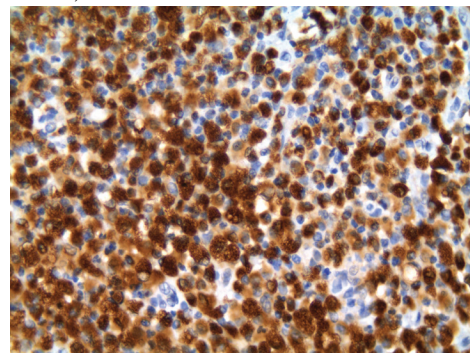


Figure 3: CD68 stained foamy histiocytes (CD68-X400).

DISCUSSION

XGC was first described by Christensen and Ishak in 1970 as “fibroxanthogranulomatous inflammation”.⁵ Its incidence remains low of all inflammatory diseases of gallbladder and may vary from 0.7% to 13.2%.⁶ This benign disease is highly misdiagnosed as malign lesion because there is no specific symptom or any radiologic finding to differentiate this lesion from carcinomas of gallbladder. Though, CT findings as mucosal line or cholelithiasis, are more specific for XGC. While cholangiocarcinoma progress mostly asymptotically, patients with XGC mostly have a positive Murphy’s sign in acute phase. CEA and CA19-9 tumor markers may be found high in both malignancies and XGC.⁴ Cholelithiasis and XGC correlation has been reported to be 70 % in literature.⁷ In this case report, the major intraoperative findings include gallbladder wall thickening and cholelithiasis.

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA), p53, and beta-catenin were studied for XGC, gallbladder cancer, chronic cholecystitis and cholelithiasis. P53 mutation and PCNA were present in 52% and 60% of gallbladder carcinoma and only 3% and 11% of XGC respectively. In chronic cholecystitis and cholelithiasis no mutations were detected. The inflammatory component of XGC does not show any evidence of premalignant condition.¹

One of the major findings of XGC is diffuse or focal gallbladder wall thickening. Difficulties during laparoscopic cholecystectomy were reported in most of the surgical cases as occurred in our case’s surgery.⁷ Though, laparoscopic cholecystectomy can be successfully performed in majority of the cases with diffuse thick-walled gallbladder.⁸

In conclusion, XGC is a rare, uncommon destructive form of chronic cholecystitis and in most of the cases has to be differentiated from gallbladder carcinoma as it shows similar preoperative radiologic properties, but no association has been found. In this case the significant finding was

cholelithiasis and XGC diagnose was confirmed due microscopic examination of the thickened gallbladder wall.

References

1. Arcerito M, Moon J, Nguyen KT. Xanthogranulomatous cholecystitis: The great gallbladder carcinoma masquerader. *Int J Case Rep Images* 2017;8(3):222-226.
2. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. In: Lamps LW. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, 11th ed. Philadelphia; 2018. p.844-885.
3. Yang T, Zhang BH, Zhang J, Zhang YJ, Jiang XQ, Wu MC. Surgical treatment of xanthogranulomatous cholecystitis: experience in 33 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6(5):504-508.
4. Uchiyama K, Ozawa S, Ueno M, Hayami SH, Hirono S, Ina SH, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis: the use of preoperative CT findings to differentiate it from gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:333-338.
5. Roberts KM, Parsons MA. Xanthogranulomatous Cholecystitis: clinico-pathological study of 13 cases. *J Clin Pathol* 1987;40:412-417.
6. Alhomoud H, Abdelmohsen M. Xanthogranulomatous Cholecystitis. *World J Lap Surg* 2017;10(2):77-79.
7. GV Gilberto. Xanthogranulomatous Cholecystitis: 15 Years' Experience. *World J Surg* 2004;28:254-457.
8. Srikanth G, Kumar A, Khare R, Siddappa L, Gupta A, Sikora SS, et al. Should Laparoscopic Cholecystectomy be performed in patients with thick-walled gallbladder? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:40-44.

Heterofil Antikor İnterferansının CA 19-9 Ölçümüne Etkisi: Bir Olgu Sunumu

Effect of Heterophyll Antibody Interference on CA 19-9 Measurement: A Case Report

Erdem Çokluk¹, Fatma Betül Tuncer¹, M. Ramazan Şekeroğlu¹, Ceyhun Gözükara²,
Süret Ağaç¹, Sezen Irmak Gözükara¹,

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi EAH – Sakarya

² Sakarya Halk Sağlığı Laboratuvarı – Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Erdem Çokluk

Korucuk Mah. Konuralp Bulvarı No:81 54290 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi EAH Adapazarı/ Sakarya
T: +90 506 497 1615 E-mail: erdemcokluk205@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.07.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 06.09.2019

Orcid:

Erdem Çokluk <https://orcid.org/0000-0002-6205-5109>

Fatma Betül Tuncer <https://orcid.org/0000-0002-4034-4188>

M. Ramazan Şekeroğlu <https://orcid.org/0000-0001-8383-6740>

Ceyhun Gözükara <https://orcid.org/0000-0002-5343-8044>

Süret Ağaç <https://orcid.org/0000-0002-6391-9490>

Sezen Irmak Gözükara <https://orcid.org/0000-0002-4825-4611>

Öz

Serum karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) tümör ilişkili glikosfingolipid yapıda bir antijendir. CA 19-9 ölçümüne yönelik uluslararası standart bir yöntem yoktur. İmmunoassay ölçümlerde, plazma proteinler, heterofil antikorlar, hemoliz, ilaç metabolitleri gibi etkenler interferansa neden olabilirler. Bu yüzden farklı ölçümlerde farklı tetkik sonuçları elde edilmesi olasıdır. Ancak tedavi sonrası kür elde edilmiş serum CA 19-9 düzeylerinin tedavi öncesine göre azalması hastanın takibi için anlamlıdır. Bu olgu sunumunda, serviks uterusun malign neoplazmi tanısı ile tedavi olan ve tedavi sonrası laboratuvarımızda serum CA 19-9 seviyesi kliniği ile uyumsuz olarak yüksek ölçülen bir hasta irdelenmiştir. Hastada olası heterofil antikor interferansı düşünülmüş ve bunu saptamak için, hastadan tekrar numune alınarak heterofil antikor blokan tüp (HBT) ile serum CA 19-9 ölçümü tekrarlanmıştır. Tekrarlanan bu ölçümde CA 19-9 seviyesi bu kez hastanın kliniği ile uyumlu olarak düşük seviyede tespit edilmiştir. Bu bulgu, immunoassay ölçümlerde klinikle uyumsuz sonuç elde edildiğinde; heterofil antikorlardan kaynaklanabilecek interferansın akılda tutulması gerektiğini göstermiştir. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(3):558-564)

Anahtar Kelimeler CA 19-9; Heterofil antikor; İnterferans; Tümör belirteçleri

Abstract

Serum carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is a tumor-associated glycosphingolipid antigen. There is no international standard method for CA 19-9 measurement. In immunoassay measurements, factors such as plasma proteins, heterophile antibodies, hemolysis, drug metabolites may cause interference. Therefore, it is possible to obtain different test results at different measurements. However, if cure was achieved after treatment, decrease in serum levels of CA 19-9 compared to pretreatment was significant for the patient's follow-up. In this case report, a patient who was treated with malignant neoplasm of cervical uterus and whose serum CA 19-9 level was inconsistent with our clinic was evaluated. Possible heterophile antibody interference was considered in the patient and serum CA 19-9 measurement was repeated with heterophile antibody blocking tube (HBT). In this repeated measurement, the level of CA 19-9 was found to be low at this time consistent with the patient's clinic. This finding was found to be incompatible with the clinical results of immunoassay measurements; showed that interference from heterophile antibodies should be kept in mind. (*Sakarya Med J* 2019, 9(3):558-564)

Keywords CA 19-9, Heterophile antibody; Interference; Tumor markers

GİRİŞ

Tümör belirteçleri direkt olarak tümörden salgılanan ya da normal dokularda tümörün etkisiyle üretilen anti-jenler, hormonlar, enzimler, metabolitler gibi moleküller kapsamaktadır. İdeal bir tümör belirtecinin en önemli özelliği vücut sıvılarında tespit edilebilmesi ve tümöre spesifik olmasıdır. Ayrıca sağlıklı bireylerin doku ya da vücut sıvılarında saptanmamalıdır. Bilinen tümör belirteçlerinin çoğu bu şartları tamamen sağlayamamaktadır. Bunun nedeni sağlıklı dokularda ve benign durumlarda da seviyelerinin artmasıdır. Bu nedenle kullanımları genellikle tarama, prognoz, rekürrens ve tedaviye yanıt takibinde olmaktadır.¹ Ayrıca preoperatif dönemde bu belirteçler diğer bulgularla (klinik, laboratuvar, radyolojik, vb.) birlikte değerlendirilerek, tümörün benign veya malign olması açısından fikir yürütülmesini de sağlamaktadır.

Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) glikolipid yapıda, siyalile lakto-N-fukopentoz II gangliosit olarak ifade edilen bir serum tümör belirteçidir. Pankreatik, endometrial ve gastrik hücrelerin yanı sıra tükrük epitelinden ve bilier kanal hücrelerinden de sentezlenmektedir.² CA 19-9 pankreatik, bilier, ovaryan, endometrial, hepatosellüler ve gastrointestinal sistem kanserlerinde vücut sıvılarında seviyesi yükselen bir belirteçtir. Bunlara ek olarak pankreatit ve benign safra kanalı hastalıklarında (kolanjit, kolesistit, koledokolitiazis vb.) da yüksek seviyeler tespit edilebilmektedir.³ CA 19-9 seviyesi CA 125'in aksine gebelikten etkilenmemektedir.⁴ Lewis (a) insan kan grubu haptenin antijeni ile aynı özellikleri göstermektedir. Bu nedenle Lewis antijeni bulunmayan hastalarda yüksek tümör yükünde bile CA 19-9 sentezlenmediği belirtilmiştir.⁵

CA 19-9 düzeyleri immünassay veya immün floresans yöntemlerle ölçülebilmektedir. Ölçüm sonuçları hemoliz, iktet ve lipemiden etkilenmektedir. Yine carryover etkisi, kanca etkisi (hook etkisi) ve heterofil antikorlar da beklenenin dışında olumsuz ölçüm sonuçlarına neden olabilmektedir.¹

Heterofil antikorlar, ölçüm yöntemine göre değişmekle birlikte reaksiyon sonunda antikorla ya da antijen antikor kompleksi ile zayıf veya kuvvetli şekilde etkileşime girerek yalancı pozitif veya negatif sonuçlara neden olan heterojen yapıda moleküllerdir. Heterofil antikor olarak anti hayvan antikorları, otoimmün hastalıklarda görülen otoantikorlar, romatoid faktör, makroenzimler sayılabilir. Ayrıca hastalara tanı ve tedavi için kullanılan antikor yapısındaki maddeler de bu interferansa neden olabilmektedir. Heterofil antikorlar tam kan ve bileşenlerinde bulunur. Ancak idrarda bulunmadığı için idrar numunelerini interfere etmediği bilinmektedir. Normalde idrarda saptanan parametreler için; eş zamanlı kan ve idrar düzeyi ölçülen bir parametrenin uyumsuz sonuçlarında bu etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır.⁶

Bu olgu sunumunda serviks uterusun malign neoplazmi tanısı alan bir hastanın, tedavi sonrası takip amaçlı laboratuvarımızda ölçülen CA 19-9 düzeyinin kliniği ile olan uyumsuzluğunun ve farklı bir laboratuvarında ölçülen aynı hasta sonucunun bizim ölçümümüzden farklılığının nedeni araştırıldı.

OLGU SUNUMU

2014 yılında serviks uterusun malign neoplazmi tanısı olarak tedavisi yapılan ve bu tarihten sonra bir dış merkez ile hastanemizde eş zamanlı olarak takibi yapılan 57 yaşında kadın hasta, 2019 Mart ayında CA 19-9 analiz sonucunun uyumsuzluğu şikayeti ile hastanemize (Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi) başvuruda bulunmuştur. Dilekçesinde Sakarya ili dışındaki bir hastane ile bizim hastanemizde analizi yapılan CA 19-9 sonuçları arasında uyumsuzluk olduğunu belirtmiş ve bunun nedeninin araştırılmasını talep etmiştir. Hastanemiz hasta hakları birimi de dilekçeyi ve eklerini (tetkik raporlarını) laboratuvarımıza yönlendirmiştir.

Dilekçe ve ekindeki sonuç raporlarında yaptığımız incelemede, hastanın takiplerini hastanemizde ve başka bir dış merkezde (hastanede) eş zamanlı olarak sürdürdüğü, dış

merkezde ölçülen CA 19-9 düzeylerinin normal referans aralığında ölçüldüğü (Tablo 1), ayrıca hastanın radyolojik ve klinik incelemelerinde rekürrens veya metastaz lehine herhangi bir bulgu saptanmadığı, ancak yaklaşık aynı tarihlerde laboratuvarımızda ölçülen CA 19-9 düzeylerinin ise referans aralığın oldukça üzerinde olduğu gözlenmiştir (Tablo 2). Yine Sakarya ilinde bizim laboratuvarımızdaki aynı ölçüm sistemini kullanan bir başka devlet hastanesinde yapılan CA 19-9 ölçümlerinin de bizim laboratuvarımızla uyumlu bir şekilde yüksek tespit edildiği görülmüştür. Ayrıca hastanın CA 19-9 düzeyleri ile eş zamanlı bakılan diğer tümör belirteçleri olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen 125 (CA 125) düzeylerinin hastanın kliniği ile uyumlu ve referans aralık değerleri içerisinde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Dış Merkeзде Ölçümü Yapılan CA 19-9 Seviyeleri ve Referans Aralıkları

Tarih	CA 19-9-Hasta Sonucu	CA 19-9-Referans Aralık
22.03.2016	1,46 U/ml	0-34 U/ml
12.03.2018	10,37 U/ml	0-34 U/ml

Tablo 2. Laboratuvarımızda Ölçümü Yapılan CA 19-9 Seviyeleri ve Referans Aralıkları

Tarih	CA 19-9-Hasta Sonucu	CA 19-9-Referans Aralık
17.02.2016	271,1 U/ml	0-37 U/ml
08.03.2017	262,1 U/ml	0-37 U/ml
22.02.2018	276,4 U/ml	0-37 U/ml
18.02.2019	225,0 U/ml	0-37 U/ml

Tablo 3. Hastada Eş Zamanlı Laboratuvarımızda Tespit Edilen CEA ve CA 125 Düzeyleri

Tarih	CEA Hasta Sonucu	CEA Referans Aralık	CA 125 Hasta Sonucu	CA 125 Referans Aralık
17.02.2016	1,48 ng/ml	0-5 ng/ml	12,7 U/ml	0-35 U/ml
08.03.2017	1,13 ng/ml	0-5 ng/ml	9,3 U/ml	0-35 U/ml
22.02.2018	1,35 ng/ml	0-5 ng/ml	9,5 U/ml	0-35 U/ml
18.02.2019	1,54 ng/ml	0-5 ng/ml	7,7 U/ml	0-35 U/ml

Bu durumda öncelikli olarak hastanın Sakarya ili dışındaki ve Sakaryadaki (bizim ve diğer devlet hastanesinin) ölçüm sistemlerinin farklılığından yola çıkarak bu ölçüm uyumsuzluklarının sebebini derinlemesine irdelemeye başladık. Öncelikle numunelerin analiz edildiği tarihlerde laboratuvarımızın dış ve iç kalite kontrol sonuçlarını inceledik ve bu sonuçların beklenen ve laboratuvarımızca belirlenen kabul edilebilir seviyelerde olduğunu gözlemledik (Tablo 4).

Tablo 4. Laboratuvarımıza ait CA 19-9 dış kalite ve iç kalite kontrol sonuçları

Tarih	İç Kalite Kontrol Sonucu	Beklenen İç Kalite Kontrol Sonucu	Dış Kalite Kontrol Sonucu	Dış Kalite Kontrol Ortalama Değerleri	Dış Kalite Kontrol SDI Değerleri
17.02.2016	42,74 U/ml (1.Seviye)	35-51 U/ml (1.Seviye)	28,25 U/ml	25,9 U/ml	-0,83
	32,66 U/ml (2.Seviye)	24-44,5 U/ml (2.Seviye)			
08.03.2017	42,0 U/ml (1.Seviye)	27,6-51 U/ml (1.Seviye)	378,66 U/ml	458 U/ml	-1,48
	183,6 U/ml (2.Seviye)	125-232 U/ml (2.Seviye)			
22.02.2018	40,13 U/ml (1.Seviye)	27,6-51 U/ml (1.Seviye)	88,16 U/ml	85,2 U/ml	-0,05
	180,5 U/ml (2.Seviye)	125-232 U/ml (2.Seviye)			
18.02.2019	31,71 U/ml (1.Seviye)	25-46,5 U/ml (1.Seviye)	25,86 U/ml	28,8 U/ml	-0,97
	161,8 U/ml (2.Seviye)	135-202 U/ml (2.Seviye)			

Standart Deviasyon İndeksi(SDI):Dış kaite kontrol çalışmalarında hedef değer ile laboratuvar ortalaması arasındaki fark. SDI= (Laboratuvarların Ortalaması - Hedef Değer)/Grup SD ile hesaplanır.

Laboratuvarımızda CA 19-9 düzeyi Abbott ARCHITECT cihazında (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany) CA 19-9 XR kemilüminesan mikropartikül immunolojik yöntem (CMIA) ile çalışılmaktadır. Yaptığımız araştırmada hastanın CA 19-9 düzeyinin Dış merkezde Roche Diagnostics (Roche Diagnostic System, Basel, Switzerland) cihazında enzim immünoassay yöntemi ile ölçüldüğü anlaşılmıştır. Dolayısıyla hastanın Sakarya ve Sakarya ili dışındaki CA 19-9 düzeyleri farklı sistemlerle ve farklı ölçüm yöntemleriyle ölçülmüştür.

CA 19-9 ölçüm sonuçları hemoliz, ikter ve lipemiden etkilenmektedir. Ayrıca carryover etkisi, kanca etkisi ve heterofil antikorlardan dolayı beklenenin dışında ölçüm sonuçlarının da ortaya çıkabildiği bildirilmiştir¹. Buna ek olarak kullandığımız Abbott ARCHITECT sisteminde CA 19-9 XR CMIA yönteminin heterofil antikordan interferen olduğu sistemin kit insertinde de belirtilmektedir.

Heterofil antikorlar, hayvan ve hayvan serum ürünlerine maruz kalma nedeniyle oluşabileceği gibi, tedavi veya tanı amaçlı fare monoklonal antikor preparatları alan hastalarda da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenlerle yukarıda da belirttiğimiz gibi söz konusu hastanın klinik bulguları ve radyolojik sonuçları ile uyumlu olmayan bizim ve bizimle aynı yöntemi kullanan Sakarya İlindeki başka bir hastanenin CA 19-9 düzeyinin yüksek bulunması, aynı hastanın dış merkezdeki ölçümlerinde ise kliniği ile uyumlu düşük düzeyli sonuç alınması bizi heterofil antikor interferansını araştırmaya yönlendirdi.

Heterofil antikor interferansı düşünülen durumlarda; ya seri dilüsyon ile doğrusal sonuç alınıp alınmadığına bakılabilmekte, aynı hasta numunesi farklı bir yöntemle analiz edilip sonuçlar karşılaştırılabilmekte ya da heterofil antikor blokan tüpler kullanılabilir. Biz söz konusu hastadan heterofil antikor blokan tüp (HBT) kullanarak tekrar numune aldık ve HBT kullanım prosedürüne uygun olarak çalışmayı yeniden gerçekleştirdik. HBT kullanım prosedürü şu şekilde yapıldı: Tüp kullanılmadan

önce sert bir yüzeye vurularak içindeki tüm reaktifin dibe inmesi sağlandı. İçine 500 µL hasta örneği konularak ağız kapatıldı ve 5 kez alt-üst edildi. 1 saat 18-28 °C de inkübe edildi. Daha sonra diğer numunelerle aynı prosedür uygulanarak otoanalizörde CA 19-9 seviyesi ölçüldü. Bu yöntem Heterofil antikorun heterojen yapısı nedeniyle %100 başarıyı garanti etmemekle birlikte, Mart 2019 tarihinde yaptığımız bu ölçümde hastanın CA 19-9 düzeyi 3.47 U/ml olarak tespit edildi (Tablo 5). Bu sonuç aynı hastanın dış merkezde yapılan ölçümleri ile uyumlu idi (Tablo 1).

Tablo 5. HBT ile Muamele Öncesi ve Sonrası Laboratuvarımızda Ölçülen CA 19-9 Seviyesi ve Referans Aralıkları

Tarih	CA 19-9-Hasta Sonucu	CA 19-9-Referans Aralık
19.03.2019*	202,08 U/ml	0-37 U/ml
19.03.2019**	3,47 U/ml	0-37 U/ml

HBT:Heterofil Blokanlı Tüp *HBT ile muamele edilmeden çalışılan numune sonucu **HBT ile muamele sonucu elde edilen sonuç

TARTIŞMA

CA 19-9 düzeyleri malignite tedavisi sonrası takipte anlamlıdır. Rekürrens ya da metastaz dışı durumlarda seviyesinin tedavi ve cerrahi öncesi duruma göre azalması beklenir. Laboratuvar sonuçlarından şüphe edildiği durumlarda hastayı takip eden ilgili hekimle görüşülmeli ve laboratuvar ile diğer bulguları (fizik muayene/ radyoloji/ şikayet vb) uyuşmuyorsa interfere edici nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde bu konuyla ilgili bazı çalışmalar ve vaka raporları mevcuttur.

Monaghan PJ ve ark. yaptıkları çalışmalarında CA 19-9 düzeyi için aynı hasta numunesini ADVIA Centaur (Siemens Diagnostics, Tarrytown, NY), Roche Modüler Analytcs E170 (Roche Diagnostics, Germany) ve Brahms KR-YPTOR (B.R.A.H.M.S. Aktiensngellschaft Neuendorfstr) ölçüm sistemlerini kullanarak analiz etmişlerdir. Ölçüm için Modüler Analytcs E170 ve Brahms KRYPTOR sistemlerini kullandıklarında CA 19-9 seviyesini referans aralık sınırlarında ölçmelerine rağmen, ADVIA Centaur

(Siemens Diagnostics) cihazındaki ölçümlerin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Numune heterofilik blokaj/blokaj tüplerinde inkübe edilip çalışıldığında da ADVIA Centaur cihazında yine yüksek CA19-9 düzeyi tespit etmişlerdir. Daha sonra jel filtrasyon kromatografisi yapılarak numune düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin (<100 kDa) varlığı saptanmış ve ADVIA Centaur'da beklenenden daha yüksek CA 19-9 ölçümlerinin bu bileşiklere bağlı olabileceği rapor edilmiştir.⁷

Nakano ve ark. rektal kanser olan ve tedavi süresince fare monoklonal antikor içeren ilaç kullanan bir hastanın, tedavi öncesi ve sonrası CA 19-9 düzeylerini AIA 1800 Analyser (TOSOH, Tokyo, Japan) cihazı ile immunoenzimatik olarak analiz etmişlerdir. Tedavi öncesi İlk numune CA 19-9 düzeyi 16 kU/L (U/ml) iken tedavi sonrası (fare antikorlarına karşı geliştirilen panitumumab tedavisi) >400 kU/L olarak tespit edilmiştir. Bunun üzerine AIA 1800 analizöründe İnsan anti-fare antikor (HAMA) titresi hesaplanmış ve numuneye seri dilüsyon uygulanmıştır. Ek olarak immünopresipitasyon yapılarak CA 19-9 düzeyi ölçülmüş ve azalan düzeyler tespit edilmiştir. Sonuç olarak fare monoklonal antikor tedavisi alan hastalarda tümör belirteçlerinin izlenmesinde HAMA olasılığının göz önüne alınması gerektiğini belirtmişlerdir.⁸

Baygın ve ark. romatoid artritli bir hastada; hastalık aktivasyonunun artma ve azalması süresince CEA, CA 19-9, CA 125 seviyelerini takip etmişlerdir. Her üç parametrenin de hastalık aktifken daha yüksek olduğunu ve immun baskılayıcı tedavi sonrası hem sedimantasyon düzeyinde hem de bu üç parametrenin seviyelerinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmalarında her ne kadar RF ve tümör markerleri arasında bir ilişki araştırmamış ve bu konuda herhangi bir yorum yapmamış olsalar da, RF artışının romatoid artritli hastalarda tümör belirteçlerinin ölçümlerini interfere etmiş olabileceği düşünülebilir. Nitekim Berth ve ark. RF düzeyi yüksek olan hastalarda farklı yöntemlerle CA 19-9 düzeyi ölçmüşler ve başta ADVIA Centaur cihaz sonuçları olmak üzere RF

interferansının beklenen seviyenin üzerinde sonuç verilebileceğini belirtmişlerdir. Dolayısıyla ölçülen sonuçlarla ilgili herhangi bir klinik şüphe varsa, CA 19-9 için olası interferansların düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir.¹⁰

Carol ve ark. ise tümör belirteçlerinde heterofil antikor interferansını araştırmak için farklı cihazlarda, kalsitonin, CA 125, gastrin, CA 15-3, α -fetoprotein (AFP), hCG (insan koryonik gonadotropin), total PSA (prostat spesifik antijen) gibi bir çok parametre üzerinde inceleme yapmışlardır. Her parametre için numuneleri HBT ile muamele etmeden önce ve sonra ölçüm yaparak ortalama, ortanca ve standart sapma (SD) değerlerini hesaplamışlardır. Ayrıca İki ölçüm arasındaki farklar için ortalama ve SD belirlemişlerdir. İki sonuç arasında 3 SD üzerindeki farkı olası heterofil girişim, 5 SD üzerindeki farkı ise kesin heterofil girişim olarak kabul etmişlerdir.¹¹

Sonuç olarak hastanın test sonucu klinik tablosuyla uyumsuz olduğu zaman ya da aynı hastada farklı cihazlardaki ölçüm düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edildiği zaman numuneyi interfere edecek nedenlerin düşünülmesi gerekmektedir. Numune hemoliz, iktet gibi rutin interferans etkenlere sahip değilse ve carryover ya da kanca etkisi ekarte edildiyse, o zaman heterofil antikor interferansının düşünülmesi gerekmektedir. Ancak bu interferans her zaman pozitif olmak durumunda değildir. Hastadan normal sonuç aldığımızda ya da sınırda sonuçlar elde ettiğimizde de bunun negatif bir interferans olabileceği dikkate alınmalıdır. Biz bu çalışmada yaptığımız literatür araştırmaları ve klinik danışmanlığı ile hasta sonucundaki anormal yüksekliğin heterofil antikor girişimi (interferansı) olduğunu gösterdik. Hastayla iletişime geçerek gereken bilgilendirmeyi yaptık ve bundan sonraki ölçümler için laboratuvarımıza başvurması durumunda, ilgililere hatırlatma yapmasını ve numunesinin HBT'li tüplere alınmasını sağlaması gerektiğini bildirdik. Ayrıca laboratuvarımıza bu şekilde başvuracak olan diğer hastalar için de standart bir prosedür hazırladık. Böylece bundan sonra laboratuvarımıza başvuruda bulunacak olası vakaları da tespit ederek HBT ile muamele öncesi ve sonrası değerleri tespit edip literatü-

re katkı sağlamayı planlamaktayız.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın kısıtlılıklarını şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Monoklonal antikorlar, ilaç dışında hastaya yapılan aşlamalar ve bazı kan transfüzyonlarına bağlı da oluşabilmektedir. Hastaya transfüzyonun sağlandığı kan numuneleri standardize edilemediği için monoklonal antikor oluşma nedeni de tam olarak bilinmemektedir.
2. Teknik yetersizlikten dolayı bu çalışmadaki hasta numunesi yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ya da jel filtrasyon kromatografisine tabi tutulamamış ve interfere ettiği düşünülen heterofil antikor türü ve titresi tespit edilememiştir.
3. Son olarak şu ana kadar laboratuvarımızda karşılaştığımız numune sayısı yeterli olmadığı için hangi seviyede heterofil antikor interferansının oluştuğuna dair istatistiksel bir veri oluşturulamamıştır.

Kaynaklar

1. Bishop M, Fody EP, Schoeff LE Klinik Biyokimya Akbıyık F,editör. İnterferans, Dolaşımdaki tümör belirteçleri. 7.Baskı. Akademisyen Tıp Kitabevi;2016. s: 64, 655-667.
2. Burtis CA, Ashwood ER Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Aslan D, Editor. Tümör Belirteçleri. 5.Baskı. Palme Yayıncılık Ankara;2005. s:390-413
3. Turkay MG, Ceylan C. Kolesistektomi Sonrası Uzamış Ca 19-9 Yüksekliği: Olgu Sunumu. AMÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2009;10(3):43 – 45.
4. Dede M, Gungor S, Yenen MC, Alanbay I, Duru NK, Haşimi A. Ca19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. Int J Gynecol Cancer 2006;16:189-193.
5. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. The American Journal of Gastroenterology 1999;94(7):1941–1946.
6. Albersen A, Kemper-Proper E, Thelen MH, Kianmanesh Rad NA, Hoedemaeker RF, Boesten LS. A case of consistent discrepancies between urine and blood human chorionic gonadotropin measurements. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2011;49(6):1029–1032.
7. Monaghan PJ, Leonard MB, Neithercut WD, Raraty MG, Sodi R. False positive carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) results due to a low-molecular weight interference in an apparently healthy male. Clinica Chimica Acta 2009;406(1–2):41–44.
8. Nakano K, Yasuda K, Shibuya H, Moriyama T, Kahata K, Shimizu C. Transient human anti-mouse antibody generated with immune enhancement in a carbohydrate antigen 19-9 immunoassay after surgical resection of recurrent cancer. Annals of Clinical Biochemistry 2016;53(4):511–515.
9. Baygın H, Sargin G, Şentürk T, Barutca S. Romatoid artrtili bir hastada serum tümör belirteçlerinde artış Increased serum tumor markers in a patient with rheumatoid arthritis Olgu Sunumu. Pamukkale Medical Journal 2017;10(1):81-85
10. Berth M, Bosmans E, Everaert J, Dierick J, Schiettecatte J, Anckaert E et al. Rheumatoid factor interference in the determination of carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9). Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) 2006;44(9):1137–1139.
11. Preissner CM, Dodge LA, O’Kane DJ, Singh RJ, Grebe SKG. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. Clinical Chemistry 2005;51(1):208–210.