

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Aralık 2019, Cilt:10 Sayı:4





TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Editors in Chief / Baş Editörler

Mustafa ALTINBAS, Prof Dr

Serdar GUNAYDIN, Prof Dr

Associate Editor / Yardımcı Editör

Orhan Eren GUNERTEM, Dr

Editorial Board/ Yayın Kurulu

Berkant OZPOLAT, Prof Dr

Mehmet ILERI, Prof Dr

Fevzi TORAMAN, Prof Dr

Hatice Gul HATIPOGLU, Prof Dr

Bulent OZKURT, Prof Dr

Elvan ISERI, Prof Dr

Zubeyde NUR, Prof Dr

Isil OZKOCAK, Prof Dr

Kanat OZISIK, Prof Dr

Erkan DIKMEN, Prof Dr

Pinar OZISIK, Prof Dr

Mehmet Ali ONUR, Prof Dr

Zeliha Gunnur DIKMEN, Prof Dr

Hakan TUZ, Prof Dr

Tolga Resat AYDOS, Associate Prof

Tayfun IDE, DVM

Berrin GUNAYDIN, Prof Dr

Gokturk FINDIK, Prof Dr

Koray AYDOGDU, Dr

Salih CESUR, Associate Prof

Mehmet GUMUS, Prof Dr

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

dntortadoguyayincilik.com

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Aralık 2019, Cilt: 10, Sayı: 4 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/tjcl/>

2010 yılında DNT Ortadoğu yayıncılık bünyesinde yayın hayatına başlayan Turkish Journal of Clinics and Laboratory dergisi bir yılı daha geride bırakıyor.

Geçen yıl sonunda teslim aldığımız editörlük görevinin bayrak yarışında ilk dönemimizi tamamlamış oluyoruz.

Uluslararası yapısıyla sağlık bilimlerinin her alanında yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamak hedefiyle, retrospektif/prospektif klinik çalışmalar ve laboratuvar çalışmaları, ilginç olgu sunumları, derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görünümler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazıları ile verimli olduğuna inandığımız 2018 yılını bitirip artık önümüzdeki yıla başlıyoruz.

Editörlük görevine başladıktan sonra yayın/editörler kurulu ve hakem listesini güncelledik. Ekibimizi biraz daha farklı branşlardan/kurumlardan gelen bilim insanlarıyla zenginleştirmeye çalıştık. Sonraki hedeflerimiz için uluslararası editörler kurulu ve hakem eklemeleri gerçekleştirdik. Türk Tıp Dizini sisteminin yeni gerekliliklerine paralel olarak makale değerlendirme süreçlerini standardize ettik. Uluslararası indekslere ait üyeliklerimizi güncelledik. Yeni indekslere üye olduk. Özellikle ISI İndeksi ile bağlantıya geçerek impakt faktör tayini yaparak Pubmed Central/Index Medicus yolundaki bütün engelleri kaldırmış olduk.

Dergimizin ulusal/uluslararası tanınırlığının artması için sosyal medya hesaplarımız oluşturuldu. Pek çok olumlu geri dönüşler aldık. Bu konuya daha fazla önem vermemiz gerektiğini görmüş olduk.

2018 yılı boyunca planlandığı şekliyle dört sayı yayınladık. Toplam 69 araştırma makalemiz Acil Tıp, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Çocuk Cerrahisi, Diş Hekimliği, Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Halk Sağlığı, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Patoloji, Pediatri, Psikiyatri gibi alanlardan geldi. Özellikle bu yıl ilk kez hemşirelik, biyoistatistik, diyetetik ve biyokimya, farmakoloji gibi temel bilimlere ait araştırmalar dergimizde yer buldu. Deneysel araştırmalar ve uluslararası indekslerde görünürlüğümüzün artması yabancı kurumlara ait çalışmaların dergimize gönderilmesine yol açarak hedefimiz olan pubmed/indexmedicus gibi alanlara sıçramamızı kolaylaştırdı.

2018 yılı içerisinde dergimizde bilime katkıları olacak çok sayıda makale yayınlandı. Bunlar içerisinde; Ergur ve arkadaşları nutrisyonel boy kısalığı olan adolesanlarda uzun süreli oral nutrisyonel destek ürünlerinin büyüme faktörleri üzerine olumlu etkilerini bizlere gösterdi [1]. Çaycı ve arkadaşlarının çalışmasında çağımızın en büyük sorunlarından biri olan sigaranın bireylerde orta derecede egzersiz ile birlikte ciddi bir oksidatif stres maruziyeti yarattığını öğrendik [2]. Modern tıbbın yanında tamamlayıcı tıp uygulamalarının önemini Siğ ve arkadaşlarının *Lucilia sericata* larvalarının tüm vücut ekstraktlarının antibakteriyel etkileri olduğunu destekleyen çalışmaları ile hatırlamış olduk [3]. Hastaların hastane tercihlerinde hekimlerden ve hastane fiziki olanaklarından duydukları memnuniyet düzeyinin önemli bir parametre olduğunun istatistiki kanıtı Yörübulut ve arkadaşları tarafından yapıldı [4]. Ağadayı ve arkadaşları ülkemizde sağlık hizmeti alan çok sayıda Suriyeli bireyin aile hekimleri tarafından yakından takip edilebilmelerinin maliyet açısından daha etkili olacağı fikrini ortaya koydular [5]. Günaydın ve arkadaşları sekiz yaşayan çocuğu olan ve siyam ikizine gebe bir annenin genel anestezi altındaki sezaryen operasyonu sırasında yaşadıkları tecrübeyi bizlerle paylaştı [6]. Türkiye'nin en büyük ve yoğun travma merkezlerinden biri olan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden dergimize gelen bir yazıda Günertem ve arkadaşları çoklu travma olgusunda hastane içi multidisipliner yaklaşımın önemini vurguladılar[7].

Yeni yıla elbette ki yeni hedeflerle giriyoruz. Öncelikle dergimizin yapısının uluslararası yayınlara benzer şekilde kurumsallaşması değişmez çabamız olacak. Yayın içeriğimizin kalite standartlarının yükselmesi daha ileri indeks yolumuza ışık tutacak. Ulusal/uluslararası tanınırlığımızın yükselmesi, atif sayımızın artması saygınlığımızın daha da kabul göremesine destek olacak.

2018 yılı boyunca dergimize yayınlarıyla, fikirleriyle, önerileriyle katkı veren siz okuyucularımıza; desteklerini bizden esirgemen DNT Ortadoğu Yayıncılık Yönetim Kurulu'na ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğumuz yazı işlerinde arkadaşlarımıza sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla,
Prof. Dr. Serdar Günaydın
Başeditör

Referanslar

1. Ergur AT, Kilinc FN, Gunes SO, Yorguc MC, Kisa U. The effect of nutritional support treatment on growth factors in nutritional short stature adolescents. result of long-term follow-up. Turk J Clin Lab 2018; 9(2): 126-130.
2. Cayci B, Gunaydin B, Yuksel S, Soylemez S, Altundarak C. Acute effect of moderate exercise on oxidative stress in smoker versus non-smokers. Turk J Clin Lab 2018; 9(1): 55-58.
3. Sig AK, Koru O, Araz E. Investigation of whole body extract metabolites of *Lucilia sericata* larvae and potential antibacterial effects. Turk J Clin Lab 2018; 9(3): 191-198.
4. Yörübulut S, Erdugan F. Hastanenin tekrar tercih edilebilirliğinin lojistik regresyon ile incelenmesi. Turk J Clin Lab 2018; 9(3): 185-190.
5. Agadayı E, Kucuk EO, Alsancak AD, Cakmak SG, Kahveci R. Retrospective analysis of electronic medical records of Syrian immigrants admitted to a training and research hospital in Turkey. Turk J Clin Lab 2018; 4: 307-312
6. Günaydın B, Kılıçarslan G, Toruk S, Bayram M, Emmez G, Tokgöz N, Kurtipek Ö. Dokuzuncu gebelikte siyam ikizi: Genel anestezi altında sezaryenle doğum. Turk J Clin Lab 2018; 4: 351-352.
7. Günertem OE, Budak AB, Tikici D, Birben B, Hekimoğlu B, Acar F, Tümer NB, Kunt AT, Özışık K, Günaydın S. Çoklu travma olgusunda multidisipliner yaklaşımın etkinliği: Olgu sunumu Turk J Clin Lab 2018; 4: 348-350.



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Kevin McCUSKER, Prof Dr, (USA)

Terrence GOURLAY, Prof Dr, (England)

Youry OSTROVSKY, Prof Dr, (Belarus)

Konstadinos PLESTIS, Prof Dr. (Greece)

Nikos KOSTOMITSOPOULOS, MD, (Greece)

Quirino PIACEVOLI, Prof Dr, (Italy)

Mustafa CIKRIKIOGLU, Prof Dr, (Switzerland)

Ingp KUTSCHKA, Prof Dr, (Germany)

Thomas MODINE, Prof Dr, (France)

Thomas HIRNLE, Prof Dr, (Poland)

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Aydın ACAR (Ankara)

Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)

Nermin AKDEMİR (Sakarya)

Ramazan AKDEMİR (Sakarya)

Murat ALBAYRAK (Ankara)

Didem ALİEFENDİOĞLU (Kırıkkale)

Murat ALTAY (Ankara)

Mustafa ALTAY (Ankara)

Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)

Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)

Koray AYDOĞDU (Ankara)

Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)

Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)

Lütfü BEKAR (Çorum)

Rasim BENGİ (Çorum)

Serap BİBEROĞLU (Karabük)

Murat BOZLU (Mersin)

Salih CESUR (Ankara)

İsmail CEYHAN (Ankara)

Mehmet ÇİTİRİK (Ankara)

Selim ÇOLAK (Kırıkkale)

Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)

Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)

Seher DEMİRER (Ankara)

Turgut DENİZ (Kırıkkale)

Adem İlkay DİKEN (Çorum)

Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)

Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)

Mete DOLAPÇI (Çorum)

Koray DURAL (Kırıkkale)

Can ERGİN (Ankara)

Salim ERKAYA (Ankara)

Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)

Göktürk FİNDİK (Ankara)

Metin GÖRGÜ (Bolu)

Ümit GÖRKEM (Çorum)

Ülker GÜL (Antalya)

Osman GÜLER (Ankara)

Serdar GÜLER (Çorum)

Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)

Yunus GÜRBÜZ (Ankara)

Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)

Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)

Eyüp HORASANLI (Ankara)

Mehmet İBİŞ (Ankara)

Mehmet İLERİ (Ankara)

Erdem KARABULUT (Ankara)

Serdar KARACA (Ankara)

Asım KALKAN (Rize)

Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)

Göksal KESKİN (Ankara)

Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)

Mitat KOZ (Ankara)

Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)

Suna OĞUZOĞLU (Ankara)

Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)

Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)

Muhit ÖZCAN (Ankara)

Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)

Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)

Adem ÖZKARA (Çorum)

Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)

Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)

Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)

Mustafa PAÇ (Ankara)

Cem Kaan PARSAK (Adana)

Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)

Remzi SAĞLAM (Ankara)

Meral SAYGUN (Kırıkkale)

Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)

Mehmet ŞAHİN (Isparta)

Dilek ŞENEN (Antalya)

İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)

Neriman ŞENGÜL (Bolu)

Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Özgür TATLI (Trabzon)

Selami Koçak TOPRAK (Ankara)

Mehmet TÜRKER (Sakarya)

Serhat ÜNAL (Ankara)

Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)

Özge VERGİLİ (Kırıkkale)

Aydın YAĞMURLU (Ankara)

Bülent YALÇIN (Ankara)

Soner YAVAŞ (Ankara)

Neziha YILMAZ (Yozgat)

Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)

Sinan ZEHİR (Çorum)

Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

İbrahim DOĞAN (Ankara)

Tuğba SARI (Denizli)

INDEX

İÇİNDEKİLER

ORJİNAL MAKALE/ ORIGINAL ARTICLE

- A cross-sectional study: Is there any effects of cholesterol ratios on acute ischemic stroke severity?.....437**
Kesitsel bir araştırma: Kolesterol oranlarının akut iskemik inme şiddeti üzerine etkisi var mı?
Bilgin OZTURK, Mirac Aysen UNSAL
- Adölesan idiopatik skolyozlu hastalarda Boston tipi korse kullanımının yaşam kalitesine etkisi.....440**
The effect of Boston type corset on quality of life in adolescent idiopathic scoliosis
Aliekber YAPAR, Alpaslan ŞENKÖYLÜ
- Gensini score predicts postoperative atrial fibrillation following on-pump coronary artery bypass graft ing.....447**
Gensini skoru pompa destekli koroner arter baypas greftleme sonrası gelişen atriyal fibrilasyonun öngördürücüsüdür
Emir KARACAGLAR, Arzu AKGUN, Orcun CIFTCI, Haldun MUDERRISOGLU
- Mitral anüler kalsifikasyon ile prognostik nütrisyonel indeks arasındaki korelasyon.....452**
The correlation between mitral annular calcification and prognostic nutritional index
Veysel Ozan TANI, Hilal Erken PAMUKÇU
- Monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio is superior to neutrophil/lymphocyte ratio in the.....459**
prediction of 3-month overall death in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention
Monosit/Yüksek-yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranının, perkütan koroner girişim uygulanan akut st-elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında 3- aylık mortaliteyi öngördürmede nötrofil/lenfosit oranına üstünlüğü
Erdogan SOKMEN, Mustafa CELIK
- Trigliserit/HDL oranının, koroner arter hastalığı varlığını ve plak morfolojisini öngördürmedeki yeri.....467**
The predictive value of triglyceride to HDL ratio in determining coronary artery disease and plaque morphology
Elif Hande Özcan ÇETİN, Mehmet Serkan ÇETİN, Hasan Can KÖNTE, Nezaket Merve YAMAN, Bahar Tekin TAK, Firdevs Ayşenur EKİZLER, Özcan ÖZEKE, Serkan TOPALOGLU, Dursun ARAS
- Akcüğerin Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinomundaki cerrahi sonuçlarımız474**
Surgical outcomes of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the lung
Fazli YANIK, Yekta ALTEMUR KARAMUSTAFAOGLU, Yener YORUK
- An evaluation of mean platelet volume, sedimentation, and crp in brucellosis patients479**
Brucelloz hastalarında ortalama platelet volumu, sedimentasyon ve crp değerlendirilmesi
Emine PARLAK, Handan ALAY, Fatma KESMEZ CAN, Mehmet PARLAK, Zahide KOSAN
- Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastaların başvuru biçimi, şikayet, tanı ve eştanı dağılımları.....484**
Assessment of symptoms, diagnosis and comorbidity of patients referring to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic
Burcu ERSÖZ ALAN
- Evaluation of etiology, clinical and laboratory data of childhood arthritis.....492**
Çocukluk çağı artritlerinin etyolojik, klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi
Ozge DEDEOGLU, Eyup SARI, Saliha SENEL, Can Demir KARACAN

INDEX

İÇİNDEKİLER

Protective effects of hesperidin on ionizing radiation-induced liver damage.....	498
Hesperidinin iyonlaştırıcı radyasyonun neden olduğu karaciğer hasarı üzerine koruyucu etkileri	
Bengü GULHAN AYDIN, Ozcan PISKIN, Yılmaz BAS, Kemal KARAKAYA, Ozlem ELMAS, Murat CAN, Cagatay BUYUKUYSAL	
The effect of oxytocin on atrial and ventricular repolarization parameters of surface 12-leadECG.....	505
Oksitosinin yüzey 12-derivasyon elektrokardiyografi (EKG) 'de atriyal ve ventriküler repolarizasyon parametrelerine etkisi	
Hakan GOCER, Özlem KAYACIK GÜNDAY, Mustafa UNAL	
Total diz artroplastisinde insizyon kapatılırken diz pozisyonunun, postoperatif ağrı ve fonksiyona etkisi.....	510
The effect of wound closure position in total knee arthroplasty on postoperative pain and function	
Çağdaş PAMUK	
DERLEME/ REVIEW	
Cardiovascular causes of dementia.....	515
Demansın kardiyovasküler sebepleri	
Fulya Avci DEMİR	
Ozon uygulaması ve oral cerrahideki yeri: Derleme.....	519
Ozone application and its place in oral surgery: A review	
Pembe BOĞAÇ, Erkan ERKMEN	
Klinik biyokimya da biyolojik varyasyon: referans değışim değeri ve bireysellik indeksi.....	526
Biological variation in clinical biochemistry: reference change value and individual index	
Erdem ÇOKLUK	
OLGU SUNUMU/ CASE REPORT	
Neisseria meningitidis serogrup B menenjitisi tanısı alan bir olgu nedeniyle alınan enfeksiyon.....	533
kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesi	
Neisseria meningitidis serogroup B meningitis case and to overview the infection control measures	
Özlem ÖZEL, Kerime ALTUNAY, Salih CESUR, Çiğdem ATAMAN HATIPOĞLU, Kader ARSLAN, Sami KINIKLI	
Successful cryoablation of junctional tachycardia in an elderly patient: A case report.....	537
Yaşlı bir hastada junctional taşikardide başarılı kriyoablasyon: Olgu sunumu	
Ahmet KORKMAZ , Cihat CELIK, Havva Tugba GURSOY, Funda BASYIGIT, Umit GURAY	
Köpek ısırığı sonrası Proteus penneri'ye bağlı yara enfeksiyonu gelişen olgu.....	541
Wound infection due to Proteus penneri after dog bite	
Metin ÖZSOY, Selin ŞENOL, Salih CESUR, Hüseyin ESMER, Şükran SEVİM, Sami KINIKLI, Sultan GÜL	
EDİTÖRE METUP/ LETTER TO THE EDITOR	
Editöre mektup: Vücut kitle indeksi ile ortalama trombosit hacmi arasında herhangi bir ilişki bulunmayabilir.....	545
Letter to the editor: There may be no relationship between body mass index and mean platelet volume	
Cengiz BEYAN, Esin BEYAN	

■ Original Article

A cross-sectional study: Is there any effects of cholesterol ratios on acute ischemic stroke severity?

Kesitsel bir araştırma: Kolesterol oranlarının akut iskemik inme şiddeti üzerine etkisi var mı?

Bilgin OZTURK¹ , Mirac Aysen UNSAL^{*2} 

¹University of Health Sciences, Gulhane Training and Research Hospital, Neurology Department, Ankara/TURKEY

²University of Health Sciences, Sultan Abdulhamid Han Training Hospital, Neurology Department, Istanbul/TURKEY

Abstract

Aim: The aim of prevention of stroke and stroke related complications is to control and eliminate modifiable risk factors. Since hypercholesterolemia is one of these risk factors, we aimed to compare the low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) / high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and total cholesterol / HDL-C ratios with NIHSS scores and to evaluate the effects of these ratios on the severity of stroke.

Material and Methods: This retrospective cross-sectional study included 207 patients with ischemic stroke. Demographic characteristics, total cholesterol, triglycerides, LDL-C and HDL-C levels of patients who did not use any lipid-lowering drug and NIHSS scores were recorded in a data collection form.

The effects of LDL-C / HDL-C and total cholesterol / HDL-C ratios on NIHSS scores were investigated.

Results: The mean age of the patients was 69.3 years. The mean LDL-C / HDL-C ratio was 2.93 and the total cholesterol / HDL-C ratio was 4.68. The mean score of NIHSS was 7.05 at admission. No statistically significant difference or correlation was observed between all these parameters.

Conclusion: There was no statistically significant relationship between HDL-C / LDL-C and total cholesterol / HDL-C ratios and NIHSS scores. Considering the risk of ischemic stroke, prospective multicentric studies are needed to find proper parameters.

Keywords: ischemic stroke, HDL-C, LDL-C, NIHSS

Corresponding author*: Mirac Aysen UNSAL, University of Health Sciences, Sultan Abdulhamid Han Training Hospital, Neurology Department, Istanbul/TURKEY

E-mail: aysenunsal@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-1035-473X

Received: 06.07.2019 accepted: 09.10.2019

Doi: 10.18663/tjcl.588068

Öz

Amaç: İnme ve inme ile ilgili komplikasyonların önlenmesinin amacı, değiştirilebilir risk faktörlerini kontrol etmek ve ortadan kaldırmaktır. Hiperkolesterolemi bu risk faktörlerinden biri olduğundan, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) / yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve total kolesterol / HDL-C oranları ile NIHSS puanlarını karşılaştırarak, bu oranların inme ciddiyetine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif kesitsel araştırma iskemik inmeli 207 hastayı içermektedir. Hastaların demografik özellikleri, total kolesterol, trigliserit, herhangi bir lipid düşürücü ilaç kullanmayan hastaların LDL-C ve HDL-C düzeyleri ve NIHSS skorları bir veri toplama formunda kaydedildi. LDL-C / HDL-C ve total kolesterol / HDL-C oranlarının NIHSS puanlarına etkisi araştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 69.3 idi. Tüm bu hastalar arasında ortalama LDL-C / HDL-C oranı 2.93 ve total kolesterol / HDL-C oranı 4.68 idi. Başvuru sırasında NIHSS'nin ortalama puanı 7.05 idi. Tüm bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark veya korelasyon gözlenmedi.

Sonuç: Başvuru sırasında HDL-C / LDL-C ile total kolesterol / HDL-C oranları ve NIHSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. İskemik inme risklerini göz önünde bulundurarak uygun parametreleri bulmak için ileriye dönük çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: iskemik inme; HDL-C; LDL-C; NIHSS

Introduction

Although there have been significant improvements in the management of cerebrovascular disease in recent years, ischemic stroke is still one of the leading causes of death worldwide. Control of risk factors that can be modified in preventing stroke and stroke-related complications is very important [1]. Although the effects of dyslipidemia on stroke are controversial, the association of high low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) or low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels with ischemic stroke has been suggested strongly [2-5]. Statin therapy has been shown to lower LDL-C and prevent recurrent ischemic stroke and post-stroke cardiovascular events [6]. However, the effect of HDL-C on post-stroke outcome is unclear. HDL-C is a lipoprotein that transports cholesterol back from the peripheral tissues to the liver. In addition to its role in transporting cholesterol, HDL-C directly protects against atherosclerosis with its antioxidant, anti-inflammatory and antithrombotic effects [7-9]. Because of the strong association of high LDL-C and low HDL-C with cardiovascular events, we hypothesized that LDL-C / HDL-C and total cholesterol / HDL-C ratios may have an effect on stroke severity.

We aimed to investigate whether LDL-C / HDL-C and total cholesterol / HDL-C ratios have an impact on the severity of stroke patients, correlating with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores [10].

Material and Methods

Study subjects

This study is a retrospective cross-sectional observational cohort study. Patients admitted to the emergency department between January 2011 and June 2017 were included in the study. The local ethics committee approved the study. Stroke was diagnosed according to the criteria of World Health Organization [11]. The inclusion criteria were as following:

i) Being 18 years old or older ii) Not using lipid-lowering medication prior to admission to the emergency iii) Having acute ischemic stroke. Transient ischemic attack, hemorrhagic stroke and subarachnoid hemorrhage were not included in the study. Patients with ≥ 400 mg / dL triglyceride levels were excluded from the study The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki's Good Clinical Practice guidelines and approved by the local ethical committee. All subjects provided written informed consent before participation in the study.

Clinical data

Within the template prepared before the study; demographic data of the patients, risk factors for atherosclerosis, medication used before the admission to the emergency room, laboratory tests and follow-up information were collected. In order to prevent the effects of lipid-lowering drugs (fibrate, statin, ezetimibe, nicotinic acid and cholestyramine alone or in combination) on the results of the study, patients using



1. Tanne D, Yaari S, Goldbourt U. High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality: a 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli ischemic heart disease study. *Stroke* 1997; 28: 83-87.
2. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2729-35
3. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan 3rd A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59
4. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004; 45: 993-1007.
5. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004; 95: 764-72.
6. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006; 98: 1352-64
7. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
8. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organisation*. 1976; 54: 541-53.
9. Gotto AM, Assmann G, Carmena R. The ILIB lipid handbook for clinical practice: blood lipids and coronary heart disease. 2nd ed. New York, NY: International Lipid Information Bureau; 2000. p. 52, 53, 201.
10. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R; The Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: 2003 update. *CMAJ* 2003; 169: 921-24
11. Pintó X, Ros E. Lípidos séricos y predicción del riesgo cardiovascular: importancia de los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL. *Clin Invest Arterioscl* 2000; 12: 267-84
12. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37-45
13. Putaala J, Strbian D, Mustanoja S, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Functional outcome in young adult ischemic stroke: impact of lipoproteins. *Acta Neurol Scand* 2013; 127: 61-69
14. Sanossian N, Saver JL, Kim D, Razinia T, Ovbiagele B. Do high-density lipoprotein cholesterol levels influence stroke severity? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; 15: 187-89.
15. Kuwashiro T, Sugimori H, Kamouchi M, Ago T, Kitazono T, Iida M. Lower levels of high-density lipoprotein cholesterol on admission and a recurrence of ischemic stroke: a 12-month follow-up of the Fukuoka Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 561-68
16. Makihara N, Okada Y, Koga M et al. Effect of serum lipid levels on stroke outcome after rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA registry. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 240-47
17. Deng QW, Li S, Wang H et al. The Short-term Prognostic Value of the Triglyceride-to-high-density Lipoprotein Cholesterol Ratio in acute Ischemic Stroke. *Aging Dis* 2018; 9: 498-506.
18. Qian Y, Pu Y, Liu L et al. Low HDL-C level is associated with the development of intracranial artery stenosis: analysis from the Chinese IntraCranial AtheroSclerosis (CICAS) study. *PLoS One* 2013; 8: 64395.

■ Orjinal Makale

Adölesan idiopatik skolyozlu hastalarda Boston tipi korse kullanımının yaşam kalitesine etkisi

The effect of Boston type corset on quality of life in adolescent idiopathic scoliosis

Aliekber YAPAR^{1*} , Alpaslan ŞENKÖYLÜ² 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Adölesan İdiopatik Skolyoz (AİS) nedeniyle konservatif tedavi uygulanan hastalarda, korse (Boston tipi) kullanımının yaşam kalitesine etkisini Skolyoz Araştırma Cemiyeti'nin Sağlık ilişkili Yaşam Kalitesi-22 (Scoliosis Research Society- 22; SRS-22) anketi ile değerlendirmek

Gereç ve Yöntemler: Araştırma kesitsel tipte bir çalışmadır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde 2008 - 2017 yılları arasında tanı almış ve en az bir yıldır AİS tanısıyla takip edilen, konservatif tedavi uygulanan, yaş ortalaması 16,0±2,9 (min:11,00; maks:26) olan 22'si erkek (%32,4), 46'sı kadın 68 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için SRS-22 anketi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 23'ü (%33,8) korse ile 45'i ise korsesiz takip edilmiştir. Hastaların son kontroldeki Cobb açısı dereceleri korse ile takip edilen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001). Korse ile takip edilen ve korsesiz takip edilen her iki grup arasında SRS-22 toplam skoru, ağrı, fonksiyon, ruh sağlığı ve tedaviden tatmin skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). SRS-22 görünüş skorunun ise korse ile takip edilen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,019).

Sonuçlar: Bu çalışmada korseli hastaların yaşam kalitelerinin korsesiz takip edilenlerle benzer olduğu saptanmıştır. Korseli grubun Cobb açısı değerlerinin diğer gruba göre daha yüksek olması nedeniyle SRS-22 görünüş skorunun korselilerde daha düşük olduğu saptanmıştır. Korseli hastaların ağrı, fonksiyon, ruh sağlığı ve tedaviden tatmin ile ilişkili yaşam kalitelerinin benzer olduğu ve genel olarak yaşam kalitelerinin korsesden etkilenmediği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Adölesan idiopatik skolyoz, Yaşam kalitesi, SRS-22 anketi

Sorumlu Yazar: Aliekber YAPAR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: aliekberyapar@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-2227-2173

Gönderim: 28.09.2019 kabul : 14.11.2019

Doi: 10.18663/tjcl.626226

Abstract

Aim: To evaluate the effect of the corset (Boston type) on quality of life in patients who underwent conservative treatment for adolescent idiopathic scoliosis (AIS) with Scoliosis Research Society-22 (SRS-22) questionnaire.

Material and Methods: This is a cross-sectional study. Patients who were diagnosed with AIS between 2008 and 2017 in the Orthopedics and Traumatology Clinic of Gazi University Faculty of Medicine Hospital, treated conservatively and followed for at least one year were included in the study. There were 68 patients; 22 male (32.4%) and 46 female. The mean age was 16.0 ± 2.9 (min: 11.00; max: 26). SRS-22 questionnaire was used to evaluate health-related quality of life in patients.

Results: Twenty-three (33.8%) of the patients were followed by corset and 45 of the patients were followed without the corset. Cobb angle degrees at the last follow-up were significantly higher in the corset group ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between SRS-22 total score, pain, function, mental health and satisfaction with management scores between the two groups followed by the corset and without corset ($p > 0.05$). SRS-22 self-image score was found to be significantly lower in the corset group ($p = 0.019$).

Conclusion: In this study, the quality of life of the patients with corsets was found to be similar to patients without corsets. Because of the Cobb angle values of the corset group were higher than the other group, the SRS-22 self-image score was found to be lower in the corsets. It was found that the quality of life associated with pain, function, mental health, and satisfaction with management was similar in patients with corsets and overall quality of life was not affected by the corset.

Key Words: Adolescent idiopathic scoliosis, Quality of life, Scoliosis Research Society – 22

Giriş

Skolyoz omurganın en sık görülen, üç boyutlu deformitesidir. Omurganın koronal planda radyolojik olarak tespit edilen 10° ve üzeri eğriliği olarak tanımlanır [1]. En sık görülen form idiopatik skolyozdur (% 70-80). İdiopatik skolyoz nedeni tam olarak bilinmemektedir ve yaş gruplarına göre infantil (0-3 yaş), juvenil (3-10 yaş) adölesan (10-18 yaş), erişkin (18 yaş ve üst) olmak üzere sınıflandırılır. Adölesan idiopatik skolyoz (AIS), sağlıklı pubertal çağ çocuklarda görülür ve en sık saptanan idiopatik skolyoz formudur ve sağlıklı çocukların ortalama %2-4'ünde görülür [2].

Skolyoz tedavisinde ana amaç, erken tanı ile omurga deformitesini düzeltmek, eğriliğin ilerlemesini önlemek, ağrıyı azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir. Skolyoz tedavisi planlaması; bireyin yaşına, cinsiyetine, matürasyonuna, eğriliğin derecesine, yönüne, tipine ve skolyozun ilerleme riskine göre belirlenir. AIS progresyonunun önlenmesi için tedavi seçenekleri egzersiz, korse tedavisi ve ameliyattır [3]. Tedavi görmeyen skolyoz hastalarında yaşam kalitesinde azalma, sakatlık, ağrı, artmış kozmetik deformite, fonksiyonel kısıtlamalar, nörolojik defisitler, kardiyopulmoner problemler ve yetişkinlik döneminde olası progresyon görülebilir.

Korse tedavisi, AIS hastalarında ameliyat dışı tedavi için yaygın

olarak kullanılmaktadır ve etkili olduğu kanıtlanmıştır [1]. En sık torakolumbosakral ortez (TLSO) kullanılır. Deformitenin ilerlemesini kontrol etmek için stratejik bölgelerden baskı uygulayarak omurgayı stabilize eder [4]. Boston breysi, en yaygın kullanılan TLSO türüdür. Tedavi, eğriliğin progresif olarak tanımlandığı veya 20° üzerindeki kabul edilen Cobb açısı eşik değerini aştığı (genellikle 25° ile 30° arasında) hastalarda başlar [5]. Günde 18-22 saat boyunca takılan geleneksel TLSO, eğriliğin progresyonunu önlemede ve dolayısıyla ameliyattan kaçınma açısından korsesiz takibe göre üstündür [6]. Öte yandan; uyum, hareket ve kozmetik olarak potansiyel dezavantajları tartışılmaktadır. Korse tedavisine rağmen 45° 'yi geçen eğriliklerde cerrahi tedavi önerilir [3].

Görünüş ile ilgili kaygılar, AIS hastaları için sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmede en önemli özelliklerden biridir [7]. AIS'e özgü yaşam kalitesini ölçen anketlerin ortaya çıkmasıyla, AIS hastalarının kendi omurga deformiteleri hakkındaki kişisel izlenimlerini ve tedavinin sonuçları hakkındaki algılarını anlamak mümkün hale gelmiştir. AIS'li kişilerde yaşam kalitesini değerlendirmek için, skolyozlu hastalara özgü sorular içeren anketler geliştirilmiştir [8-11]. AIS hastalarında en sık kullanılan, yaşam kalitesi ölçeği Skolyoz Araştırma Cemiyeti'nin Sağlık ilişkili

Yaşam Kalitesi-22 (Scoliosis Research Society- 22; SRS-22]anketidir. Bu çalışmada AIS nedeniyle konservatif tedavi uygulanan hastalarda, Boston tipi korse kullanımının yaşam kalitesine etkisini SRS-22 anketi ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde 2008-2017 yılları arasında tanı almış ve en az bir yıldır AIS tanısıyla takip edilen, konservatif tedavi uygulanan, yaş ortalaması $16,0 \pm 2,9$ (min:11,00; maks:26) olan 22'si erkek (%32,4), 46'sı kadın 68 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların ortalama takip süresi $2,0 \pm 1,2$ (min:1; maks:8) yıldır. Bu çalışma kesitsel tipte bir çalışmadır. Konjenital omurga deformitesi olan bireyler, herhangi bir nöromusküler hastalığı olanlar, romatolojik rahatsızlığı olanlar, vücudunun herhangi bir yerinde tümörü olan, renal, kardiyovasküler, pulmoner sistem sorunu gibi kronik hastalığı olan ve AIS nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış bireyler çalışma dışında bırakılmıştır. Ayrıca korse kullanan hastaları çalışmaya dâhil etmeden önce tedavi için ön görülen sürelerde günlük korse kullanımına uyumları sorgulanmıştır. Hasta ve ailenin beyanına göre ön görülen sürelerin (18 saat) altında günlük korse kullanımı olan hastalar bu çalışmaya dâhil edilmemiştir. Korse tedavisi uygulanan hastalara, standart Boston tipi korse kullanılmıştır. Korseli ya da korsesiz takip edilen AIS hastalarında sağlıklıyla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için SRS-22 anketi kullanılmıştır. SRS-22 anketi, skolyoza özgü bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Skolyoz Araştırma Cemiyeti (Scoliosis Research Society) tarafından geliştirilmiş, birçok dilde geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir [8, 12, 13]. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise 2005 yılında Alanay ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [12]. SRS-22 ağrı, genel görünüm/imaj, omurga fonksiyonu, ruh sağlığı ve tedaviden tatmin olmak üzere beş alt grup olmak üzere 5'li likert tipinde toplam 22 sorudan oluşan bir ölçektir. Her bir soruda negatiften pozitif doğru değişen yanıtlar bulunur. En negatif cevap 1 ve en pozitif ise 5 puan alır. Her bir bölümden alınan puanlar toplanarak, cevap verilen soru sayısına bölünür. Böylece alt grupların skoru ve toplam sonuç skoru elde edilir. En düşük alınabilecek skor 1 en yüksek skor ise 5'tir. Ölçekten alınan skorun yüksek olması yaşam kalitesinin arttığını, düşük olması

azaldığını gösterir. SRS-22 anket formu araştırmacı tarafından yüz yüze uygulanmıştır. Uygulama öncesi hasta ve ebeveynine bilgilendirilmiş onam formu okunarak imzalatılmıştır. SRS-22 skorları ile birlikte değerlendirilmek üzere hastaların en son kontrollerinde ölçülen Cobb açısı, Lenke tipi ve Risser evresi dosyaların retrospektif olarak taranması ile elde edilmiştir. Araştırma için Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'ndan onay alınmıştır. Bu araştırma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Tüm hasta ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait veriler normal dağılım gösteriyor ise iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent Sample T test, normal dağılım sergilemiyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizlerinde ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımsız prediktörlerin ile SRS-22 skorları arasındaki ilişki Sperman korelasyon analizi (normal dağılım göstermeyen değerler arasında) ve Pearson korelasyon analizi (normal dağılım gösteren değerler arasında) ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya dâhil olan hastaların 45'i korsesiz 23'ü ise korseli takip edilmektedir. Her iki gruba ait demografik özelliklerin ve SRS-22 ölçek skorlarının değerlendirilmesi tablo 1'de sunulmuştur. Hastanın yaşı ve tanı yaşının korsesiz takip olan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,016$ ve $p=0,007$). Her iki tedavi grubun takip süreleri ise benzer bulunmuştur ($p=0,335$). Korsesiz

takip edilen grubun %28,9'u korseli takip edilen grubun ise %39,1'i erkektir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,562$). Korseli takip edilen grupta ortalama Cobb açısı $39,7\pm 9,7$ (28-68) derece iken, korsersiz grubun $25,0\pm 9,3$ (13-50) derece olduğu saptanmıştır ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). SRS-22 ölçek toplam skor ve alt grup skorları tedavi grupları arasında karşılaştırıldığında görünüş alt grup skoru ortalamasının korseli grupta anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,019$). Diğer alt grup skorlarının ve

toplam skorun tedavi gruplarına göre yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Hastalara ait bazı tanımlayıcı özelliklerin SRS-22 ölçek skorları ile arasındaki ilişki tablo 2'de sunulmuştur. Hastaların yaşı, tanı anındaki yaşı, Risser evresi ve eğitim durumları ile SRS-22 ölçek skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Cobb açısı ile SRS-22 görünüş alt grubu arasında negatif yönlü orta derece istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r= -0,448$; $p<0,001$) fakat Cobb açısı ile diğer skorlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 1. Tedavi gruplarına göre SRS 22 ölçek skorlarının karşılaştırılması

N=68	Korsersiz Takip n=45 (%66,2)	Korseli Takip n=23 (%33,8)	P
Yaş, yıl			
Ortalama \pm standart sapma	16,6 \pm 3,1	14,7 \pm 2,2	0,016 ¹
Ortanca (min-maks)	16,0(12,0-26,00)	15,0(11,0-18,0)	
Tanı Yaşı, yıl			
Ortalama \pm standart sapma	14,57 \pm 2,8	12,7 \pm 2,2	0,007 ¹
Ortanca (min-maks)	15,0(10-18,0)	12,8(10,0-16,0)	
Cinsiyet, n (%) [*]			
Kadın	32(71,1)	14(60,9)	0,562 ²
Erkek	13(28,9)	9(39,1)	
Takip süresi, yıl			
Ortalama \pm standart sapma	2,0 \pm 1,3	2,0 \pm 0,9	0,335 ¹
Ortanca (min-maks)	1,7(1,0-8,0)	1,8(1,0-4,0)	
Cobb Açısı			
Ortalama \pm standart sapma	25,0 \pm 9,3	39,7 \pm 9,7	<0,001 ³
Ortanca (min-maks)	24,0(13,0-50,0)	38,0(28,0-68,0)	
SRS 22 Ağrı			
Ortalama \pm standart sapma	3,9 \pm 0,7	4,1 \pm 0,7	0,171 ³
Ortanca (min-maks)	4,0(2,4-5,0)	4,2(2,4-5,0)	
SRS 22 İmaj/Görünüş			
Ortalama \pm standart sapma	3,3 \pm 0,8	2,9 \pm 0,8	0,019 ³
Ortanca (min-maks)	3,6(1,2-4,6)	3,0(1,2-4,4)	
SRS 22 Fonksiyon			
Ortalama \pm standart sapma	4,5 \pm 0,6	4,3 \pm 0,8	0,545 ³
Ortanca (min-maks)	4,6(2,8-5,0)	4,6(2,0-5,0)	
SRS 22 Ruh Sağlığı			
Ortalama \pm standart sapma	3,5 \pm 0,9	3,6 \pm 0,7	0,927 ³
Ortanca (min-maks)	3,6(1,6-5,0)	3,6(2,2-4,6)	
SRS 22 Tedaviden Tatmin			
Ortalama \pm standart sapma	3,6 \pm 0,8	3,6 \pm 0,8	0,942 ³
Ortanca (min-maks)	3,0(2,5-5,0)	3,5(2,0-5,0)	
SRS 22 Toplam			
Ortalama \pm standart sapma	3,8 \pm 0,6	3,7 \pm 0,6	0,650 ³
Ortanca (min-maks)	3,9(2,5-4,9)	3,9(2,3-4,4)	

¹Mann-Whitney U Testi²Ki-Kare Testi³Independent Student T-Testi

Tablo 2. Bazı tanımlayıcı özelliklerin SRS-22 ölçek skorları ile ilişkisi

	Tanı Yaşları (p)	Yaşları (p)	Cobb Açısı r(p)	Risser Evresi (p)	Eğitim Durumu (p)
SRS-22 Ağrı	-0,174(0,155)	-0,197(0,108)	0,028(0,818)	-0,222(0,069)	-0,060(0,628)
SRS-22 İmaj/Görünüş	0,236(0,052)	0,196(0,109)	-0,448(<0,001)	0,134(0,276)	0,203(0,097)
SRS-22 Fonksiyon	0,013(0,917)	-0,020(0,871)	-0,130(0,292)	0,008(0,946)	0,046(0,712)
SRS-22 Ruh Sağlığı	-0,109(0,375)	-0,106(0,338)	-0,060(0,628)	-0,223(0,068)	-0,077(0,535)
SRS-22 Tedaviden Tatmin	0,151(0,232)	0,080(0,528)	-0,085(0,507)	0,030(0,813)	0,036(0,777)
SRS-22 Toplam	-0,016(0,897)	-0,084 (0,569)	-0,211(0,085)	-0,158(0,199)	0,015(0,905)

rs: Spearman korelasyon katsayısı r: Pearson korelasyon katsayısı

Tartışma

AİS nedeniyle ortaya çıkan görünüş deformitesinin ergenlerde sıklıkla yaşam kalitesini azalttığı, daha şiddetli skolyozlarda ise psikososyal sorunlara yol açabilecek etkilerinin olduğu gözlenmiştir [14, 15]. Hastaların takipte Cobb açıları kritik eşiği aşarsa büyüme sonunda erişkinlik döneminde engellilik, ağrı, artmış kozmetik deformite, fonksiyonel kısıtlamalar ve pulmoner problemler gibi ciddi sağlık sorunları riski de artar. Halen AİS konservatif tedavisinde korse kullanımı tartışmalıdır. Avrupa kıtasında birçok ülkede standart tedavi olarak kabul edilirken, Birleşik Krallık 'ta ve Amerika'da birçok merkezde standart tedavi olarak kabul edilmemektedir [16, 17]. Korse kullanımının faydalarına ilişkin kanıt yetersizliğinden dolayı tedavideki yeri eleştirilmektedir [18, 19]. Etkili ve uyumlu korse kullanımı, hastalarda eğriliğin ilerleyici doğasını durdurmaya yardım ederek yaşam kalitesinin etkilenmesini de engeller. Etkili korse kullanımının önündeki en büyük engel günlük kullanım süresinin uzun olmasından kaynaklı hasta uyumu sorunudur. Korse kullanımının hastalığın seyrini yavaşlatarak skolyozun neden olduğu yaşam kalitesi düşüklüğü de engellediği açıktır. Bu çalışmada nerdeyse günün tamamına yakını korseyle geçirmenin ya da korse kullanımının hastaların yaşam kalitesini ne kadar etkilediğini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda korseli hastaların yaşam kalitelerinin korsesiz takip edilenlerle benzer olduğu saptanmıştır. Negrini ve arkadaşlarının yapmış olduğu sistematik derlemedeki tüm çalışmalar, korsenin eğriliğin ilerlemesini önlediğini göstermiştir ve düşük kanıt düzeyli sadece bir çalışmada da korse kullanılan ve korsesiz takip edilen hastalar arasında yaşam kalitesinin anlamlı farklılık göstermediği vurgulanmıştır [1, 20].

Çalışmamızda SRS-22 görünüş alt grup skorunun korselilerde daha düşük olduğu saptansa da ağrı, fonksiyon, ruh sağlığı ve tedaviden tatmin ile ilişkili yaşam kalitelerinin her iki grupta benzer olduğu ve SRS-22 ölçeği toplam skorunun da gruplar arasında farklı olmadığı bulunmuştur. Cobb açısı değeri yüksek olan hastaların ilişkili bir şekilde görünüşleri ile ilgili yaşam kalitesi skorlarının düştüğü gözlenmiştir. Korseli grubun Cobb açısı değerlerinin diğer gruba göre daha yüksek olması nedeniyle SRS-22 görünüş skorlarının korsesiz takip edilen hastalara göre daha düşük olması beklenen bir sonuçtur. Korse tedavisi tartışmalı olsa da AİS tedavisinin en etkili ve standart cerrahi dışı tedavi yöntemidir [1, 21-23]. Korse tedavisinde etkinliğini belirleyen en önemli faktörlerden biri ise hastaların öngörülen uygun sürede korse kullanmasıdır. Kullanım süresi için öngörülen rejimler, hastanın yaşına ve skolyozun ciddiyetine bağlı olarak günde 8 ila 24 saat arasında değişmektedir [24]. Kullanma süresi 16 saat ve üzerinde olan adölesanlarda eğrilik progresyonunu daha iyi kontrol edilmekte ve cerrahi tedavi ihtiyacı da belirgin olarak düşmektedir[20]. Rahman ve arkadaşlarının korse kullanan hastaların uyumunu elektronik bir monitorizasyon tekniği ile incelemeyi amaçladığı gözlemsel bir çalışmada hastalara öngörülen korse kullanım süreleri ve uyum arasında bir ilişki olmadığı 55 hastanın sadece 8'inin (%14,5) ön görülen sürelerle %100 uyumlu olarak korse kullandığı, %65,5 hastanın (36 hasta) en az %50 uyum sağladığı saptanmıştır [24]. Çalışmamızda hastaların korse kullanımı konusundaki uyumlarına hem hastanın hem de ailesinin ortak beyanlarına göre karar verilmiştir. Korseyi gerçekte aktif ve uygun süre (günde en az 16 saat) kullanan hastaların yaşam kalitelerinin korsesiz takip edilen hastalarla karşılaştırabilmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda görünüş alt grup skoru ortalaması korsesiz takip edilen hastalarda $3,3\pm 0,8$, korseli takip edilen grupta ise $2,9\pm 0,8$ bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Carreon ve arkadaşlarının çalışmasında da her iki grup arasında görünüş alt grup skoru anlamlı farklı bulunmuştur ve korsesiz takip edilen grupta 4.28 ± 0.58 korseli takip edilen grupta 4.09 ± 0.47 saptanmıştır [25]. Bizim çalışmamızda görünüş alt grup skorlarının her iki grupta da Carreon ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde SRS-22 görünüş skoru ile Cobb açısı arasında negatif bir ilişki olduğu ($r = -0.442$; $p < 0,001$) saptanmıştır [25]. Çalışmamızda yaş ve Risser evresinin yaşam kalitesi ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olarak, Guo ve arkadaşları da her iki parametre ile yaşam kalitesi arasında ilişki olmadığını göstermiştir [26]. Çalışmamızda korseli ve korsesiz takip edilen her iki hasta grubunda yaş farkının anlamlı bulunmasına karşın, yaş ve hastalık ilişkili yaşam kalitesinin ilişkisiz bulunması gruplar arasındaki bu yaş farkının yaşam kalitesini etkilemediğini göstermektedir. Bu çalışmada her iki grupta da omurga fonksiyonu ile ilişkili yaşam kalitesinin ölçüğün diğer alt gruplarına göre daha yüksek skorlara sahip olması hastaların ciddi fonksiyonel kısıtlılıklarının olmadığını göstermektedir. Ayrıca gruplar arasında fonksiyon alt grup skorlarının benzer olması korseli takip edilen grubun korse kullanmak durumdan kaynaklı bir fonksiyonel kısıtlılık yaşamadığı, aileleri ve arkadaşları ile normal aktivitelerini korsesiz takip edilen grup kadar yeterli gerçekleştirebildiklerini ve yaşam kalitelerinin etkilenmediğini göstermektedir.

Sonuç

Bu çalışmada korseli hastaların yaşam kalitelerinin korsesiz takip edilenlerle benzer olduğu tespit edilmiştir. Korseli grubun Cobb açısı değerlerinin diğer gruba göre daha yüksek olması nedeniyle SRS-22 görünüş skorunun korselilerde daha düşük olduğu saptanmıştır. Korseli hastalarda ağrı, fonksiyon, ruh sağlığı ve tedaviden tatmin ile ilişkili yaşam kalitelerinin korsesiz takip edilenlerle benzer olduğu ve genel olarak yaşam kalitelerinin korseden etkilenmediği bulunmuştur. Her ne kadar ortopedist için korse tedavisi kararı almak zor olsa

da tüm tartışmalara rağmen ilerleyici eğriliklerde cerrahi dışı tedavi seçenekleri arasında en sık tercih edilen konservatif tedavi şeklidir. Elde ettiğimiz verilerin, hem ortopedistler hem de aile ve hastalar için hala netleşmemiş bir konu olan korse kaynaklı yaşam kalitesi azalması konusundaki düşüncelere katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Literatürde de hala güncelliğini koruyan bu konuda daha büyük örnek grupları ile yapılacak randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi:

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, Dobbs MB. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 1512-21.
2. El-Hawary R, Akbarnia BA. Early Onset Scoliosis - Time for Consensus. *Spine deformity* 2015; 3: 105-6.
3. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis* 2012; 7: 3.
4. Labelle H, Dansereau J, Bellefleur C, Poitras B. Three-dimensional effect of the Boston brace on the thoracic spine and rib cage. *Spine* 1996; 21: 59-64.
5. Lonstein JE. Scoliosis: surgical versus nonsurgical treatment. *Clinical orthopaedics and related research* 2006; 443: 248-59.
6. Ohrt-Nissen S, Lastikka M, Andersen TB, Helenius I, Gehrchen M. Conservative treatment of main thoracic adolescent idiopathic scoliosis: Full-time or nighttime bracing? *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 2019; 27: 2309499019860017.
7. Smith PL, Donaldson S, Hedden D et al. Parents' and patients' perceptions of postoperative appearance in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2006; 31: 2367-74.
8. Asher M, Min Lai S, Burton D, Manna B. The reliability and concurrent validity of the scoliosis research society-22 patient questionnaire for idiopathic scoliosis. *Spine* 2003; 28: 63-69.
9. Botens-Helmus C, Klein R, Stephan C. The reliability of the Bad Sobernheim Stress Questionnaire (BSSQbrace) in adolescents with scoliosis during brace treatment. *Scoliosis* 2006; 1: 22.

10. Sanders JO, Harrast JJ, Kuklo TR, et al. The Spinal Appearance Questionnaire: results of reliability, validity, and responsiveness testing in patients with idiopathic scoliosis. *Spine* 2007; 32: 2719-22.
11. Vasiliadis E, Grivas TB, Gkoltsiou K. Development and preliminary validation of Brace Questionnaire (BrQ): a new instrument for measuring quality of life of brace treated scoliotics. *Scoliosis* 2006; 1: 7.
12. Alanay A, Cil A, Berk H, et al. Reliability and validity of adapted Turkish Version of Scoliosis Research Society-22 (SRS-22) questionnaire. *Spine* 2005; 30: 2464-68.
13. Asher M, Min Lai S, Burton D, Manna B. Discrimination validity of the scoliosis research society-22 patient questionnaire: relationship to idiopathic scoliosis curve pattern and curve size. *Spine* 2003; 28: 74-78.
14. Freidel K, Petermann F, Reichel D, Steiner A, Warschburger P, Weiss HR. Quality of life in women with idiopathic scoliosis. *Spine* 2002; 27: 87-91.
15. Freidel K, Reichel D, Steiner A, Warschburger P, Petermann F, Weiss HR. Idiopathic scoliosis and quality of life. *Studies in health technology and informatics* 2002; 88: 24-29.
16. Altaf F, Gibson A, Dannawi Z, Noordeen H. Adolescent idiopathic scoliosis. *BMJ* 2013; 346: 2508.
17. Hresko MT. Clinical practice. Idiopathic scoliosis in adolescents. *The New England journal of medicine* 2013; 368: 834-41.
18. Dolan LA, Donnelly MJ, Spratt KF, Weinstein SL. Professional opinion concerning the effectiveness of bracing relative to observation in adolescent idiopathic scoliosis. *Journal of pediatric orthopedics* 2007; 27: 270-76.
19. Dolan LA, Weinstein SL. Surgical rates after observation and bracing for adolescent idiopathic scoliosis: an evidence-based review. *Spine* 2007; 32: 91-100.
20. Negrini S, Minozzi S, Bettany-Saltikov J et al. Braces for Idiopathic Scoliosis in Adolescents. *Spine* 2016; 41: 1813-25.
21. Goldberg CJ, Moore DP, Fogarty EE, Dowling FE. Adolescent idiopathic scoliosis: the effect of brace treatment on the incidence of surgery. *Spine* 2001; 26: 42-47.
22. Noonan KJ, Weinstein SL, Jacobson WC, Dolan LA. Use of the Milwaukee brace for progressive idiopathic scoliosis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1996; 78: 557-67.
23. Weinstein SL, Dolan LA, Cheng JC, Danielsson A, Morcuende JA. Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet*. 2008; 371: 1527-37.
24. Rahman T, Sample W, Yorgova P et al. Electronic monitoring of orthopedic brace compliance. *Journal of children's orthopaedics* 2015; 9: 365-69.
25. Carreon LY, Sanders JO, Polly DW et al. Spinal appearance questionnaire: factor analysis, scoring, reliability, and validity testing. *Spine* 2011; 36: 1240-44.
26. Guo J, Lau AH, Chau J et al. A validation study on the traditional Chinese version of Spinal Appearance Questionnaire for adolescent idiopathic scoliosis. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2016; 25: 3186-93.

■ Original Article

Gensini skoru, pompa destekli koroner arter baypas greftleme sonrası gelişen atriyal fibrilasyonun öngördürücüsüdür

Gensini skoru pompa destekli koroner arter baypas greftleme sonrası gelişen atriyal fibrilasyonun öngördürücüsüdür

Emir KARACAGLAR* , Arzu AKGUN , Orcun CIFTCI , Haldun MUDERRISOGLU 

Baskent University, Department of Cardiology, Ankara/TURKEY

Abstract

Aim: Postoperative atrial fibrillation (POAF) is common after coronary artery by-pass grafting surgery (CABG) and associated with adverse events. GENSINI score is a widely-used scoring system that quantifies angiographic atherosclerosis. The value of GENSINI score to predict POAF has not been studied previously. Aim of this study was to evaluate this relationship in our patients undergoing on-pump CABG surgery.

Material and Methods: In this retrospective, single-center study, a total of 113 patients without exclusion criteria were included. Demographic and clinical characteristics of patients were recorded and GENSINI scores were calculated. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify the independent predictors of POAF.

Results: Postoperative atrial fibrillation developed in 34 (30%) patients. Multivariate logistic regression analyses revealed that C-Reactive Protein [$\beta=0.037$, $p=0.011$, OR=1.03, 95% CI (1.008-1.065)] and GENSINI score [$\beta=0.015$, $p=0.024$, OR=1.012, 95% CI (1.002-1.028)] are independent predictors of POAF. The ROC analysis showed an area under the curve of 0.587 ($p=0.012$). GENSINI score of > 50.75 had 82.4% sensitivity in predicting POAF [$p=0.012$, 95%CI (0.464-0.711)].

Conclusion: Our results showed that GENSINI score is an independent predictor of POAF in patients undergoing on-pump CABG surgery.

Keywords: Atrial fibrillation; coronary artery bypass grafting; gensini score

Corresponding Author*: Emir KARACAGLAR, Baskent University, Department of Cardiology, Ankara/TURKEY

E-mail: dremirkaracaglar@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-2538-1642

Received: 01.04.2019 accepted: 08.10.2019

Doi: 10.18663/tjcl.547919

Öz

Amaç: Postoperatif atriyal fibrilasyon (POAF), koroner arter baypas cerrahisi (CABG) sonrası siktir ve istenmeyen olaylarla ilişkilidir. GENSINI skoru anjiyografik aterosklerozu derecelendirmek için yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir. POAF gelişiminin öngörülmesinde GENSINI skorunun rolü daha önce araştırılmamıştır.

Bu çalışmada pompa destekli CABG yapılan hastalarda POAF gelişiminin öngörülmesinde GENSINI skorunun rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Tek merkezde gerçekleştirilen bu retrospektif çalışmaya dışlama kriterleri olmayan 113 hasta dahil edildi. Demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. GENSINI skorları hesaplandı. Postoperatif atriyal fibrilasyon gelişimi öngördürücülerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların %30'unda POAF gelişti. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde C-Reaktif Protein [$\beta=0.037$, $p=0.011$, OR=1.03, 95% CI (1.008-1.065)] ve GENSINI skorunun [$\beta=0.015$, $p=0.024$, OR=1.012, 95% CI (1.002-1.028)] postoperatif atriyal fibrilasyon gelişiminin bağımsız öngördürücüleri olduğu bulundu. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizinde eğri altında kalan alan GENSINI skoru için 0.587 olarak hesaplandı. GENSINI skorunun 50.75' in üzerinde olmasının POAF gelişiminin öngörülmesinde % 82.4 duyarlılığa sahip olduğu saptandı [$p=0.012$, 95%CI (0.464-0.711)].

Sonuç: Çalışmamızda GENSINI skorunun pompa destekli bypass cerrahisi uygulanan hastalarda POAF gelişiminin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon; koroner arter baypas greftleme; gensini skor

Introduction

Postoperative atrial fibrillation (POAF), defined as an electrocardiographically (ECG) verified episode which lasts longer than 60 seconds during the first seven postoperative days, is the most common arrhythmia following coronary artery bypass grafting surgery (CABG) [1,2]. POAF is associated with thromboembolic events, myocardial ischemia, heart failure, prolonged hospital stay and mortality [3]. POAF is a multifactorial and generally transient condition and its incidence varies from 5% to 40% between series [2-4]. Although the multifactorial nature of POAF is well known, the relation between POAF and severity of coronary artery disease is not well established.

The GENSINI score is a widely-used scoring system that quantifies angiographic atherosclerosis that accounts for the degree of artery narrowing as well as locations of narrowing [5,6].

The present study aimed to evaluate the role of GENSINI score in predicting POAF.

Material and Methods

This was a single-center retrospective study. Medical records of 239 patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting in our hospital between January 2017-November 2018 were evaluated retrospectively. The research protocol was approved by the local ethics committee.

Patient Selection

Patients with a history of preoperative atrial fibrillation, ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI), concomitant

valve surgery, redo surgery, off-pump surgery, chronic obstructive pulmonary disease, known thyroid disease, chronic inflammatory disease, and preoperative ejection fraction <35% were excluded. Preoperative demographics and clinical characteristics of the patients were recorded. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki's Good Clinical Practice guidelines and approved by the local ethical committee.

GENSINI Score Calculation

The GENSINI score was calculated for each patient by two experienced cardiologists who were blinded to the study. In case of disagreement, the score was controlled by a third observer and the final decision was made by consensus.

GENSINI score grades stenosis of the coronary arteries as follows: 1, 1%-25% occlusion; 2, 26%-50% occlusion; 4, 51%-75% occlusion; 8, 76%-90% occlusion; 16, 91%-99% occlusion; and 32, total occlusion. This score is multiplied by a factor accounting for the importance of the lesion position in the coronary arterial tree, such as 5 for the left main coronary artery, 2.5 for the proximal segment of the left anterior descending coronary artery, 2.5 for the proximal segment of the circumflex artery, 1.5 for the mid-segment of the left anterior descending coronary artery, 1.0 for the right coronary artery, the distal segment of the left anterior descending coronary artery, the posterolateral artery, and the obtuse marginal artery, and 0.5 for other segments. The severity of the disease is expressed as the sum of the scores for individual lesions [5].



We independently examined 25 randomly chosen angiograms, visually estimated lesion scores, and calculated GENSINI scores. The intra-observer and inter-observer correlation coefficient were 0.95 and 0.94 for the GENSINI score, indicating good reproducibility and reliability.

Statistical analyses

Data were analyzed by SPSS 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) software. Categorical variables were expressed as number and percentage. Data were expressed in mean ± standard deviation and median (range) for continuous variables and percentage for categorical variables. Continuous variables were checked with Kolmogorov–Smirnov normality test to demonstrate distribution. Continuous variables with normal distribution were compared using the unpaired Student's t-test. Continuous variables with abnormal distribution were compared using the Mann–Whitney U test. Chi-square test was used to compare categorical variables. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify the independent predictors of POAF. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. The receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to determine the discriminative ability of GENSINI score for POAF development.

Results

A total of 113 patients without exclusion criteria were included in the study. Postoperative atrial fibrillation developed in 34 (30%) patients. It was most common within 24-48 hours of surgery. Clinical characteristics, laboratory parameters, echocardiographic, and perioperative features of the patients are seen in Table 1. Age (68.8±9.8 to 73.0±9.8, p=0.036), GENSINI score (69.4±28.1 to 80.4±34.3, p=0.012), High-density lipoprotein (HDL) (39.5±8.2 to 43.2±9.9, p=0.04), C-reactive protein (CRP) levels (11.7±8.3 to 17.2±11.2, p=0.026) were significantly different between patients with and without POAF. Perioperative medications and operative variables were similar between groups. Basic echocardiographic parameters were also similar. Left atrium diameter was slightly higher in POAF group but this difference did not reach statistical significance (p=0.051). The median length of hospital stay was [6 (5-8) days to 8 (7-21) days, p<0.001]. Multivariate logistic regression analyses revealed that CRP [β=0.037, p=0.011, OR=1.03, 95% CI (1.008-1.065)] and GENSINI score [β=0.015, p=0.024, OR=1.012, 95% CI (1.002-1.028)] are independent predictors of POAF (Tables 2). The ROC analysis showed an area under the curve of 0.587 (p=0.012). GENSINI score of > 50.75 had 82.4% sensitivity and 20.3% specificity in predicting POAF [Area under curve: 0.587, p=0.012, 95%CI (0.464-0.711)] (Figure 1).

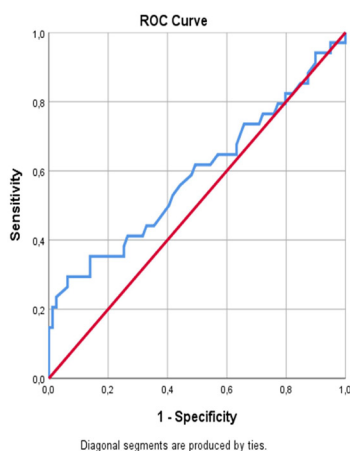
Table 1. Comparison of variables between groups

	POAF (-) (n=79)	POAF (+)(n=34)	P values
Clinical characteristics			
Age (years), mean±SD	68.8±9.8	73.0±9.8	0.036
Male, n (%)	70 (88.6)	25 (73.5)	0.054
Hypertension, n (%)	60 (75.9)	22 (64.7)	0.254
Diabetes mellitus, n (%)	35 (44.3)	15 (44.1)	1.0
Sigara, n (%)	51 (64.6)	23 (67.6)	0.703
CHA2Ds2VASc score	2.9±1.3	3.4±1.6	0.09
Mean GENSINI Score	69.4±28.1	80.4±34.3	0.012
Laboratory parameters			
Median Hb (g/dL) (minimum—maximum)	14.1 (9.0-17.4)	13.6 (8.7-17.0)	0.74
White blood cell (µL)	8.3±1.9	8.1±2.8	0.65
Platelet (103 /µL)	238.4±65.8	227.2±48.1	0.37
Low-density lipoprotein (mg/dL)	121.4±45.3	112.6±37.1	0.28
High-density lipoprotein (mg/dL)	39.5±8.2	43.2±9.9	0.040
Median Triglycerit (g/dL) (minimum—maximum)	154 (42-565)	147 (55-302)	0.27
Creatinine (mg/dL)	1.4±0.8	1.3±0.7	0.18
C-reactive protein (mg/dL)	11.7±8.3	17.2±11.2	0.026
Medications			
Beta blocker, n (%)	58 (73)	23 (68)	0.649
ACEI/ARB, n (%)	40 (51)	20 (59)	0.538
Statin, n (%)	68 (86)	26 (76)	0.273
Basic Echocardiographic parameters			
Left ventricular ejection fraction (%)	50.2±7.9	50.1±9.4	0.97
Left ventricle diastolic dysfunction, n (%)	67 (85)	27 (79)	0.89
Left atrium diameter (cm)	3.9±0.4	4.4±0.5	0.051
Intraoperative variables			
Total number of grafts	4.1±1.4	3.7±1.2	0.107
Aortic cross-clamp time (min)	85±37	79±32	0.253
Usage of LIMA, n (%)	78 (98)	33 (97)	1.0
Total bypass time (minutes)	139±41	142±53	0.96

Table 2. Predictors of POAF in multivariate logistic regression analysis.

Variable	Beta	OR	95% CI	P values
Age	0.041	1.04	0.976-1.082	0.304
Sex	0.589	1.803	0.498-6.530	0.370
GENSINI Score	0.015	1.012	1.002-1.028	0.024
High-density lipoprotein	0.057	1.061	1.009-1.116	0.092
C-reactive protein	0.037	1.03	1.008-1.065	0.011
Left atrium diameter	0.924	2.518	0.891-7.114	0.081

POAF: Postoperative atrial fibrillation, CI: Confidence Interval


Figure 1 Legend: Receiver operating characteristic analysis comparing the performance and predictive accuracy of GENSINI Score for POAF. (Area under the curve: 0.587, 95%CI (0.464-0.711), p=0.012)

Discussion

Results of our study showed that CRP and GENSINI score are independent predictors of POAF following isolated on-pump CABG surgery. To the best of our knowledge, this is the first study reporting the association between GENSINI score and POAF incidence following isolated on-pump CABG.

Atrial fibrillation is the most common arrhythmic complication after cardiac surgery associated with an increased hospital stay, health care costs and mortality [3,8]. In accordance with literature hospital stay was longer among our patients with POAF. Postoperative atrial fibrillation typically occurs within the first four postoperative days [2]. The most common duration was 24 to 48 hours among our patients. Age, anemia, hypoxia, left atrial dilatation, left ventricular dysfunction, severe coronary artery disease (CAD), hypertension, type of cardiac surgery, increased sympathetic activation, oxidative stress and inflammation are the risk factors thought to be associated with POAF. But the main pathophysiology is not clear and thought to be multifactorial [2,9]. Postoperative atrial fibrillation is also associated with postoperative complications, therefore, it is important to develop risk

prediction models. GENSINI score is a widely-used means of quantifying angiographic atherosclerosis, where a zero score indicates the absence of atherosclerotic disease. The GENSINI score accounts for the degree of artery narrowing as well as locations of narrowing [5]. Previously GENSINI score was found to be associated with in-hospital mortality in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention [10]. In another study, Avci et al. showed that GENSINI score is independently associated with the severity of carotid stenosis in patients undergoing CABG [7]. Although it has been widely used in clinical trials to assess the extent and severity of CAD, the role of GENSINI score in predicting POAF has not been investigated previously [10].

Age found to be the most significant predictor of POAF in previous studies [2,11]. Aging causes structural changes like atrial scarring and non-structural changes like increased sympathetic activity and prolonged atrial conduction time [12]. These changes may also contribute to the development of POAF. We also found that age is significantly different between patients with or without POAF.

Although the severity of coronary artery disease is thought to be an additional risk factor for POAF, literature data is contradictory [13]. Previously Gecmen et al. showed a correlation between higher SYNTAX scores and POAF in patients undergoing isolated on-pump CABG [14]. Another study found no significant difference between high and low SYNTAX score groups for the development of POAF [15]. In our study, we found that GENSINI score is an independent predictor of POAF. One of the limitations of using the GENSINI score for risk stratification is the absence of any clinical variables such as age, left ventricular functions and renal impairment.

Study limitations

There are several limitations of our study. It was based on retrospective analysis and we only examined a group of consecutive patients who were scheduled for CABG. Secondly, it was a single-center study and our study population was relatively small. Patients' long-term follow up data were not systematically



recorded. Besides, because morbidity and mortality outcomes were outside the scope of this study, the predictive value of GENSINI score on these parameters is not known.

Conclusion

Our findings suggest that GENSINI score can be used to predict POAF. Of course, no single risk models can be accepted as the gold standard in predicting POAF and also, no risk models may guide about the prediction of serious complications related to POAF. But we think that GENSINI score may be used not only validating the severity of CAD, and also predicting POAF occurrence with 82.4% sensitivity according to our results.

References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 1-81
2. Oktay V, Ciralı IC, Sinan UY et al. Validation of SYNTAX and clinical SYNTAX scores in predicting atrial fibrillation following on-pump coronary artery bypass grafting *Turk Gogus Kalp Dama* 2017; 25: 333-39.
3. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1353-59.
4. Rogers CA, Angelini GD, Culliford LA, Capoun R, Ascione R. Coronary surgery in patients with preexisting chronic atrial fibrillation: early and midterm clinical outcome. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1676-82.
5. Gensini GG A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
6. Chiha J, Mitchell P, Gopinath B et al. Prediction of coronary artery disease extent and severity using pulse wave velocity. *PLoS One* 2016; 22; 11: 0168598.
7. Avci A, Fidan S, Tabakci MM et al. Association between the Gensini Score and Carotid Artery Stenosis. *Korean Circ J* 2016; 46: 639-45.
8. Mariscalco G, Engström KG. Postoperative atrial fibrillation is associated with late mortality after coronary surgery, but not after valvular surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1871-76.
9. Altindoger N, Dogan A, Bolukcu A et al. Usefulness of troponin I for prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Turk Gogus Kalp Dama* 2016; 24: 439-45.
10. Yildirim E, Iyisoy A, Celik M et al. The Relationship Between Gensini Score and In-Hospital Mortality in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *International Journal of Cardiovascular Sciences* 2017; 30: 32-41.
11. Banach M, Rysz J, Drozd JA et al. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report. *Circ J* 2006; 70: 438-41.
12. Mariscalco G, Engström KG, Ferrarese S, et al. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1364-72.
13. Al-Shanafey S, Dodds L, Langille D, Ali I, Henteleff H, Dobson R. Nodal vessels disease as a risk factor for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 821-26.
14. Gecmen C, Babur Guler G, Erdogan E et al. SYNTAX score predicts postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump isolated coronary artery bypass grafting surgery. *Anatol J Cardiol*. 2016; 16: 655-61.
15. Fukui T, Uchimuro T, Takanashi S. EuroSCORE II with SYNTAX score to assess risks of coronary artery bypass grafting outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 66-71.

■ Orjinal Makale

Mitral anüler kalsifikasyon ile prognostik nütrisyonel indeks arasındaki korelasyon

The correlation between mitral annular calcification and prognostic nutritional index

Veysel Ozan TANIK* , Hilal Erken PAMUKCU 

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Hastaların nütrisyonel durumu ve mitral anüler kalsifikasyon (MAK) arasında ilişki, daha önce herhangi bir şekilde ortaya konulamamıştır. Daha önceki çalışmalarda prognostik nütrisyonel indeksin (PNİ) kolorektal kanserli hastalarda operasyon sonrası septik komplikasyonlar ve ST yükselmeli miyokart enfarktüsü gibi birçok hastalıkta prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı PNİ ile MAK varlığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya ekokardiyografi laboratuvarına başvuran 398 hasta dahil edildi. MAK saptanan 310 hasta ile çalışma grubu, MAK saptanmayan 88 kişi ile kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna; yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı gibi demografik özellikler açısından, MAK (+) grupla benzer özellikler taşıyan hastalar dahil edildi. Laboratuvar parametreleri kaydedildi ve PNİ değerleri hesaplandı.

Bulgular: Gruplar arasında ortalama yaş, hipertansiyon ve diyabet varlığı açısından fark mevcut değildi. Serum albümin düzeyleri MAK (+) grupta kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük seviyelerde saptandı ($3,76 \pm 0,57$; $4,12 \pm 0,31$, $p < 0,001$). Lenfosit sayısı MAK (+) grupta kontrol grubuna göre sınırdan düşük saptandı ($1,86 \pm 0,63$; $2,02 \pm 0,66$, $p = 0,05$). Prognostik nütrisyonel indeks, mitral anulus kalsifikasyonu saptanan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($38,5 \pm 5,8$; $42,2 \pm 3,1$, $p < 0,001$). Prognostik nütrisyonel düzeyi, mitral anulus kalsifikasyonun bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamız sonuç olarak MAK varlığı ile PNİ birbiriyle ilişkili bulunmuştur. MAK pozitifliği ile düşük seviyedeki PNİ değeri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Mitral anüler kalsifikasyon; prognostik nütrisyonel indeks; malnütrisyon

Sorumlu yazar*: Veysel Ozan TANIK, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: drozantanik@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7193-4324

Gönderim: 05.07.2019 kabul: 09.10.2019

Doi: 10.18663/tjcl.587533

Abstract

Aim: Prior studies have established the importance of prognostic nutritional index (PNI) in patients with colorectal cancer and ST elevation myocardial infarction. However, the relationship between the nutritional status and the mitral annular calcification (MAC) has not been investigated yet. Hence, the aim of this study was to examine the relationship between the presence of MAC and the PNI.

Material and Methods: In total, 398 patients who were admitted to our cardiology department were included in this retrospective analysis. A total of 310 patients with MAC (+) constituted the study group, while 88 subjects without MAC (-) were accepted as a control group. Clinical characteristics of the patients including age, sex, hypertension and diabetes mellitus were retrieved from hospital electronic database. The PNI was calculated using the following equation: $10 \times \text{serum albumin (g/dL)} + 0.005 \times \text{total lymphocyte count (per mm}^3\text{)}$.

Results: Serum albumin levels were found to be significantly lower in the MAC (+) group compared to the control group (3.76 ± 0.57 vs. 4.12 ± 0.31 , $p < 0.001$, respectively). Total lymphocyte count of the MAC group was also significantly lower than the control group (1.86 ± 0.63 vs. 2.02 ± 0.66 , $p = 0.05$, respectively). Notably, the PNI of the MAC (+) group were significantly lower than the MAC (-) group (38.5 ± 5.8 vs. 42.2 ± 3.1 ; $p < 0.001$, respectively). In correlation analysis, the PNI was found to be negatively correlated with the presence of MAC ($r = -0.285$; $p < 0.001$).

Conclusion: We found that the presence of MAC is significantly associated with lower levels of the PNI.

Keywords: mitral annular calcification; prognostic nutritional index; malnutrition

Giriş

Mitral anüler kalsifikasyon (MAK); mitral kapağı destekleyen halkada lipit ve kalsiyum depolanması sonucu oluşan kronik, dejeneratif bir süreçtir [1]. Tüm yaş gruplarını içine alan ekokardiyografik çalışmalarda MAK sıklığı %2,8 ile %6,3 arasında değişmektedir [2].

MAK'ın sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 50 yaş üzeri hasta otopsi serilerinde, MAK insidansı yaşa ve cinsiyete bağlı olarak %10-15 arasında değiştiği saptanmıştır [3].

Hastalığın temel patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte aterosklerotik ve inflamatuvar süreçlerin MAK oluşumunda etkin rol oynadıkları düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz risk faktörlerinden ileri yaş, hipertansiyon (HT), diyabet (DM) ve hiperlipideminin (HL) MAK gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir [4].

İleri yaşta hastalarda protein enerji malnütrisyonu (PEM) nadir olmayan bir sağlık sorunudur. Çeşitli çalışmalarda, kullanılan nütrisyon belirtecine ve sınır değerlere göre değişimle birlikte, PEM yaşlı hastalarda %20-78 arasında değişen sıklıkta karşımıza çıkmaktadır [5,6].

Prognostik nütrisyonel indeks (PNI) serum albümin ve lenfosit değerlerine dayanarak kişinin immünolojik nütrisyonel durumunu yansıtan kombine bir skordur. Sadece kan

parametrelerine ihtiyaç duyduğundan bu indeksi hesaplamak zor değildir ve maliyet-etkin bir yöntemdir. PNI daha önceki çeşitli çalışmalarda birbirinden farklı inflamatuvar süreçlerle ilgili bulunmuştur [7,8].

Biz bu çalışmamızda ileri yaşta hastalarda görülen MAK ile yine ileri yaşta hastaların bir sağlık sorunu olan malnütrisyonun göstergesi olarak kullanılan PNI arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Ocak 2016 ve Aralık 2018 arasında ekokardiyografi laboratuvarımıza başvurup MAK saptanan 310 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. Bu çalışma grubuyla yaş, cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon varlığı gibi benzer demografik özelliklere sahip 88 tane MAK bulunmayan hastadan kontrol grubu oluşturuldu.

Tüm hastaların laboratuvar ve ekokardiyografik verileri hastane sisteminden tarandı ve kayıt altına alındı. Tüm hastaların prognostik nütrisyonel durumu PNI değerleri: $10 \times \text{serum albümin (g/dl)} + 0.005 \times \text{total lenfosit dağılımı (per mm}^3\text{)}$ formülü ile hesaplanarak kaydedildi.

Malignitesi, akut ve kronik enfeksiyonu, kronik inflamatuvar hastalığı, protez kalp kapağı, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, steroid kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Siroz, akut ve kronik hepatiti bulunan hastalar

çalışmaya alınmadılar. Kronik böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dk/1.73 m²) bulunan veya hayatının herhangi bir döneminde diyaliz tedavisi alan hastalar çalışmadan dışlandı. Yine laboratuvar parametrelerinde benzer başvuru tarihlerinde serum albümin değeri bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), Dünya Sağlık Örgütü tarafından normal VKİ olarak kabul edilen 18-25 kg/m² aralığındaydı.

Kan örnekleri hastaların antekübital venlerinden 12 saatlik açlık sonrası sabah poliklinik muayenesi sırasında alındı. Hemogram ve biyokimya parametreleri Beckman Coulter LH 780 (Beckman Coulter Ireland, Inc, Mervue, Galway, Ireland) cihazında standart biyokimyasal teknikler kullanılarak analiz edildi.

Serum albümin düzeyi otomatik biyokimyasal analiz cihazı Roche Diagnostics Cobas 8000 c502 ile belirlendi. Serum albumin seviyelerinin belirlemek için bromokresol yeşili metodu uygulandı. Serum albümin değerinin normal aralığı hastanemiz laboratuvarında 3,5–5,5 mg/dL olarak kabul edilmektedir.

Hipertansiyon varlığı, en az iki ölçümde, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve /veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olarak saptanması veya aktif antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı.

12 saatlik açlık sonrası alınan kanda kan şekeri (AKŞ) düzeyi 126 mg/dl ve üzerinde ise ya da daha önceden diyabet (DM) tanısı almışsa bireylerde "DM var" olarak kabul edilmiştir

Mitral anüler kalsifikasyon, parasternal uzun veya kısa eksende, apikal dört veya iki boşluk görüntüleri açısında atriyoventriküler oluk ile mitral kapak ön veya arka yaprakçığının birleştiği yerde lokalize olan oldukça yansıtıcı özellikleri olan yoğun ekokardiyografik yapı olarak tanımlandı [9,10].

Hastanemizin etik ve araştırma komitesinden araştırma için etik onayı alındı. Araştırma sırasında Helsinki Bildirge'sindeki ilkelere göre hareket edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerden dahil edildiklerine dair onam alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 (Statistical Package for Windows, Chicago, Illinois, USA) programı ile yapıldı. Devamlı değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma ile normal dağılım göstermeyenler ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri ile belirtildi. Kategorik veriler sayılar ve yüzdeler olarak belirtildi. Verilerin normal dağılımını incelemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı.

Sayısal değişkenler için Student-t testi veya Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanıldı. İki bağımsız sayısal değişken arası ilişki Spearman's ve Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma gruplarının demografik özellikleri, antihipertansif ve antidiyabetik tedavi kullanım oranları, ekokardiyografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1 ve 2'de gösterilmektedir. MAK (+) ve MAK (-) gruplar arası yaş, cinsiyet dağılımı, DM, HT açısından fark mevcut değildi. İki grup arasında antihipertansif ve antidiyabetik tedavi kullanımları açısından fark bulunmamıştır. Ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılmasında sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ($46 \pm 5,2$; $44 \pm 4,1$, $p < 0,001$), sol atriyum çapı [$40(37-43)$; $35(33-40,5)$, $p < 0,001$] ve pulmoner arter sistolik (PASB) basıncı [$35(28-40)$; $27(20-30)$, $p < 0,001$] MAK (+) grupta MAK (-) gruba göre istatistiksel bakımdan anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde saptanmıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve asendan aort çapı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Tablo 1: Grupların bazal karakteristikleri ve ekokardiyografi parametreleri

Parametreler	Kontrol grubu (n=88)	MAK (+) grup (n=310)	P değeri
Erkek, n (%)	39 (44.3%)	114 (36.8 %)	0.123 ^a
Yaş, yıl	71.45	72.4	0.401 ^b
Hipertansiyon, n(%)	63 (71.6 %)	230 (74.2 %)	0.359 ^a
Diyabetes Mellitus, n(%)	43 (46.6%)	168 (54.2%)	0.223 ^a
Antihipertansif kullanımı, n(%)	63 (71.6 %)	229 (73.9%)	0.455 ^a
OAD kullanımı, n(%)	43 (46.6%)	166 (53.5%)	0.388 ^a
İnsülin kullanımı, n(%)	4 (4,5%)	10 (3.2%)	0.531 ^a
Sol V DSÇ (mm)	44 \pm 4.1	46 \pm 5.2	<0.001 ^b
Sol V EF (%)	59.5(55.5-60)	60(55-60)	0.396 ^c
Sol atriyum çapı (mm)	35(33-40.5)	40(37-43)	<0.001 ^c
Asendan aorta çapı (mm)	34.6 \pm 5.0	35.3 \pm 3.9	0.113 ^b
PASB (mmHg)	27(20-30)	35(28-40)	<0.001 ^c

a: pearson chi-square; b: Student's Ttest; c: Mann Whitney U test; OAD:oral Antidiyabetik; V ventrikül; DSÇ: diyastol sonu çap; PASP: pulmoner arter sistolik basıncı

Tablo 2: Grupların laboratuvar değerleri

Parametreler	Kontrol grubu	MAK (+) grup	P değeri
Total kolesterol,mg/dl	195.5 (168-223)	182 (154-212)	0.025 ^a
LDL-kolesterol,mg/dl	133.7±32	126.3±35	0.106 ^b
HDL-kolesterol,mg/dl	46.5±11.4	40.3±10.4	<0.001 ^b
Trigliserit, mg/dl	153 (106-189)	142 (103-193)	0.459 ^a
Glukoz, mg/dl	106(90-124)	112(93-156)	0.006 ^a
BUN, mg/dl	40(34-46)	45(34-59)	0.020 ^a
Kreatinin, mg/dl	0.9(0.8-1.1)	1.0(0.8-1.2)	0.087 ^a
Total protein, g/dl	7.0±0.52	6.8±0.82	0.005 ^b
Albumin, g/dl	4.12 ±0.31	3.76±0.57	<0.001 ^b
Kalsiyum, mg/dl	9.5(9.3-9.8)	9.3(8.8-9.7)	<0.001 ^a
Fosfor, mg/dl	3.3 (3.1-3.6)	3.7 (3.3-4.0)	<0.001 ^a
Hemoglobin, g/dl	13.4±1.5	12.5±1.9	<0.001 ^b
RDW (%)	14.1 (13.4-15.1)	15.1(14.1-16.5)	<0.001 ^a
Beyaz kan hücresi sayısı, 10 ⁹ /l	7.6±1.9	7.8±1.9	0.546 ^b
Nötrofil sayısı, 10 ⁹ /l	4.67 ±1.46	5.06 ±1.65	0.046 ^b
Lenfosit sayısı, 10 ⁹ /l	2.02 ±0.66	1.86±0.63	0.050 ^b
PNİ	42.2±3.1	38.5±5.8	<0.001 ^b

a:Mann Whitney U test;b: Student's T test ; BUN: kan üre nitrojeni; LDL-C: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği ; PNİ: prognostik nutrisyonel indeks. veriler ortalama±SD, median (çeyrekler arası aralıklar) olarak belirtildi.

MAK (+) grupta MAK (-) gruba göre total kolesterol daha düşük [195,5 (168-223); 182 (154-212), p=0.025];HDL daha düşük (40,3±10,4; 46,5±11,4,p<0.001) saptandı.Açlık kan glukozu açısından karşılaştırıldığında MAK (+) grubun kontrol grubuna göre açlık kan şekeri düzeyleri daha yüksek saptandı. [112(93-156);106(90-124),p =0.006]. Total protein düzeyleri MAK(+) grupta kontrol grubuna göre daha düşük(6,8±0,82; 7,0±0,52, p=0.005) seviyelerde saptandı. Yine serum albümin düzeyleri MAK (+) grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük seviyelerde saptandı(3,76±0,57;4,12 ±0,31,p<0.001).MAK (+) grupta kalsiyum seviyeleri daha düşük [9.3 (8.8-9.7); 9,5(9,3-9,8), p<0.001], fosfor seviyeleri ise daha yüksek [3,7 (3,3-4,0), 3,3 (3,1-3,6), p<0.001] saptandı.

Hemogram parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; hemoglobin ve kırmızı hücre dağılım değeri (RDW) değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı (p<0,001). Lenfosit sayısı MAK (+) grupta kontrol grubuna göre sınırda düşük saptandı (1,86±0,63; 2,02 ±0,66,p =0.05).

Prognostik nutrisyonel indeks (PNİ) MAK (+) grupta 38,5±5,8, MAK (-) grupta 42,2±3,1 olup istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p<0.001).

Korelasyon analizinde, MAK pozitifliğiyle anlamlı yönde ilişkili parametreler incelendiğinde; ekokardiyografik parametrelerden, sol ventrikül diyastol sonu çapı(r=0,182;p<0.001),PASB

(r=0,364, p<0,001) ve sol atriyum çapı (0,338, p<0.001) ile pozitif yönde korelasyon saptandı; MAK pozitifliğiyle anlamlı yönde ilişkili laboratuvar parametreleri incelendiğinde,açlık kan şekeri (r=0,154, p=0.001),BUN (0,148, p=0.002),fosfor (0,233, p<0.001) ve RDW (0,213, p<0.001) pozitif yönde korelasyon; kalsiyum (r=- 0,209, p<0.001) ve hemoglobin (r=-0,210 , p<0.001) düzeyleri negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon gösterdi.MAK varlığıyla PNİ arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif yönde korelasyon saptandı (r=-0,285; p<0.001)Tablo 3.

Tablo 3. Korelasyon analizinde MAK pozitifliği ile ilişkili saptanan parametreler

	r	P value
Sol V EDÇ	0.182 ^b	<0.001
Sol atriyum çapı	0.338 ^a	<0,001
PASB	0.364 ^a	<0.001
Açlık kan şekeri	0.154 ^a	0.001
BUN	0.148 ^a	0.002
Kalsiyum	-0.209 ^a	<0.001
Fosfor	0.233 ^a	<0.001
Hemoglobin	-0.210 ^b	<0.001
RDW	0.213 ^a	<0.001
PNİ	-0.285 ^b	<0.001

r:rho correlation coefficient;a:Spearmen-rho correlation coefficient;b:Pearson-rho correlation coefficient BUN: kan üre nitrojeni; RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği ; PNİ: prognostik nutrisyonel indeks.

Tartışma

Mitral anulus kalsifikasyonu mitral kapak halkasının dejeneratif kalsifikasyonu ile karakterizedir [11]. MAK sıklığının ileri yaşta ve kronik böbrek yetmezliği varlığında arttığı bilinmektedir [12].

Daha önceki çalışmalarda MAK varlığının, sinoatriyal hastalık, atriyoventriküler blok ve interventriküler iletim bozuklukları ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Atriyoventriküler nod, his demeti ve dalları gibi iletim yolları mitral anulusa komşudur ve anulusta biriken kalsiyumun bu yapılarda hasara neden olduğu düşünülmektedir[13].

Ayrıca MAK varlığının endokardit, hipertrofik kardiyomyopati, sistemik ateroskleroz, atriyal fibrilasyon (AF), serebrovasküler olay (SVO) ve aort kapak kalsifikasyonu gibi birçok klinik olayla ilişkisi ortaya konmuştur [14,15,16]. Tüm bu kliniklerin gelişme ihtimali aslında MAK'ın çok masum bir patoloji olmadığını ve eşlik edebilecek patolojiler ve komorbiditeler açısından dikkatli bir gözlem gerektirdiğini ortaya koymaktadır.

Ateroskleroz fizyopatogenezinde olduğu gibi MAK'ın fizyopatogenezin de de inflamasyonun önemli bir rolü olduğuna ilişkin kanıtlar artmaktadır[17,18]. Vücutta inflamasyona yanıt olarak çeşitli parametrelerde artışlar ve azalmalar saptanabilir. Ve bu parametreler vücuttaki inflamasyonun indirekt göstergesi olarak kullanılabilirler. Bu yüzden MAK fizyopatogenezinde de önemli bir yere sahip olan vücuttaki inflamasyonun gösterilmesi büyük bir öneme sahiptir. Bugüne kadar birçok kan parametresi MAK'ı öngörmede kullanılmıştır.

Daha önceki çeşitli çalışmalarda C-reaktif protein, hücreler arası adezyon molekülü-1 ve interlökin-6 gibi inflamatuvar göstergelerin kapak kalsifikasyonu olan hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir.

Yine birbirinden farklı çalışmalarda MAK varlığı ile günümüzde inflamatuvar belirteç olarak kullanılan nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve monosit sayısının yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) oranı ile ilişki ortaya konmuş olup bu belirteçlerin aynı zamanda aterosklerotik hastalıklarla da ilişkisi saptanmıştır [19].

Nütrisyon durumunu her yönüyle değerlendirebilen bir parametre henüz geliştirilememiştir. Bu amaçla prognostik nütrisyonel indeks (PNI), nütrisyonel risk indeksi (NRI) gibi formüller ortaya atılmıştır [20,21]. PNI hastaların hem immünolojik hem de nütrisyonel durumunu yansıtan kombine bir indekstir. PNI hastalardan alınan periferik venöz kan örneğinden albümin ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanır.

Hipoalbüminemi, kronik hastalığı olan kişilerde inflamasyonun

ve yetersiz protein ve kalori alımının bir sonucudur. İnflamasyon ve yetersiz beslenme albüminin hem sentez hızını azaltır hem de yıkımını artırır; ayrıca albüminin ekstra vasküler boşluğa geçişi de artar. Sonuç olarak hipotalbüminemi ile karşılaşılır. Özetle kronik hastalıkta albümin seviyesindeki düşüşlerin sebebi hem inflamasyon hem de malnütrisyon olabilmektedir.

Malnütrisyonun başlıca etkilerinden biri de immün sistem üzerinedir. Malnütrisyon durumunda lenfatik dokularda atrofi gelişir, hücrel immünite bozulur ve bakterisitik lökosit aktivitesi azalır. Timustaki lenfositlerde hasar ve timüs atrofi oluşur. Malnütrisyonunda interlökin metabolizması, özellikle IL-1 aktivitesi baskılanmıştır. Bozulmuş IL-1 aktivitesi lenfositlerin üretim hızında azalmaya yol açar[22]. Sonuç olarak malnütrisyon durumunda lenfopeni karşımıza çıkabilir.

Sistemik inflamasyonda lenfositler inflamasyonun düzenleyici ve koruyucu bileşenini oluştururlar. İnflamasyona yanıt olarak lenfosit sayısında azalmalar saptanır. PNI'nin bir bileşeni olan lenfosit sayısı hem malnütrisyonunda hem de sistemik inflamasyonda azalarak PNI değerinde düşüklüğe yol açar. Bu da bizlere inflamasyon ve/veya malnütrisyonun şiddetini göstermede PNI değerinin düşüklüğünün kullanılabileceğini gösterir.

PNI, gastrointestinal sistem cerrahisi olacak hastaların peri-operatif immüno-nütrisyonel durumunu ve prognozunu belirlemek için de kullanılmaktadır. PNI'nin 40'ın altında olması komplikasyon, sepsis ve ölüm riskini yüksek güvenilirlikle öngörebilmektedir. PNI aynı zamanda tümör oluşumu ve kansere progresyonunu gösteren bir sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir[23,24]. PNI daha önce ileri evre pankreatik kanser hastalarında sistemik inflamatuvar göstergeleri olan PLO ve NLO ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır[25]. PNI yine daha önce kronik inflamatuvar bir hastalık olan sistemik lupus eritematozusta hasta rekürrensi, CRP ve sedim değerleri ile bağımsız olarak ilişkili saptanmış bir inflamatuvar belirteç olarak tanımlanmıştır[26].

Yine PNI daha önce inflamasyonun eşlik ettiği ve MAK ile benzer inflamatuvar patofizyolojiye sahip olan konjestif kalp yetmezliği, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü ve akut koroner sendrom hastalarında prognoz ile ilişkili bulunmuştur [27,28].

Bu bilgilerin ışığında düşük PNI düzeyinin inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Yine düşük PNI değerleri ile ateroskleroz ve risk faktörleri arasındaki ilişkisi aşıkardır. Daha önce herhangi bir çalışmada PNI ve MAK arasında ilişki gösterilmemiştir. Bu durumda ateroskleroza benzer risk faktörlerine sahip olan MAK ile PNI düzeyi arasında bir ilişki olabileceğini düşünmek mantıklı olabilir.



Çalışmamızda, inflamatuvar ve nütrisyonel bir belirteç olarak kullanılan PNI ile MAK varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda PNI düzeyleri MAK(+) olan hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışma kesitsel ve retrospektif bir dizayna sahiptir bu nedenle PNI'nin prognostik değerini gösteren verilerimiz mevcut değildir. Daha büyük hasta popülasyonları ile yapılacak ileriye dönük çalışmalar ile MAK varlığı ve PNI arasındaki ilişki ve prognostik klinik önemi netleştirilebilir.

Sonuç

Düşük PNI düzeyleri MAK varlığı ile ilişkilidir. Ölçümü kolay, erişilebilir ve ucuz bir parametre olan PNI, MAK varlığının belirteci olarak kullanılabilir ve düşük PNI düzeyi, MAK'ın fizyopatolojisinde inflamasyonun rol aldığını desteklemektedir ve MAK olan hastalarda devam eden bir inflamasyonun varlığını gösteriyor olabilir. Kronik inflamasyonun özellikle aterosklerotik hastalık etyopatogenezinde baş rol oynadığı düşünüldüğünde, MAK mevcudiyeti olan hastalarda aynı zamanda eşlik eden PNI düşüklüğü belki de kardiyovasküler hastalık gelişimi riski taşıyan ve bu açıdan daha yakın takip gerektiren hasta popülasyonunu belirlemek amacıyla kullanılabilir. Daha anlamlı ve kapsamlı çıkarımlar yapabilmek için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi:

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. D'Cruz I, Panetta F, Cohen H et al. Submitral calcification or sclerosis in elderly patients: M-mode and two-dimensional echocardiography in mitral anülüs calcification. *Am J Cardiol* 1979; 44: 31-38.
2. Forman MB, Virmani R, Robertson RW. Mitral annular calcification in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1984; 85: 367-71.
3. Labovitz JA, Nelson JG, Windhorst DM, Kennedy HL, Williams GA of mitral valve dysfunction from mitral annular calcium as detected by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1985; 55: 133-37.

4. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1987; 59: 381-82.
5. Constans T, Bacq Y, Bréchet JF, Guimot JL, Choutet P, Lamise F. Protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 263-68.
6. Persson MD, Brismar KE, Katzarski KS, Nordenstrom J, Cederholm TE. Nutritional status using mini nutritional assessment and subjective global assessment predict mortality in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1996-2002.
7. Mohri T, Mohri Y, Shigemori T, Takeuchi K, Itoh Y, Kato T. Impact of prognostic nutritional index on long-term outcomes in patients with breast cancer. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 170.
8. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S et al. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 1048-57.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2015; 16: 233-70.
10. Kohsaka S, Jin Z, Rundek Tet al. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community: the Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovascular Imaging* 2008; 1: 617-23.
11. Nestico PF, Depace NL, Morganroth J, Kotler MN, Ross J. Mitral annular calcification: clinical, pathophysiology, and echocardiographic review. *American Heart Journal*. 1984; 107: 989-96.
12. Aronow WS. Mitral annular calcification: Significant and worth acting upon. *Geriatrics* 1991; 46: 73-86.
13. Nair C.K, Runco V.E, Verson G.T. Conduction defects and mitral anülüs calcification. *Br Heart J* 1980; 44: 162-67.
14. Feindel CM, Tufail Z, David TE, Ivanov J, Armstrong S. Mitral valve surgery in patients with extensive calcification of the mitral anülüs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 777-82.
15. Eicher JC, Soto FX, De Nadai L, et al. Possible association of thrombotic, nonbacterial vegetations of the mitral ring- mitral annular calcium and stroke. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1712-15.

16. Nair CK, Kudesia V, Hansen D, et al. Echocardiographic and electrocardiographic characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1428–30.
17. Kurtoglu E, Korkmaz H, Akturk E, Yilmaz M, Altas Y, Uckan A. Association of mitral annulus calcification with high-sensitivity C-reactive protein, which is a marker of inflammation. *Mediators of Inflammation* 2012; 2012: 606207.
18. Varol E, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification. *Blood Coagulation&Fibrinolysis* 2014; 25: 557-60.
19. Pamukcu HE, Aker M. Association between monocyte to HDL cholesterol ratio and mitral annulus calcification. *J Surg Med* 2019; 3: 44-48.
20. Meakins J. Therapeutic approaches to anergy in surgical patients. *Surgery and levamisole*. *Ann Surg* 1979; 190: 286-88.
21. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980; 139: 160-67.
22. Buzby GP, Williford WO, Peterson OL. A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patient: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 357-65.
23. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a Systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9: 69
24. Yang L, Xia L, Wang Y et al. Low Prognostic Nutritional Index (PNI) Predicts Unfavorable Distant Metastasis-Free Survival in Nasopharyngeal Carcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *PLoS ONE* 2016; 11: 158853
25. Geng Y, Qi Q, Sun M, Chen H, Wang P, Chen Z. Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1508-14.
26. Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Prognostic nutritional index is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27: 1697-705.
27. Doi S, Iwata H, Wada H et al. A novel and simply calculated nutritional index serves as a useful prognostic indicator in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2018; 262: 92-98.
28. Narumi T, Arimoto T, Funayama A et al. Prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2013; 62: 307-13.

■ Original Article

Monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio is superior to neutrophil/lymphocyte ratio in the prediction of 3-month overall death in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention

Monosit/Yüksek-yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranının, perkütan koroner girişim uygulanan akut st-elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında 3-aylık mortaliteyi öngördürmede nötrofil/lenfosit oranına üstünlüğü

Erdogan SOKMEN* , Mustafa CELIK 

Ahi Evran University, Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Kırşehir/TURKEY

Abstract

Aim: Although 30-day mortality rates were improved in the setting of acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI), the same does not hold true for longer-term mortality rates. The ratios of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol (MHR) and neutrophil to lymphocyte (NLR) are novel markers with diagnostic and prognostic significance in various disease conditions. Our aim was to evaluate the predictive role of MHR and NLR in in-hospital and 3-month overall death in STEMI patients treated with percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and Methods: A total of 184 consecutive STEMI patients undergoing PCI were included. NLR, MHR, clinical and demographic characteristics, and syntax scores were recorded. The patients were divided into two groups according to the median MHR (group 1, n=92; group 2, n=92). In-hospital and 3-month overall death were noted as the primary outcome.

Results: Median MHR was 19.31. In-hospital mortality and 3-month mortality occurred in 14 (15.2%) and 21 (22.8%) patients, respectively. NLR and number of the patients with cardiogenic shock on admission were greater in group 2. No mortality occurred in group 1. In multivariate logistic regression analysis, higher low-density lipoprotein cholesterol level, higher syntax score and MHR, but not NLR, were independently associated both with in-hospital and 3-month overall death. In ROC analysis, MHR >36.6 and MHR >46.81 emerged as cut-off values for in-hospital and 3-month mortality, respectively.

Conclusion: MHR but not NLR may be utilized in the prediction of in-hospital and 3-month overall death in acute STEMI patients treated with primary PCI.

Keywords: monocyte to HDL ratio; neutrophil to lymphocyte ratio; mortality; acute myocardial infarction

Corresponding author*: Erdoğan Sökmen, Ahi Evran University, Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Kırşehir/TURKEY

E-mail: erdoganmen@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8170-5912

Received: 17.03.2019 accepted: 22.04.2019

Doi: 10.18663/tjcl.541023

Öz

Amaç: Akut ST-elevasyonlu miyokard enfarktüsünde (STME) 30-günlük mortalite oranlarında iyileştirme sağlanabilmiş olmasına rağmen, aynı durum daha uzun süreli mortalite oranlarında sağlanamamıştır. Monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (MHO) ve nötrofil/lenfosit (NLO) oranları, çeşitli hastalık durumlarında prognostik ve tanısal öneme sahip yeni belirteçler arasındadır. Bu çalışmadaki amacımız, MHO ve NLO'nun perkütan koroner girişim (PKG) uygulanmış akut STME hastalarında hastane içi ve 3 aylık mortaliteyi öngördürücü rolünü değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya PKG uygulanmış toplam 184 STME hastası dahil edildi. Hastalara ait NLO, MHO, klinik ve demografik özellikler ile Syntax skorları kaydedilmiş olup hastalar medyan MHO değerlerinde göre iki gruba ayrıldı (grup 1: 92 hasta; grup 2: 92 hasta). Hastane içi ve 3 aylık mortalite oranları birincil sonlanım noktası olarak kaydedildi.

Bulgular: Medyan MHO 19,31 olarak hesaplandı. Hastane içi ve 3 aylık mortalite sırasıyla 14 (%15,2) ve 21 (%22,8) hastada gerçekleşti. NLO ve kardiyojenik şok ile başvuru, grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Grup 1'de hiçbir hastada mortalite gelişmedi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yüksek düşük-yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyinin, yüksek Syntax skorunun ve yüksek MHO'nun, hastane içi ve 3 aylık mortalite ile bağımsız ilişkiye sahip olduğu tespit edildi. Fakat aynı ilişki NLO ile gösterilemedi. ROC analizine göre hastane içi ve 3 aylık mortaliteyi öngördüren MHO kestirim değerleri sırasıyla >36,6 ve >46,81 bulundu.

Sonuç: PKG uygulanmış akut STME hastalarında MHO, hastane içi ve 3 aylık mortaliteyi öngördürmede fayda sağlayabilmekte iken aynı fayda NLO ile sağlanamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: monosit/HDL oranı; nötrofil/lenfosit oranı; mortalite; akut miyokard enfarktüsü

Introduction

Although a dramatic improvement in 30-day mortality rates has been achieved in acute coronary syndromes (ACS), not a dramatic improvement was achieved in longer-term mortality rates in the preceding 20 years [1]. Acute ST-elevation myocardial infarction (STMI) belongs to the entities comprising the term "ACS", and constitutes nearly one third of the patient population worldwide who were admitted to the hospital with an ACS [2]. In this regard, new measures and predictors are warranted in order for the physicians to anticipate better not only the in-hospital mortality but also the longer-term and shorter-term mortality rates among STMI survivors, and provide a closer-follow up for them.

A close relationship has been well recognized between generalized vascular inflammation and atherosclerosis-related plaque formation as well as plaque ruptures. Circulating levels of leukocytes, especially the neutrophil differential, had already been documented to recognize ACS patients at higher risk of major adverse cardiovascular events (MACE) [3]. However, the ratio of neutrophil to leukocyte (NLR) was proposed as a more accurate prognostic indicator compared with either sole neutrophil or lymphocyte counts in a setting of stable coronary artery disease (CAD) or ACS [3-5].

Monocytes constitute a subgroup of leukocytes and their high level, especially the subgroup featuring CD14⁺⁺, was proposed to relate with future coronary diseases [6, 7]. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) plays pivotal role in the protection against the generation of atherosclerotic plaques, mainly by refraining the macrophage migration and lipid accumulation under vascular intima [7]. In recent years, the ratio of monocyte count to HDL-C (MHR) appealed to the physicians owing to its potential role in the anticipation of the balance between the pro- and anti-atherogenic status, and hence cardiovascular (CV) events and prognosis [6, 8-13]. Although MHR was demonstrated to have associated with in-hospital MACE in STMI patients, there is no study to date evaluating the relationship of admission MHR in the prediction of 3-month all-cause mortality in acute STMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI).

When it comes to the comparison of these two parameters of prognostic significance in ACS settings, namely MHR and NLR, there is no study comparing the superiority, if any, of these 2 parameters in acute STMI patients. Hence, we sought in the present study to investigate which of these parameters on admission predicts better the 3-month overall death in STMI patients undergoing a successful PCI.



Material and Methods

Study population

In this single center study, a total of 184 consecutive patients presenting with STMI (46 females and 138 males) to our tertiary center and treated with PCI between July 2017 and September 2018 were retrospectively included. The relevant baseline data to the clinical and demographical characteristics together with the physical examination, echocardiographic and coronary angiographic findings of the patients were retrieved through archive search of the patients' medical records. Moreover, information with regard to in-hospital and/or 3-month mortality status of the patients included was obtained either by medical archive search or through phone contact to the patients or their relatives in case of inability to reach their prospective medical records.

Diagnosis of an acute STMI was ascertained based on the presence of following criteria: detection of an increase/decrease in cardiac troponins accompanied by at least one of the such following features as symptoms conducive to ischemia; new / presumed new ST segment elevation in ≥ 2 contiguous leads with or new left bundle branch block; appearance of pathological Q waves in the electrocardiogram; new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality as evident through imaging modalities; and angiographic demonstration of thrombus in the coronary arteries [14].

The exclusion criteria were defined as follows: history of a recent myocardial infarction; active infection or chronic inflammatory disease thrombolytic agent administration before PCI; severe hepatic, renal, hematological disease; and, history of neoplastic or rheumatologic disease. Our study followed the standards set by the Declaration of Helsinki and received approval from the institutional committee for ethics. Cardiogenic shock was defined as systolic blood pressure (SBP) < 90 mmHg for longer than 30 min or need for pharmacologic or mechanic support to maintain SBP > 90 mmHg, together with such findings regarding end-organ hypoperfusion as urine output < 30 mL/h, cold extremities, altered mental status, and elevated lactate level [15].

Transthoracic echocardiographic evaluation of the enrolled patients were performed using a standard device (Vivid S5, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Calculation of left ventricular ejection fraction was through modified Simpson's rule. Echocardiographic evaluation was performed as per the standards of American Society of Echocardiography [16].

Coronary Angiography, the Syntax Score and Percutaneous Coronary Intervention

All patients were treated by complying with the recommendations of the STMI guideline [17]. Once the written informed consent for cardiac catheterization was obtained, an emergency coronary angiography was performed in all subjects on the basis of standard techniques. Cineangiographic views were evaluated in Axiom workstation (Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) by two experienced cardiologist blinded to the study data. Pertinent scores were given to the lesions with a $\geq 50\%$ diameter stenosis in a coronary artery with ≥ 1.5 mm diameter by use of the SYNTAX score calculator (<http://www.syntaxscore.com>). If the cardiologists conflict about the lesions, the ultimate score was decided by averaging the scores calculated by each cardiologist.

Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (tirofiban) was administered to the patients in the catheterization laboratory at the operator's discretion. All PCIs performed in eligible patients were performed using the standard clinical practice and choice between the alternatives of drug-eluting stent or bare metal stent was at the operator's discretion. Successful stent implantation in infarct-related artery was fulfilled in all patients.

Laboratory Measurement

Blood samples were obtained on admission to the emergency department and immediately transferred to the laboratory. Measurement of serum biochemical parameters was fulfilled with the help of a clinical chemistry analyzer (Roche Hitachi Cobas c8000 autoanalyzer, Roche Diagnostic Corp., Mannheim, Germany). Hematological parameters were determined by using an automated blood cell counter (Sysmex XN-1000, Sysmex Corporation, Kobe, Japan). Monocyte count was divided by HDL-C to end up with the baseline MHR.

Statistical analysis

Statistical analysis of the study variables was carried out by way of SPSS (SPSS for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA). Distribution pattern of the quantitative variables were evaluated Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Descriptive statistic for the study variables were expressed as median (25th – 75th IQR), and numbers (%). Univariate analysis of the study variables were performed using Chi-square test, Fisher's Exact test, Mann-Whitney U test and independent t-test, where appropriate. The study population was divided for the comparison of the demographic and clinical features in two subgroups on the basis of median MHR as the group with MHR < 19.31 (group 1) and the group with MHR ≥ 19.31 (group 2). Bivariate logistic regression analysis was carried out on each study variable in order to examine their effect on 3-month and in-hospital overall death. Furthermore, the variables that

were detected to possess significant effect on the mortality in bivariate logistic regression model underwent a multivariate logistic regression analysis. Backward elimination method was used in order to obtain the best predictive model in the multivariate logistic regression analysis. A further receiver-operating curve (ROC) analysis was performed in an attempt to specify any probable diagnostic cut-off value of the variables that contributes the best to the logistic regression model. Two-sided $P < 0.05$ was regarded significant.

Results

Table 1 represents the demographic and clinical features of the study patients, as categorized into 2 subgroups on the basis of MHR. Compared to the group 1, group 2 had more male patients ($p=0.017$), less patients with hypertension ($p=0.001$), less patients with diabetes mellitus ($p=0.007$), more patients with smoking habit ($p=0.008$). Moreover, HDL-C was lower ($p<0.001$), while white blood cell count ($p<0.001$), hemoglobin level ($p=0.003$), neutrophil count ($p<0.001$), lymphocyte count ($p=0.003$), monocyte count ($p<0.001$), NLR ($p<0.001$), cardiac troponin I level ($p=0.003$) and Creatinin kinase-MB level ($p<0.001$) were higher in group 2 than those in group 1. Out of 92 patients in group 2, cardiogenic shock was observed on admission in 12. However, there was no shock on admission in groups 1. Furthermore, in-hospital mortality occurred in 14 patients (15.2%), while 3-month mortality occurred in 21 patients (22.8%) in group 2. On the other hand, there was no mortality observed in group 1. Other demographic and clinical characteristics and findings were not significantly different between the groups.

When it comes to the reason for mortality in group 2, it was multiorgan system failure including acute renal insufficiency in 10 patients (10.8% in group 2; 5.4% in all study population), sudden cardiac death in 5 patients (5.4% in group 2; 2.7% in all study population), and cardiogenic shock in 6 patients (13% in group 2; 6.5% in all study population). In-hospital mortality occurred in 14 patients (15.2% in group 2; 7.6% in all study population), while post-discharge mortality occurred in 7 patients (7.6% in group 2; 3.8% in all study population).

In multivariate logistic regression analysis, higher LDL-C level, higher syntax score and MHR were independently associated with both of in-hospital and 3-month overall mortality. However, NLR failed to show such a significant association with mortality ($p>0.05$).

ROC analysis yielded a cut-off value of > 36.6 , which predicted in-hospital mortality with 85.7% sensitivity and 88.8% specificity (AUC:0.939, 95%CI: 0.885-0.993, $p<0.01$).

With regard to 3-month all cause mortality, a cut-off value of >46.81 emerged with 85.7% sensitivity and 97.8% specificity (AUC:0.973, 95%CI: 0.939-0.989, $p<0.01$). AUC for NLR, syntax score and LDL-C were not statistically significant ($p>0.05$).

Discussion

Main finding in our study is that acute STMI patients with higher MHR on admission is associated with more cardiogenic shock on admission and have higher rates of in-hospital and 3-month overall mortality on follow-up. Additionally, MHR, LDL-C and syntax score, but not NLR, were independently associated with both in-hospital (Table 2, figure 1) and 3-month (Table 3, figure 2) mortality in the same patient population. As a readily available and cheap blood parameter, MHR is very likely to provide a more crucial insight into the overall in-hospital and short-term death in the setting of STMI than NLR itself.

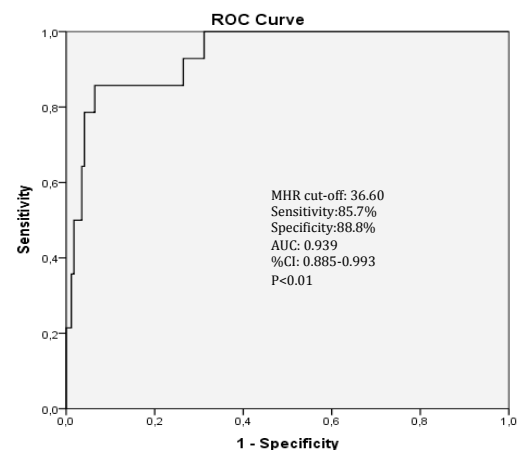


Figure 1. ROC curve for in-hospital mortality

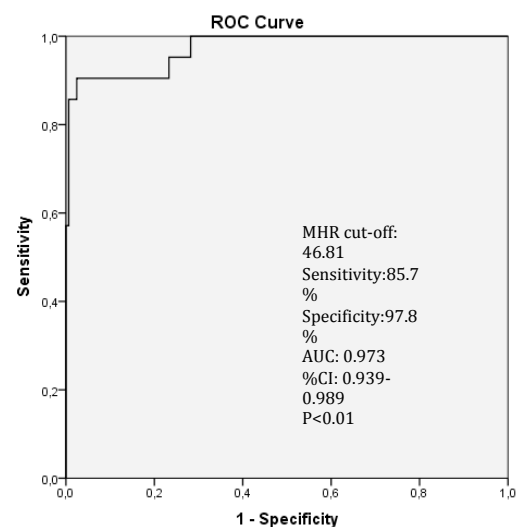


Figure 2. ROC curve for 3-month mortality.



Table 1: Demographic and clinical characteristics of the study population according to the median MHR ratio of < 19.31 and ≥19.31 (n = 184)

Characteristics	MHR		
	< 19.31 (n=92) (Group 1)	≥19.31 (n=92) (Group 2)	P
Gender, female, n (%)	30 (32.6%)	16 (17.3%)	0.017
Age (years)	62(54-69)	62(47.50-65.50)	0.069
DM, n (%)	38 (41.3%)	21 (22.8%)	0.007
CAD, n (%)	16 (17.3%)	8 (8.6%)	0.080
HT, n (%)	54 (58.6%)	32 (34.7%)	0.001
HL, n (%)	22 (23.9%)	26 (28.2%)	0.502
Smoking, n (%)	42 (45.6%)	60 (65.2%)	0.008
MI localization			0.004
Anterior	40 (43.4%)	60 (65.2%)	
Inferior	42 (45.6%)	32 (34.7%)	
Lateral	2 (2.1%)	0 (0%)	
Anterolateral	2 (2.1%)	0 (0%)	
Inferoposterior	6 (6.5%)	0 (0%)	
Shock on admission, n (%)	0 (0%)	12 (13%)	<0.001
In-hospital mortality, n (%)	0 (0%)	14 (15.2%)	<0.001
3-month mortality, n (%)	0 (0%)	21 (22.8%)	<0.001
Glucose, mg/dL	105.5(91.0-157.0)	100.0(88.0-161.0)	0.561
GFR, mL/min/1.73 m ²	76.5(60.0-94.0)	85.0(72.0-98.0)	0.154
Triglyceride, mg/dL	139.5(105.0-188.0)	152.0(113.0-228.0)	0.211
Total-C, mg/dL	156 (141.0-187.0)	174 (146.0-195.0)	0.151
LDL-C, mg/dL	79 (64.0-118.0)	93 (66.0-120.0)	0.246
HDL-C, mg/dL	41.5 (37.0-52.0)	35 (30.0-40.0)	<0.001
Calcium, mg/dL	9.3 (9.0-9.5)	9.2 (8.9-9.6)	0.843
Albumin, gr/dL	4 (3.8)	4 (3.7-4.3)	0.318
WBC, (x10 ⁹ /L)	7.49 (6.7-9.0)	12.4 (9.0-13.7)	<0.001
Hb, g/dL	13.25 (12.0-14.1)	14.1 (13.4-15.1)	0.003
Plt, (x10 ⁹ /L)	243.5 (215.0-264.0)	251 (228.5-295.0)	0.554
Neutrophil, (x10 ⁹ /L)	4.58 (3.73-5.6)	7.7 (5.0-10.1)	<0.001
Lymphocyte, (x10 ⁹ /L)	1.99 (1.55-2.7)	2.14 (1.55-3.3)	<0.001
Monocyte, (x10 ⁹ /L)	0.59 (0.48-0.65)	0.99 (0.83-1.36)	<0.001
MPV (fL)	10.3 (9.9-11.0)	10.8 (9.9-11.1)	0.674
PDW(fL)	11.55 (11.0-13.1)	12.5 (11.5-13.7)	0.608
C-RP (mg/dL)	0.46 (0.21-1.0)	0.45 (0.23-1.57)	0.446
NLR	2.30 (2.02)	3.59 (3.12)	<0.001
Hs- troponin, pg/mL	982.5(111.0-2300.0)	1630 (176.0-5812.0)	<0.001
CK-MB, ng/mL	19.02 (2.6-31.2)	51.2 (7.8-99.51)	<0.001
LV EF (%)	44.2 (30-51)	42.1 (28-47)	0.104
Syntax score 21.75	(14.0-28.5)	22.5 (9.5-26.5)	0.692
Data are in median	(IQR:25%-75%)	or n (%).	

Data are in median (IQR:25%-75%) or n (%).

MHR; monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio; DM, diabetes mellitus; CAD, coronary artery disease; HT, hypertension; HL, hyperlipidemia; GFR, glomerular filtration rate; Total-C, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; MPV, mean platelet volume; PDW, platelet distribution width; C-RP, C-reactive protein; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; CK-MB; creatin kinase MB fraction; LV EF, left ventricular ejection fraction.

Table 2. Multivariate logistic regression analysis for in-hospital mortality.

Variables	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95% CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
MHR	0.099	0.023	19.010	<0.001	1.104	1.056	1.153
NLR	-0.017	0.048	0.126	0.722	0.983	0.896	1.079
Syntax score	0.135	0.053	6.460	0.011	1.145	1.031	1.271
LDL-C	0.017	0.009	4.022	0.045	1.017	1.000	1.035

MHR, monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

Table 3. Multivariate logistic regression analysis for 3-month mortality.

Variables	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95% CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
MHR	0.390	0.160	5.946	0.015	1.477	1.080	2.021
NLR	0.113	0.116	0.952	0.329	1.120	0.892	1.405
Syntax score	0.320	0.148	4.700	0.030	1.377	1.031	1.839
LDL-C	0.047	0.022	4.715	0.030	1.048	1.005	1.093

MHR, monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

Inflammation underlies the plaque rupture in a case of an acute STMI, and is associated with adverse cardiac events [13]. More specifically, monocytes make a pivotal contribution to the generation and deterioration of atherosclerosis, mainly through production of inflammatory cytokines [18]. Endothelial dysfunction initiates monocyte attachment onto the endothelium and then their migration into the subendothelial area where they transform into oxidized-LDL scavengers. It is well known from the previous studies that HDL-C assumes anti-inflammatory role and acts by reversing the cholesterol transport from wall of the arteries. Besides, HDL-C helps preventing monocyte migration through the endothelium by refraining the dysfunctional endothelial cells from expression of relevant adhesion molecules to the monocytes [19, 20]. Therefore, it is prudent to assume that MHR reflects a balance of bodily pro- and anti-inflammatory status. Moreover, there is robust evidence that LDL-C leads to the development of atherosclerosis and atherosclerotic plaque vulnerability [21, 22]. In our study, the findings that higher incidence of in-hospital and 3-month overall death, and cardiogenic shock in group 2 characterized with higher LDL-C level and MHR is compatible with the previous evidence. Previous studies suggested an independent association between neutrophil count and long-term death following ACS [23]. Data regarding lymphocyte number in the setting of ACS is conflicting. Dragu et al. [24] reported in their study that lower lymphocyte but higher neutrophil and monocyte counts were independently associated with long-term death in ACS patients, whereas Çiçek et al. [6] suggested greater lymphocyte, neutrophil and monocyte counts in the ACS

patient group with worse short- and long-term MACE. Our findings are more compatible with the findings of Çiçek et al.

As a relatively novel anti-inflammatory marker, MHR has been proposed to associate with CV outcomes in a number of studies. Canpolat et al.[25] reported that increased MHR was associated with recurrent atrial fibrillation following atrial fibrillation ablation. Yayla et al. [9] suggested a higher MHR in hypertensive patients with more deteriorated parameters of aortic elasticity. Kanbay et al. [8] reported higher prevalence of adverse CV events in patients with chronic kidney insufficiency. Ulus et al.[26] showed in their study that MHR was a significant predictor of contrast-induced nephropathy following PCI in STMI patients. You et al. [11] suggested a positive association between MHR and death at 3 month after cerebral hemorrhage. In another study by Balta et al.[12], higher MHR was found to correlate significantly with no-reflow phenomenon in STMI patients treated with PCI. Zhang et al.[27] demonstrated a significant association between MHR and MACE over a median 2 year in stable CAD patients; however, neither MHR nor monocyte count was superior to each other in the prediction of MACE in their study. In contrast, although both MHR and monocyte count were greater in group 2 in our study, only MHR but not monocyte count showed independent association with mortality. This might be attributed to the fact that we only included the patients with unstable coronary disease and we sought to correlate the hematological variables with sole overall in-hospital and 3-month mortality. Studies conducted on the predictive role of MHR on the prognosis of acute STMI patient are very limited. Çiçek et al. [6] indicated that MHR predicted well the



in-hospital and 30-month MACE in STMI patients. Our findings are consistent with the findings of the study by Çiçek et al. in regard of greater neutrophil and lymphocyte counts in their patient quartiles with greater MHR. However, they did not include NLR to their model and did not seek to correlate NLR with short- and long-term MACE. Contrary to their study, we compared the prognostic significance of both MHR and NLR in the anticipation of overall death during a shorter follow-up period. Moreover, Karakaş et al. [13] demonstrated in their study conducted on STMI patients that MHR was associated with in-hospital death and MACE. However, they did not follow-up the patients for longer periods in order to seek to correlate MHR with long-term MACE. Contrary to our study, they also did not include NLR to their model.

In their study, Çağdaş et al. [10] proposed MHR as a more precise predictor for syntax 1 and syntax 2 scores than NLR in acute STMI patients. In our study, despite significantly greater MHR and NLR in groups 2, only MHR but not NLR was found to be associated with in-hospital and 3-month overall death. Duffy et al.[28] demonstrated that NLR but not leukocyte count predicted 32-month mortality in STMI patients. Similarly, Arbel et al.[4] suggested that $NLR > 3$ could be an indicator of CAD severity and 3-year MACE in patients undergoing coronary angiography for CAD and ACS. However, they did not include MHR in their model, and they also did not correlate NLR with in-hospital or short-term death. In contrast to their study, we did not follow up the patient for such a long time period, which may in part explain the non-predictive role of NLR in our study, or another speculation could be the possibility that NLR might have predicted only the long-term but not the short-term overall death.

Our study had better be evaluated with a number of limitations. This is a single-center study with relatively small patient population. We did not seek to correlate MHR and NLR with longer-term overall mortality. Instead of MACE, in-hospital and 3-month overall mortality was the primary target in our study, and the results could be different upon taking MACE as the primary study target. Syntax 2 score could have been included in the study model.

Conclusion

In conclusion, MHR but not NLR may predict in-hospital and 3-month overall death in acute STMI patients treated with primary PCI. However, further studies with larger cohorts are warranted to assess combined use of MHR and NLR in the prediction of mortality in STMI populations.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References


1. Roger VL, Weston SA, Gerber Y et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation* 2010; 121: 863-69.
2. Tu JV, Donovan LR, Lee DS et al. Effectiveness of public report cards for improving the quality of cardiac care: the EFFECT study: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302: 2330-37.
3. Horne BD, Anderson JL, John JM et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638-43.
4. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis* 2012; 225: 456-60.
5. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K et al. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011; 107: 849-56.
6. Cicek G, Kundi H, Bozbay M, Yayla C, Uyarel H. The relationship between admission monocyte HDL-C ratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI. *Coronary artery disease* 2016; 27: 176-84.
7. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity* 2017; 47: 621-34.
8. Kanbay M, Solak Y, Unal HU et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 1619-25.
9. Yayla KG, Canpolat U, Yayla C et al. A Novel Marker of Impaired Aortic Elasticity in Never Treated Hypertensive Patients: Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio. *Acta Cardiol Sin* 2017; 33: 41-49.
10. Cagdas M, Karakoyun S, Yesin M et al. The Association between Monocyte HDL-C Ratio and SYNTAX Score and SYNTAX Score II in STEMI Patients Treated with Primary PCI. *Acta Cardiol Sin* 2018; 34: 23-30.
11. You S, Zhong C, Zheng D et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio is associated with discharge and 3-month outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Journal of the neurological sciences* 2017; 372: 157-61.

12. Balta S, Celik T, Ozturk C et al. The relation between monocyte to HDL ratio and no-reflow phenomenon in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 1542-47.
13. Karatas MB, Canga Y, Ozcan KS et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 240-44.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020-35.
15. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
16. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA: Doppler Quantification Task Force of the N, Standards Committee of the American Society of E: Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 167-84.
17. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119-77.
18. Yang RH, Liu YF, Wang XJ, Liang JG, Liu JC. Correlation between high density lipoprotein and monocyte subpopulations among stable coronary atherosclerotic heart disease patients. *International journal of clinical and experimental medicine* 2015; 8: 16969-977.
19. Zhang Y, Zanotti I, Reilly MP, Glick JM, Rothblat GH, Rader DJ. Overexpression of apolipoprotein A-I promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces in vivo. *Circulation* 2003; 108: 661-63.
20. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004; 95: 764-72.
21. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459-2472.
22. Yang H, Mohamed AS, Zhou SH. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids in health and disease* 2012; 1185.
23. Arruda-Olson AM RG, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009; 2: 656-62.
24. Dragu R, Khoury S, Zuckerman R et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2008; 196: 405-12.
25. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H et al: The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2015; 17: 1807-15.
26. Ulus T, Isgandarov K, Yilmaz AS et al. Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio Predicts Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2018; 69: 909-16.
27. Zhang Y, Li S, Guo YL et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. *Annals of medicine* 2016; 48: 305-12.
28. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 993-96.

■ Orjinal Makale

Trigliserit/HDL oranının, koroner arter hastalığı varlığını ve plak morfolojisini öngördürmedeki yeri

The predictive value of triglyceride to HDL ratio in determining coronary artery disease and plaque morphology

Elif Hande Özcan ÇETİN*¹ , Mehmet Serkan ÇETİN² , Hasan Can KÖNTE¹ , Nezaket Merve YAMAN¹ , Bahar Tekin TAK¹ , Firdevs Ayşenur EKİZLER¹ , Özcan ÖZEKE¹ , Serkan TOPALOĞLU¹ , Dursun ARAS¹ 

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

² TOBB-ETU Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Yeni bir aterojenik indeks olarak, trigliserid HDL oranının (TG/HDL), insülin rezistansı ile ilişkisi ve kardiyovasküler hastalıklarda risk ve prognostik değerlendirmedeki önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. TG/HDL oranı, düşük kardiyovasküler hastalık riskine sahip popülasyonda koroner arter hastalığı varlığını öngördürmede faydalı olabilir. Bu çalışmamızda TG/HDL oranının bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografi (BTKA) planlanan hastalarda KAH varlığını öngördürmedeki etkinliği ve bu oranın plak morfolojisi, artmış koroner kalsiyum skoru ve stenoz derecesi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif kesitsel çalışmaya düşük kardiyovasküler riski olup, 2014-2018 tarihleri arasında BTKA'ya refere edilen ardışık 161 hasta dahil edildi.

Bulgular: 90 hastada (%55.9) KAH saptandı. TG/HDL oranı KAH olan hastalarda yüksekti (2.9 (1.7-4.7)'e karşı 2.6 (1.6-4.1), p=0.05). Lojistik regresyon analizinde, yaş ile birlikte, TG/HDL oranında her bir birim artış,KAH ihtimalinde%28.7 artış ile ilişkili saptandı. Yumuşak plak varlığını ve ciddi darlığı öngördürmede TG/HDL oranı istatistiksel olarak anlamlı bir parametre olarak saptanmadı.

Sonuç: İlerleyen yaşın yanında, TG/HDL oranı KAH varlığını öngördürmede metabolik sendrom varlığından daha etkin bir parametre olarak saptanmış ve etkin bir kardiyometabolik belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu kolaylıkla elde edilebilen dislipidemi oranı ile niceliksel değerlendirme sağlanarak daha doğru risk değerlendirilmesi ve böylelikle daha bireyselleştirilmiş tedavi sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Trigliserit/HDL oranı; koroner arter hastalığı; koroner kalsiyum skoru; bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografi

Sorumlu Yazar*: Dr. Elif Hande ÖZCAN ÇETİN, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: dr.elifhande@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5969-2345

Gönderim: 09.04.2019 Kabul:03.07.2019

Doi: 10.18663/tjcl.551119

Abstract

Aim: As a new atherogenic index, the association of triglyceride to HDL ratio (TG / HDL) with insulin resistance and its significance in risk and prognostic evaluation of cardiovascular diseases have been shown in several studies. TG / HDL ratio may be useful in predicting the presence of coronary artery disease in the population with low cardiovascular disease risk. In this study, we aimed to evaluate the efficacy of TG / HDL ratio in predicting the presence of CAD and its relationship with plaque morphology, increased coronary calcium score and the degree of stenosis in patients who underwent computed tomographic coronary angiography (CTCA).

Material and Methods: This retrospective cross-sectional study included 161 consecutive patients with low cardiovascular disease risk who were referred to CTCA between 2014-2018.

Results: CAD was detected in 90 patients (55.9%). The TG / HDL ratio was higher in patients with CAD (2.9 (1.7-4.7) vs. 2.6 (1.6-4.1), $p = 0.05$). In logistic regression analysis, with age, in each one unit increase in TG / HDL ratio was found to be associated with 28.7% increase in probability of CAD. TG / HDL ratio was not found to be statistically significant in predicting the presence of soft plaques and severe stenosis.

Conclusion: With advancing age, TG / HDL ratio was found to be an effective cardiometabolic marker as a more effective parameter than the metabolic syndrome in predicting the presence of CAD. By providing a quantitative assessment with this readily available ratio of dyslipidemia, a more accurate risk assessment can be achieved and thus more individualized treatment can be provided.

Keywords: Triglyceride to HDL ratio; coronary artery disease; coronary calcium score; computed tomographic coronary angiography

Giriş

Trigliserid ve kolesterol düzeyleri özellikle de artmış LDL ve açlık TG, kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır[1]. Bunun yanı sıra Total kolesterol ile HDL ve LDL ile HDL oranı gibi oranların tek başına lipid parametrelerine kıyasla kardiyovasküler riskin daha üstün öngördürücüler olarak gösterilmiştir[2]. Triglicerid HDL (TG/HDL) oranı ilk kez Gaziona ve arkadaşları tarafından miyokard infarktüsünün bağımsız, diğer lipid parametreleri ve lipid oranlarından daha üstün bir prediktörü olarak, yeni bir aterojenik indeks olarak ortaya atılmıştır[3]. Rutin açlık lipid profilinin komponentlerinden olan trigliserit ve HDL değerlerinin oranlanmasıyla oluşturulan TG/HDL oranı, kolaylıkla elde edilen bir parametredir. Bu oranın insülin rezistansı ile ilişkisi ve kardiyovasküler hastalıklarda risk ve prognostik değerlendirmedeki önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir[4,5].

Aterojenite ile ilişkili olan artmış TG/HDL oranı, bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografi (BTKA) ile koroner arter hastalığının (KAH) varlığının araştırılmak istendiği, düşük kardiyovasküler hastalık riskine sahip popülasyonda KAH varlığını öngördürmede faydalı olabilir. KAH varlığının yanı sıra hastanın kardiyovasküler risk değerlendirmesinde önemli rol oynayan plak morfolojisi ve darlığın ciddiyeti hakkında da fikir verebilir. Bu çalışmamızda TG/HDL oranının BTKA planlanan hastalarda KAH öngördürmedeki yerini değerlendirmeyi

planladık. İkincil amaç olarak bu oranın plak morfolojisi, koroner kalsiyum skoru ve ciddi darlığı öngördürmedeki yerini de değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif kesitsel çalışmaya Ocak 2014- Ocak 2018 tarihleri arasında hastanemizde düşük kardiyovasküler riski olup, BTKA'ya refere edilen ardışık 161 hasta dahil edildi. Çalışma protokolü etik kurul tarafından onaylandı. Düşük risk düzeyi Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin (ESC) ilgili kılavuzunun önerilerine göre değerlendirildi[6]. Koroner arter hastalığı varlığı önceki çalışmalar doğrultusunda koroner arterde %50 ve üzeri darlık bulunması olarak tanımlandı. Ciddi KAH varlığı ise koroner arterde %75 üzeri darlık olarak kabul edildi. Hipertansiyon varlığı iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının 140 mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mm Hg üstü olması ya da hastanın halihazırda antihipertansif tedavi alması olarak kabul edildi[7]. Diabetes mellitus açlık plazma glukoz değerinin 126 mg/dL üzeri olması ya da hastanın halihazırda antidiyabetik tedavi alması olarak kabul edildi[8]. Dislipidemi hastanın total kolesterol değerinin 200 mg/dL üzeri olması ya da daha önceden dislipidemi tedavisi alması olarak kabul edildi. Son bir ay içinde sigara içmiş olan hastalar aktif içici olarak kabul edildi. Birinci derece akrabalarından kadın olanlar için 65 yaş, erkek olanlar için 55 yaşının altında koroner arter



hastalığı saptanan hastalarda aile öyküsü varlığı pozitif olarak değerlendirildi. Hastaların kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra metabolik sendrom (MetS) varlığı da değerlendirildi. MetS tanısı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı kriterlerine göre konuldu[9]. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alınmıştır ve çalışmamız Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

Laboratuvar Parametreleri

Hastaların laboratuvar değerleri poliklinik şartlarında en az 8 saatlik açlık sonrası elde edilen kan örneklerinden bakıldı. Hemogloblin ve diğer tam kan değerlendirmesi XN-1000(Sysmex,Kobe,Japan) ile yapıldı. Biyokimyasal diğer değerler COBAS C-501 (Roche,Manheim,Germany) ile yapıldı. TG/HDL oranı hastaların rutin lipid profilinden hesaplandı.

Bilgisayarlı Tomografi Parametreleri

Tüm bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi (BTKA) incelemeleri 64- multidedektör BT tarayıcı (Siemens, Somatom Emotion, Erlangen, Germany) ile yapılmıştır. Çalışmamızda, ilk olarak koroner kalsiyum skorunu değerlendirmek amacıyla kontrastsız görüntüler alındı. Hastaların görüntü kalitesini optimize etmek amacıyla kalp hızları 70 atım/dk olarak hedeflendi ve bu amaçla hastalara iv veya oral beta bloker (metoprolol veya bisoprolol) ile premedikasyon uygulandı. GFR düzeyi de göz önünde tutularak en fazla 100 ml non-iyonik kontrast madde (Omnipaque, Amersham Health, Cork, Ireland) verildi. Görüntüleme prosedürü karinadan kalp bazaline kadar kraniokaudal yönde bir nefes tutma süresince, 64-dedektörlü BT ile yapıldı. Genellikle 1.5 pitch, X-ışını tüpünde 120 kV ve kontrastsızda 300-kontrastlıda 470 miliamper/second (mAs), kesit kalınlığı kontrastsız 3mm ve kontrastlı 0,5mm olacak şekilde görüntüleme işlemi yapıldı. Çekim boyunca geriye dönük olarak kalp hızı ve elektrokardiyografi (EKG) trasesi segmental rekonstrüksiyon için kaydedildi. Hiçbir hastada işlem sırasında herhangi bir önemli komplikasyon gelişmemiştir. Koroner kalsiyum skoru Agatston ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde değerlendirildi[10]. Plakların kalsiyum sınıflandırılması plağın kalsiyum içeriğine göre yapıldı. Kalsiyum içeriği %50'dan fazla olan plaklar kalsifik, kalsiyum içeriği %50'den az olanlar mikst ve kalsiyum içeriği olmayanlar yumuşak plak olarak tanımlandı.

Sonlanım noktaları

Çalışmanın primer son noktası TG/HDL oranının BTKA'da KAH varlığını öngördürmedeki yerinin gösterilmesiydi. Diğer sonlanım noktaları ise bu oranın plak morfolojisini (yumuşak

plaklara karşı kalsifik veya karışık plaklar), yüksek koroner kalsiyum oranını (>100 Agatston skoru) ve ciddi KAH varlığını öngördürmedeki yeriydi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası genişlik ve kategorik değişkenler ise hasta sayısı ve yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için Student t-testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler de ise Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare veya Fisher kesin testi uygulandı.

KAH varlığını öngördürmede lojistik regresyon analizi kullanıldı ve potansiyel öngördürücülerle modeller oluşturuldu. TG/HDL oranının KAH varlığını ayırt etme gücünü değerlendirmek için alıcı işlem karakteristikleri (Receiver operating characteristics, ROC) eğrisi elde edildi. Eğriler arasındaki farklılığı değerlendirmek için DeLong testi ile elde edilen değeri kullanıldı. ROC analiziyle elde edilen eğri altında kalan alanların kıyaslanması optimal sonuçlar sağlamadığından daha ileri yöntemler olan net yeniden sınıflandırma indeksi (net reclassification index) ve entegre ayırdedici iyileşme indeksleri (integrated discrimination improvement) kullanıldı. Burada amaç yeni parametrenin daha önceki modele eklenmesiyle oluşan yeni modelin ayırt etme gücü eski modelle kıyaslanması olup ve bu çalışmamızda TG/HDL oranının mevcut modele (TG/HDL oranı içermeyen model) eklenmesinin KAH öngördürmedeki faydası belirlendi. Karar eğrisi analizinde (decision curve analysis) tüm hastalık olasılık eşiklerinde fayda-zarar analizi yapılır ve 'net fayda' elde edilir. Çalışmamızda TG/HDL oranını içeren modelin net faydası ile bu oranı içermeyen modelin net faydaları kıyaslanmış ve grafikte gösterilmiştir.

Bulgular

90 hastada (%55.9) KAH saptandı. KAH olan hastalarda diyabet (%23.3'e karşı %11.3) ve hipertansiyon sıklığı (%52.3'e karşı %27.1) yaklaşık 2 katına çıkmıştı. MetS prevalansı gruplar arasında benzer idi (yaklaşık %54.0). KAH olan hastalarda antitrombositer ilaç (%51.4'e karşı %26.7), beta-bloker (%43.5'e karşı %25.0), renin-anjiyotensin antagonisti (%47.8'e karşı %25.0) ve statin kullanımı (%40.0'a karşı %15.0) KAH saptanmayan hastalara göre yaklaşık 2 katındaydı (Tablo 1).

Laboratuvar parametrelerinden sadece TG/HDL oranı KAH olan hastalarda yüksekti (2.9 (1.7-4.7)'e karşı 2.6 (1.6-4.1), p=0.05)(Tablo 2).

Table 1. Koroner Arter Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarda Temel Değişkenler.

Değişkenler	KORONER ARTER HASTALIĞI		
	yok	var	P değeri
Yaş, yıl	44.3±12.1	60.2±11.	<0.001
Erkek cinsiyet, n(%)	54 (54.0)	62 (63.3)	0.186
Hipertansiyon, n(%)	25 (25.3)	48 (50.0)	<0.001
Diabetes mellitus, n(%)	13 (13.0)	21 (21.4)	0.116
Hiperlipidemi, n(%)	44 (44.0)	61 (62.2)	0.010
Diabetes mellitus, n(%)	43 (43.0)	57 (58.2)	0.033
Sigara, n(%)	24 (27.0)	24 (33.8)	0.348
Diabetes mellitus, n(%)	20 (23.5)	37 (50.7)	<0.001
Beta Bloker, n(%)	19 (22.4)	30 (41.7)	0.009
Diabetes mellitus, n(%)	19 (22.4)	33 (45.8)	0.002
KKB, n(%)	7 (8.2)	8 (11.1)	0.541
Statin, n(%)	13 (15.3)	29 (39.7)	0.001
EF, %	60.3±3.3	60.2±3.9	0.824

Tablo 2. Koroner Arter Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarda Laboratuvar Değerlerinin Kıyaslanması

Değişkenler	KORONER ARTER HASTALIĞI		
	yok	var	P değeri
EF, %	60.3±3.3	60.2±3.9	0.824
Glukoz, mg/dL	101.8±37.0	111.9±37.8	0.080
Kreatinin, mg/dL	0.9±0.7	0.9±0.3	0.828
ALT, U/L	24.2±12.8	23.6±16.7	0.794
CRP, mg/L	2.9 (0.5-10.6)	3.9 (1.7-12.0)	0.272
Ürik.asit, mg/dL	5.1±1.2	5.6±1.5	0.178
Hemoglobin, g/dL	14.5±1.4	14.2±1.6	0.204
Total kolesterol, mg/dL	195.6±43.8	200.4±50.2	0.524
LDL, mg/dL	116.2±41.2	119.7±40.3	0.587
HDL, mg/dL	50.8±17.3	48.3±14.4	0.313
Trigliserit, mg/dL	141.3±77.8	170.2±141.7	0.125
Trig/HDL oranı	2.6 (1.6-4.1)	2.9 (1.7-4.7)	0.050

Kısaltmalar: ADEİ, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ALT, alanin aminotransferaz; ARB, anjiyotensin reseptör blokerleri; CRP, C-reaktif protein; EF, ejeksiyon fraksiyonu; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; KAH, koroner arter hastalığı; KKB, kalsiyum kanal blokeri; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein

Lojistik regresyon analizinde yaş ile (Odds oranı [OO]: 1.117, %95 Güven Aralığı [GA]: 1.070-1.166, p<0.001) düzeltildiğinde, TG/HDL oranında her bir birim yükseklik %28.7 artmış KAH şansı (odds) ile ilişkili saptandı (OO: 1.287, %95 GA: 1.080-1.534, p=0.005)(Tablo 3). (Nagelkerke R kare= %49.2). Sadece yaş ile oluşturulan modelin eğri altında kalan alanı (EAA) 0.834 (%95 GA: 0.772-0.896, p<0.001) olup ve yaşın yanına TG/HDL katkısıyla oluşturulan ikinci modelin EAA 0.855 (%95 GA: 0.797-

0.912, p<0.001) idi. İki modelin EAA'ları benzer idi (p=0.171). Yaş ve TG/HDL oranı olan model sadece yaş ile oluşturulan model ile karşılaştırıldığında net yeniden sınıflandırma indeksinde (net reclassification index) %2.5'lik anlamlı olmayan (p=0.582) ve entegre ayırdedici iyileşmede (integrated discrimination improvement) %4.3'lük anlamlı bir artış (p=0.005) saptandı. Bunların yanında tek başına ilerleyen yaş yumuşak plak morfolojisi ve 100 Agatston ünite üzeri kalsiyum skorunun öngörücüsü oldu (sırasıyla OO:0.939 ve 1.142). Darlık derecesini öngördürmede ilerleyen yaşın yanında statin kullanımı ve HDL seviyesi anlamlı olarak saptandı (sırasıyla OO:1.089, 2.843 ve 0.957). Karar eğrisi analizinde yaş ve TG/HDL oranı olan model tek başına yaş olan modele göre artmış net fayda ile ilişkiliydi.

Tartışma

Bu çalışmamızda TG/HDL oranı koroner arter hastalığının varlığını öngördürmede ilerleyen yaş ile birlikte anlamlı bir parametre olarak saptanırken; yumuşak plak varlığı, koroner kalsiyum skoru ve ciddi koroner arter darlığını öngörmeye ek bir faydası görülmemiştir. TG/HDL oranının KVH öngördürmedeki yeri ve bu hastalarda prognozla olan ile ilişkisi daha önce çeşitli popülasyonlarda gösterilmiştir. Bu çalışmada TG/HDL oranı düşük riskli olan popülasyonda da KAH varlığını öngörmeye anlamlı ve rutin değerlendirmede ek faydası olan bir parametre olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın diğer bahsediler sonucu ise TG/HDL oranının KAH varlığını öngörmeye metabolik sendromdan daha etkin bir parametre olarak saptanmış olmasıdır.

Yüksek trigliserid ve düşük HDL arasındaki aterojenik bağlantı önemlidir. Trigliserid zengin VLDL'nin yüksek düzeyleri lipid değişimi ve lipoliz sırasında küçük-yoğun LDL oluşturmaktadır. Bu molekül aterogenesisinde okside-LDL ile ilişkisi ile anahtar rol oynamaktadır. Bu LDL molekülleri dolaşımında akümüle olarak, hızlı katabolize olan küçük-yoğun HDL oluşturmaktadır. Aterojenik halka bu şekilde tamamlanmaktadır[11]. Copenhagen Male çalışmasında trigliserid düzeyi tek başına güçlü bir risk faktörü iken bunun HDL düzeyine göre stratifiye edilmesi, daha artmış doğrulukla risk tahmini sağlamıştır. Takip eden çalışmalarda TG/HDL oranının kardiyovasküler hastalık riskini ve prognozunu gösteren anlamlı bir parametre olduğu gösterilmiştir [12]. Öte yandan non-diyabetik gruplardaki çalışmalar TG/HDL oranının kardiyovasküler risk faktörü olmanın yanı sıra insülin rezistansının da bir göstergesi olduğunu ortaya koymuştur[4,13,14]. Metabolik sendromda diyet tedavisinin etkinliğini değerlendirmede de kullanışlı olduğu gösterilmiştir[15,16]. Bu bağlamda TG/HDL oranı

Tablo 3. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizde Koroner Arter Hastalığı Varlığının Öngördürücüleri

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OO (%95 GA)	p	OO (%95 GA)	p
Yaş, yıl	1.117 (1.081-1.154)	<0.001	1.117 (1.070-1.166)	<0.001
Erkek cinsiyet	1.467 (0.831-2.591)	0.186		
Hipertansiyon	2.960 (1.617-5.419)	<0.001		0.669
Diabetes mellitus	1.825 (0.856-3.890)	0.119		0.408
Hiperlipidemi	2.098 (1.189-3.703)	0.011		0.163
Metabolik Sendrom	1.843 (1.049-3.238)	0.034		0.153
Sigara	1.383 (0.701-2.727)	0.349		
Antiplatelet	3.340 (1.693-6.590)	0.001		0.404
Beta Bloker	2.481 (1.241-4.960)	0.010		0.980
ADEİ/ARB	2.939 (1.475-5.857)	0.002		0.323
KKB	1.393 (0.479-4.048)	0.543		
Statin,	3.650 (1.717-7.759)	0.001		0.058
EF, %	0.990 (0.903-1.085)	0.823		
Glukoz, mg/dL	1.009 (0.998-1.019)	0.098		0.542
Kreatinin, mg/dL	1.064 (0.609-1.858)	0.828		
ALT, U/L	0.997 (0.977-1.018)	0.793		
CRP, mg/L	1.034 (0.972-1.100)	0.289		
Ürik.asit, mg/dL	1.224 (0.912-1.644)	0.179		
Hemoglobin, g/dL	0.879 (0.720-1.072)	0.204		
Total kolesterol, mg/dL	1.002 (0.996-1.009)	0.521		
LDL, mg/dL	1.002 (0.994-1.010)	0.585		
HDL, mg/dL	0.990 (0.970-1.010)	0.315		
Trigliserit, mg/dL	1.002 (0.999-1.006)	0.159		
Trig/HDL oranı	1.097 (0.982-1.226)	0.101	1.287(1.080-1.534)	0.005

Kısaltmalar: ADEİ, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ALT, alanin aminotransferaz; ARB, anjiyotensin reseptör blokerleri; CRP, C-reaktif protein; EF, ejeksiyon fraksiyonu; GA, güven aralığı; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; KAH, koroner arter hastalığı; KKB, kalsiyum kanal blokeri; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; OO, odds oranı

dislipidemisinin yanı sıra insülin rezistansını da göstermektedir. Bu bilgiler ışığında TG/HDL oranının basit bir dislipidemi ölçüğü olmaktan öte hem kardiyovasküler hastalık riskini hem de metabolik riski öngördüren kardiyometabolik bir risk faktörü olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın bir takım önemli yönleri detaylı olarak bahsedilmeyi hak etmektedir. İlk olarak düşük riskli popülasyonda TG/HDL oranının KAH varlığını öngördürdüğü ortaya konmuştur. Bu sonuç daha önceki kardiyovasküler hastalık riski ile TG/HDL oranı ile ilişkiyi değerlendiren çalışmalarla oldukça benzerdir. Çalışmamızda diğer önemli nokta TG/HDL oranının, NCEP ATP III kriterlerine göre tanımlanmış metabolik sendrom varlığından daha etkin bir parametre olarak saptanmasıdır. Metabolik sendromun detaylı kriterlere göre var yok olarak değerlendirilmesinin risk değerlendirmede doğruluğu düşürdüğü, niceliksel olarak kategorizasyonun daha etkin olacağı konusunda tartışmalar vardır[17,18]. Bizim çalışmamızda TG/HDL oranı NCEP-ATP

III ile tanımlanan metabolik sendrom varlığından KAH'ı öngördürmede daha etkin bulunmuştur. Nitekim von Bibra ve arkadaşları insülin rezistansını; Sung ve arkadaşları ise yüksek kardiyovasküler riski öngördürmede TG/HDL oranının metabolik sendromdan daha etkin olduğunu göstermişlerdir[17,18]. Bu konuda daha geniş popülasyon ve farklı ırklarda doğrulama çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu şekilde gündelik kullanımda zor olan kriterlerden ziyade basit bir oranla kardiyometabolik riskin değerlendirilmesi ve kategorize edilmesi kolay ve daha doğru bir değerlendirme sağlayacaktır.

Çalışmamızda ikincil sonlanım noktası; TG/HDL oranının yumuşak plak ve ciddi darlık öngördürmedeki etkinliği idi. Çalışmamızda TG/HDL oranının bu konudaki etkinliği gösterilememiştir. TG/HDL oranının vasküler hasar ile ilişkili olduğu öngörülürken çeşitli çalışmalarda karotis intima media kalınlığı, arteriyel stiffness ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkisi tespit edilmiştir[19-21]. Yine yüksek TG/HDL oranının, miyokardiyal infarktüs riskinde

ve kardiyovasküler mortalitede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[3,12,22,23]. Çalışmamızda bu sonuçlardan yola çıkarak, yüksek TG/HDL oranının KAH ciddiyeti ve yumuşak plak varlığı ile ilişkili olabileceği hipotezi kurulmuştu. Fakat böyle bir sonuç saptanmadı. Çalışmamızdaki popülasyonumuzun diğer çalışmalardakine kıyasla düşük riskli olması sebebiyle ciddi KAH veya yumuşak plak saptanan hasta oranı düşüktür. Olasılıkla bu konudaki etkinliği değerlendirmeye yeterli olmamış olabilir. Bu konunun daha fazla hasta sayısı ile araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, çalışmamızın retrospektif dizaynının doğasından kaynaklanan birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Bunun yanısıra zamansal olarak TG/HDL oranındaki değişimin ortaya konması, bu değişimin etkilerinin değerlendirilmesi, TG/HDL oranının diğer kardiyometabolik risk belirteçleri ile korelasyonunun incelenmesi çalışmamızı güçlendirebilirdi.

Sonuç

İlerleyen yaşın yanında, sadece lipid profilinden elde edilebilen TG/HDL oranı çalışmamızda KAH varlığını öngördürmede NCEP-ATP III kriterleri ile tanımlanmış metabolik sendrom varlığından daha etkin bir parametre olarak saptanmış ve etkin bir kardiyometabolik belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu kolaylıkla elde edilebilen dislipidemi oranı ile niceliksel değerlendirme sağlanarak daha doğru risk değerlendirilmesi ve böylelikle daha bireyselleştirilmiş tedavi sağlanabilir.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi:

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Bissell MG. Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 255 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine* 2008; 329–30.
2. Kinosian B. Cholesterol and Coronary Heart Disease: Predicting Risks by Levels and Ratios. *Annals of Internal Medicine* 1994; 121: 641.
3. Gaziano JM et al. Fasting Triglycerides, High-Density Lipoprotein, and Risk of Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96: 2520–25.
4. Salazar MR et al. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *Journal of Internal Medicine* 2013; 273: 595–601.
5. McLaughlin T et al. Is There a Simple Way to Identify Insulin-Resistant Individuals at Increased Risk of Cardiovascular Disease? *The American Journal of Cardiology* 2005; 96: 399–404.
6. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* 2013; 34: 2949–3003.
7. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiol Pol* 2019; 77: 71–159.
8. Kendall D. *American Diabetes Association Complete Guide to Diabetes: The Ultimate Home Diabetes Reference*. 5th ed., Virginia: American Diabetes Association; 2000.
9. 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: 3143–421
10. Agatston AS et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology* 1990; 15: 827–32.
11. Shepherd J, Packard CJ. (2000) *Lipoprotein Metabolism and Atherogenesis*. In: Kita T, Yokode M. (eds) *Lipoprotein Metabolism and Atherogenesis*. Springer, Tokyo
12. Jeppesen J. Triglycerides, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Risk of Ischemic Heart Disease: A View from the Copenhagen Male Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2003; 1: 33–53.
13. Salazar MR et al. Use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to identify cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Journal of the American Society of Hypertension* 2014; 8: 724–31.
14. Salazar MR et al. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2013; 10: 346–52.
15. Accurso A et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutrition & Metabolism* 2008; 5: 9.
16. von Bibra H, Ströhle A, St. John Sutton M, Worm N. Dietary therapy in heart failure with preserved ejection fraction and/or left ventricular diastolic dysfunction in patients with metabolic syndrome. *International Journal of Cardiology* 2017; 234: 7–15.
17. von Bibra H, Saha S, Hapfelmeier A, Müller G, Schwarz PEH. Impact of the Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and the Hypertriglyceremic-Waist Phenotype to Predict the Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Horm. Metab. Res.* 2017; 49: 542–49.
18. Sung K-C, Reaven G, Kim S. Ability of the plasma concentration ratio of triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol to identify increased cardio-metabolic risk in an east Asian population. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 105: 96–101.





19. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. The atherogenic dyslipidemia ratio [log(TG)/HDL-C] is associated with residual vascular risk, beta-cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 132.
20. Urbina EM et al. Triglyceride to HDL-C Ratio and Increased Arterial Stiffness in Children, Adolescents, and Young Adults. *Pediatrics* 2013; 131: 1082–90.
21. da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR, Lemos P, Chagas ACP. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics* 2008; 63: 427–32.
22. Bittner V et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am. Heart J.* 2009; 157: 548–55
23. Wan K et al. The association between triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and all-cause mortality in acute coronary syndrome after coronary revascularization. *PLoS One* 2015; 10: 0123521.

■ Original Makale

Akciğerin Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinomundaki cerrahi sonuçlarımız

Surgical outcomes of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the lung

Fazlı YANIK* , Yekta ALTEMUR KARAMUSTAFAOĞLU , Yener YÖRÜK 

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Bölümü, Edirne/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Akciğerin büyük hücreli nöroendokrin karsinomları (BHNK) yüksek dereceli nadir tümörlerdir ve küçük hücreli akciğer kanserine benzer klinik ve biyolojik özellikler taşırlar. Bu çalışmada histopatolojik tanısı akciğerin BHNK'ü olan olgulardaki cerrahi sonuçlarımızı, prognozu ve sağkalımı irdeledik.

Gereç ve Yöntemler: Haziran 2012-Haziran 2018 tarihleri arasında rezeksiyon yapılan ve patolojik tanıları BHNK olarak raporlanan biri kadın, 11'i erkek, ortalama yaşları $61,4 \pm 7,5$ (48-74 yaş) olan 12 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Prognoz, yaş, cins, sigara içme hikayesi, tümör çapı, tanı tedavi modaliteleri, cerrahi sonuçlar ve sağkalım hastane kayıtlarından analiz edildi.

Bulgular: Sekiz olguda tümör sağ hemitoraks yerleşimli iken, dört olguda sol hemitoraks yerleşimliydi. 11 olguda mediastinoskopi ve anatomik akciğer rezeksiyonu ile mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. T1 evreli bir olgu ise bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastende patolojik lenf nodu olmadığı için, mediastinoskopi yapılmadan, video yardımlı lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Olguların yedisi (%58) takipler sırasında metastaz veya tümör progresyonu nedeniyle kaybedildi. Ortalama tümör çapı, ortalama sağ-kalım süresi, hastalısız sağ-kalım süresi ve ortalama hastanede kalış süresi sırasıyla; $4,4 \pm 2,1$ cm (dağılım 1-8 cm), $17,9 \pm 19,04$ ay (dağılım 2-72 ay), $15,08 \pm 19,6$ ay (dağılım 1-72 ay) ve $6,4 \pm 3,6$ gün (4-12 gün) olarak hesaplandı. Postoperatif mortalite görülmedi. İki(%16) olguda komplikasyon (atelektazi ve yara yeri enfeksiyonu) görüldü.

Sonuç: Tedavi ve sağ-kalım açısından küçük hücreli akciğer kanserine benzer özellikler taşısa da, tedavi stratejisinde tam olarak bir fikir birliğinin sağlanamamıştır. Günümüzde küratif anatomik rezeksiyonlar ve beraberinde eklenecek onkolojik tedaviler uzun dönem sağ-kalım için tek şans gibi gözükmektedir. Ancak bu nadir görülen tümörlerle ilgili daha geniş vaka serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akciğer; tümör; büyük hücreli nöroendokrin tümör

Sorumlu Yazar*: Fazlı Yanık, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Bölümü, Edirne/TÜRKİYE

E-mail: fazliyanik@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-8931-5329

Gönderim: 06.11.2018 Kabul: 27.12.2018

Doi: 10.18663/tjcl.479216

Abstract

Aim: 'Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung' (LCNECL) is high-grade rare tumors and has clinical and biological characteristics similar to small cell lung cancer. In this study, we evaluated the surgical results, prognosis and survival of the patients with histopathologically LCNECL.

Materials and Methods: Twelve patients, one female and 11 male, with a mean age of $61,4 \pm 7,5$ (48-74 years), who were reported as LCNECL between June 2012 and June 2018 was performed resection, were evaluated retrospectively. Prognosis, age, sex, smoking history, tumor size, diagnostic treatment modalities, surgical outcomes and survival was analyzed from hospital records.

Results: While in eight cases the tumor was located in the right hemithorax, in four cases was left hemithorax. Mediastinoscopy and anatomic lung resection with mediastinal lymph node dissection were performed in 11 cases. In one case with T1 stage, video-assisted lobectomy and mediastinal lymph node dissection were performed without mediastinoscopy because there was no pathological lymph node in the mediastinum in chest computerized tomography. Seven patients (58%) died due to tumor progression or metastasis during follow-up. The median tumor size, median survival time, median disease-free survival time and median length of hospital time were 4.4 ± 2.1 cm (range 1-8 cm), 17.9 ± 19.04 months (range 2-72 months), $15,08 \pm 19.6$ months (range 1-72 months) and $6,4 \pm 3,6$ days (4-12 days), respectively. There was no postoperative mortality. Two (16%) patients with complications (atelectasis and wound infection) were observed.

Conclusion: Although they have similar features with small cell lung cancer in terms of treatment and survival rates, no consensus have been identified in their treatment strategy. Today, curative anatomic resections and accompanying oncological therapies seem to be the only chance for long-term survival. However, there is a need for studies including larger case series about these rare tumors

Key words: Lung; tumor; large cell neuroendocrine tumor

Giriş

"Nöroendokrin tümörler; gastroenterik, hepatopankreatobiliyer, bronkopulmoner ve ürogenital sistemin nöroendokrin hücrelerinden köken alan tümörlerdir. Buldukları bölgeye ve salgıladıkları hormonlara göre klinik oluşturabilir ve nadir görülürler. Akciğerin büyük hücreli nöroendokrin karsinomları (BHNK) yüksek gradeli tümörlerdir ve küçük hücreli akciğer kanserine (KHAK) benzer klinik ve biyolojik özellikler taşırlar. BHNEK klinik olarak KHAK şeklinde davrandığı için erken evrede dahi cerrahi yeterli değildir. Adjuvan onkolojik tedavi gereklidir(1,2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) son sınıflamasına göre pulmoner nöroendokrin tümörler, karsinoid tümör (tipik ve atipik), küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), büyük hücreli nöroendokrin karsinoma (BHNEK) ve yeni bir tür olan Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi (DİPNEHH) olarak sınıflandırılmaktadır. DİPNEHH bronşektazi ve fibrozis içeren, bronşialitis obliteransla ilişkili prekanseröz bir durumdur(3). BHNK kötü prognoza sahip, ender rastlanan son derece agresif karakterde bir akciğer kanseri alt türüdür (4). Bu çalışmada histopatolojik tanısı akciğerin BHNK'ü olan olgulardaki cerrahi sonuçlarımızı, prognozu ve sağkalımı irdeledik.

Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizde Haziran 2012-Haziran 2018 tarihleri arasında

akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon uygulanan 184 olgudan histopatolojik tanısı BHNK olarak raporlanan biri kadın, 11'i erkek, ortalama yaşları $61,4 \pm 7,5$ (48-74 yaş) olan 12 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Operasyon öncesi tüm olgulara akciğer grafisi, kontrastlı toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi), PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi) ve kranial MR (Manyetik Rezonans görüntüleme) çekildi. KHDAK tanısı operasyon öncesi beş olguda tru-cut biyopsi, dört olguda FOB, üç olguda torakotomide frozen inceleme ile koyuldu. Histopatolojik inceleme sonunda tüm olgularda patolojik tanı BHNEK olarak raporlandı. Yaş, cinsiyet, PET-BT bulguları, histopatolojik tip, hastalık evresi, cerrahi sonuçlar, sağkalım, uygulanan onkolojik tedaviler, hastalısız sağ-kalım, nüks durumu incelendi.

İstatiksel Analiz

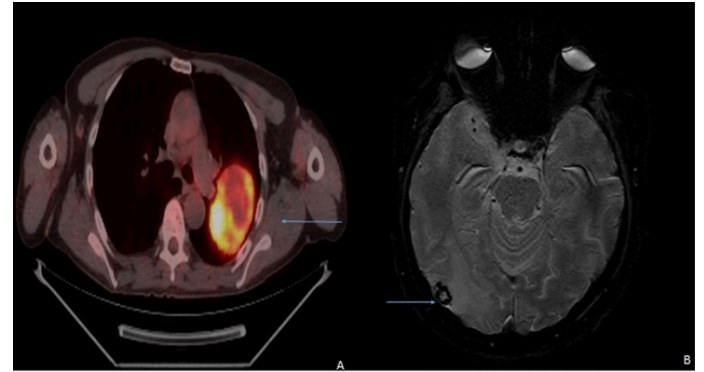
SPSS, versiyon 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler yüzde biçiminde ifade edildi.

Bulgular

Sekiz olguda tümör sağ, dört olguda sol hemitoraks yerleşimiydi. 11 olguda mediastinoskopi ve anatomik akciğer rezeksiyonu, mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı.

Yedi olguda servikal mediastinoskopi ile operasyona başlandı. Frozen kesitlerinde mediastinal lenf nodlarının negatif raporlanması üzerine aynı seansta rezeksiyona devam edildi. Dört olguda ise farklı seanslarda mediastinoskopi ve rezeksiyon uygulandı. T1 evreli bir olgu ise, mediastende patolojik lenf nodu olmadığı için mediastinoskopi yapılmadan, video yardımcı lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı (Tablo 1). Olguların tamamının sigara öyküsü mevcuttu (ortalama 22,6 paket/yıl). İlk hastaneye başvuru semptomları yedi olguda öksürük, üç olguda göğüs ağrısı, bir olguda hemoptizi ve bir olguda yan ağrısı şeklindeydi. Tümörlerin 10'u (%83) periferik yerleşimliken, ikisi (%17) santral yerleşimliydi. 12 olgunun çekilen PET-BT'lerinde ana kitledeki ortalama SUVmax (Standardize maksimal tutulum değeri) değeri $12,4 \pm 10,1$ (7,5-26,2) olarak bulundu, kitle dışında metastatik bir odak saptanamadı. Ortalama tümör çapı $4,4 \pm 2,1$ cm (dağılım 1-8 cm)' idi. Üç olguda neoadjuvan kemoterapi, tüm olgulara adjuvan kemoterapi uygulandı. Kemoterapi rejimi olarak etoposide 100 mg/m^2 (180 mg/gün), cisplatin 80 mg/m^2 (145mg/gün) kullanıldı. Yedi (%58) olguda postoperatif izlem sırasında metastataz gelişmesi üzerine tedaviye palyatif radyoterapi eklendi (Tablo 1). Ortalama sağkalım $17,9 \pm 19,04$ ay (dağılım 2-72 ay) olarak bulundu. Hastalısız sağkalım ise $15,08 \pm 19,6$ ay (dağılım 1-72 ay)

olarak hesaplandı. Ortalama izlem süresi $18,9 \pm 14,5$ (2-72) ay ve ortalama hastanede kalış süresi $6,4 \pm 3,6$ gün (4-12 gün) idi. Postoperatif erken dönem mortalite görülmedi. İki (%16) olguda komplikasyon görüldü. Bunlar bir olguda bronkoskopi gerektiren atelektazi, bir olguda antibiyoterapi ve pansuman ile tedavi edilen yara yeri enfeksiyonu gelişti. Olguların yedisi (%58) takipler sırasında metastaz ve/veya tümör progresyonu nedeniyle kaybedildi (Tablo 1, Resim 1).



Resim 1 A: BHNK nedeniyle sol pnömonektomi uygulanan hastanın preoperatif dönemdeki PET-BT görüntüsü, sol santral yerleşimli, 4x5 cm boyutlarında kitlesel lezyon, SUVmax değeri: 12,7 olarak ölçüldü, mavi ok ile işaretli **B:** Aynı hastanın postoperatif 14. Ayında baş ağrısı nedeniyle çekilen kranial MR'ında sağ oksipital lobda 2x1 cm'lik metastatik lezyon tespit edildi, mavi ok ile işaretli.

Tablo 1. BHNK nedeniyle opere edilen 12 olgunun demografik özellikleri, cerrahi sonuçlar, onkolojik tedavi, prognoz ve sağkalım ve hastalısız sağ-kalım açısından incelenmesi.

Olgu	Yaş/ Cins	Tümör çapı (cm)	Operasyon	Evre(TNM8)	Neo-adjuvan tedavi	Adjuvan tedavi	Prognoz ve Mortalite	Sağkalım (Ay)	Hastalısız sağkalım (Ay)
1	69/E	4x2	Mdx+Sağ P.	T2aN0M0 Evre 1B	-	KT	Beyin metastazi, ex	18	10
2	48/E	2x2	Mdx +Sağ Üst Lobektomi	T1bN0M0Evre 1A2	-	KT+RT	Plevra ve kemik metastazi, ex	2	1
3	59/E	5x4	Mdx+Sağ Üst Lobektomi	T2bN0M0 Evre 2A	-	KT+RT	Kemik metastazi, ex	13	8
4	74/E	7x7	Mdx + Sağ P.	T4N0M0 Evre 3A	+	KT+ RT	Beyin metastazi, ex	8	5
5	63/E	4x3	Mdx+ Sol Üst Lobektomi	T2aN0M0 Evre 1B	-	KT+RT	Göğüs duvarımetastazi, ex	6	2
6	60/E	4x5	Mdx +Sol P.	T2bN0M0 Evre 2A	-	KT+RT	Beyin metastazi,ex	25	14
7	65/E	2x2	Mdx+ Sağ Üst Lobektomi	T1bN0M0 Evre 1A2	-	KT	Yaşıyor	72	72
8	51/E	1x1	VATS Sağ Üst Lobektomi	T1aN0M0Evre1A1	-	KT	Yaşıyor	28	28
9	67/E	8x6	Mdx+ Sağ Üst Lobektomi	T4N0M0 Evre 3A	+	KT+RT	Yaşıyor	21	21
10	67/E	3,5x3	Mdx+ Sol Üst Lobektomi	T2aN0M0 Evre 1B	-	KT+RT	Progresyon ve Karşı akciğer metastazi, ex	8	6
11	56/E	7x5	Mdx+Sağ Üst Lobektomi	T4N0M0 Evre 3A	+	KT	Yaşıyor	12	12
12	58/E	5x4	Mdx+Sol Alt Lobektomi	T2bN0M0 Evre 2A	-	KT	Yaşıyor	2	2

Mdx: Mediastinoskopi, P: Pnömorektomi, VATS:Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi Operasyonları, KT:Kemoterapi, RT:Radyoterapi, ex: Exitus

Histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler sonunda; tümörlerin ortak özelliği, nöroendokrin morfoloji içeren küçük hücreli dışı akciğer karsinomu özelliğine sahip olmasıydı. Tümör organoid veya trabeküler patern içeren, rozet benzeri özellikler taşıyan, periferik palizatlanma gösteren geniş nekroz alanları içeren, belirgin nükleoluslu, büyük poligonal hücrelerden oluşmaktaydı. Tümünde mitoz sayısı $\geq 11/10$ büyük büyütmede idi. BHNK nedeniyle opere edilen 12 olgunun demografik özellikleri, cerrahi sonuçlar, onkolojik tedavi, prognoz ve sağ-kalım ve hastalısız sağ-kalım açısından incelenmesi Tablo 1'de özetlendi.

Tartışma

Nöroendokrin akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanseri, BHNK, tipik karsinoid tümör ve atipik karsinoid tümör olarak sınıflandırılabilir. BHNEK küçük hücreli akciğer kanseri ile benzer özellikler gösterir ve nöroendokrin özellikler gösteren yüksek dereceli bir tümördür. Bu dört tip benzer histopatolojik özellikler gösterdiği için küçük biyopsi örnekleri ile tanısını koymak zordur ve mutlaka ayırıcı tanıya gidilmelidir (1,5). Olgularımızın tamamında definitif tanı postoperatif rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesiyle konuldu.

BHNEK yoğun sigara içen, 60-70 yaş erkeklerde daha fazla görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. (5,6). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki olguların %92'si erkekti ve hepsi yoğun sigara kullanım öyküsüne sahipti, ortalama yaş ise $61,4 \pm 7,5$ (48-74 yaş) idi.

Tüm akciğer tümörlerinin yaklaşık %3'ünü BHNK oluşturur. Cerrahi rezeksiyon uygulanan akciğer kanserleri içerisinde BHNEK insidansı ise %2 kadardır. Küçük biyopsi materyallerindeki tanı zorluğu nedeniyle, insidansının daha yüksek olabileceği tahmin edilmektedir. Kötü diferansiyasyon (farklılaşma) gösteren yüksek lenf nodu ve ekstratorasik metastaz oranına sahip, kötü prognozlu tümörlerdir (7,8). Çalışmamızda altı yıllık dönemde akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon uygulanan tümörlerin % 6,5'ini BHNEK oluşturmaktaydı.

Fournel ve ark.(7)'nin 10 yıllık cerrahi deneyimlerini analiz ettikleri 63 BHNEK'li olguyu içeren çalışmalarında, postoperatif mortalitenin %1,6 olduğunu, olguların %70'inin adjuvan tedavi almasına rağmen 5 ve 8 yıllık sağ- kalımın sırasıyla %49,2, %42 olduğunu ve sağ kalımı ileri yaştan ve ileri T evresinin belirlediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda postoperatif mortalite izlenmedi, ortalama sağkalım 17,9 aydı.

Nadir görülen bir tümör olması nedeniyle BHNK'lerde tedavi konusunda bir fikir birliği yoktur. Multimodalite tedavilere rağmen prognoz ve sağ kalım sağkalım sonuçları kötüdür. Neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi alan grupta sağkalım

avantajı olduğu görülmüştür. Erken evrede cerrahi uygulanan hastalarda adjuvan onkolojik tedaviye rağmen nüks ve metastaz oranı yüksektir (7-9). Hatta perioperatif kemoterapinin (ilk 24 saat ile ilk 7 gün arasında) cerrahi uygulanan BHNEK'li olgularda faydalı olduğunu göstermektedir. Adjuvan, definitif torakal radyoterapi veya profilaktik kranial radyoterapi konusunda henüz netleşmiş bir fikir birliği yoktur. Multimodal tedavinin sağkalıma katkısının olduğu düşünülmektedir (10). Çalışmamıza dahil edilen olguların, üçüne neoadjuvan kemoterapi, tamamına adjuvan onkolojik tedavi (tamamına adjuvan KT, yedisine adjuvan RT) uygulandı.

Bu nadir ve agresif seyirli tümörün etyolojisinde, epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) geni, K-ras, TTF-1, C-Raf-1 ve ya nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK) gibi genlerde oluşan mutasyonlarında olduğu gösterilmiştir (11,12) BHNEK'de moleküler belirteçlere göre hedefe yönelik tedavileri henüz test aşamasında olsa da, bu tedavilerdeki gelişmelerin multimodalite tedavilerine eklenmesi sayesinde gelecekte daha başarılı sağ kalım sonuçları elde edilebileceğini düşünüyoruz (13).

Rezeksiyon uygulanan BHNEK'li olgularda nüks veya metastaz sıklıkla lenf nodlarına, ipsilateral veya kontrolateral akciğere, beyine ve ya kemiklere olmaktadır (14). Bizim çalışmamızda en sık metastazın beyine (% 25) ve kemiğe (% 25) olduğu bulunmuştur (Tablo 1).

Akciğerin nöroendokrin tümörleri grubunda yer alan BHNEK'lar nadir görülmekle birlikte agresif biyolojik davranışları sebebiyle uygulanan multimodal tedavilere rağmen genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım sürelerinin oldukça kısa olduğu görülmektedir. Ayrıca tanı anında KHAK'ları gibi, yüksek oranda lenf nodu (%60-80) ve uzak metastaz (%40) yapma potansiyeline sahiptirler. Ek olarak her ikisinde de sağ-kalım diğer KHDAK'lerden daha düşüktür. Potansiyel olarak rezeke edilebilen evre I BHNEK'li hastalarda bile %27'den %67'ye varan 5 yıllık sağ-kalım oranları ile prognoz kötüdür. Perioperatif kemoterapinin (ilk 24 saat ile ilk 7 gün arasında) rezeke edilen BHNEK'lu hastalarda sağ- kalıma katkı sağladığı bildirilmektedir. Yine de tedavide bir fikir birliği yoktur (9-15). Çalışmamızda anatomik cerrahi rezeksiyon sonrası uygulanan adjuvan onkolojik tedavilere rağmen ortalama sağ kalım $17,9 \pm 19,04$ ay (dağılım 2-72 ay), hastalısız sağ kalım $15,08 \pm 19,6$ ay (dağılım 1-72 ay) ve 5 yıllık sağ kalım ise % 8,3 olarak hesaplandı.

Sonuç

Sonuç olarak BHNEK'lar, patolojik tanının zor olduğu, nadir görülen akciğer kanserleridir. Tedavi ve sağ-kalım açısından KHAK benzer özellikler taşısa da, tedavi stratejisinde tam

olarak bir fikir birliğinin sağlanamamıştır. Cerrahiyle birlikte multimodal tedaviler prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Evre 1 hastalıkta dahi adjuvan kemoterapinin prognozu olumlu yönde etkileyebileceği bilinmektedir. Günümüzde küratif anatomik rezeksiyonlar ve beraberinde eklenecek onkolojik tedaviler uzun dönem sağ-kalım için tek şans gibi gözükmektedir. Hedefe yönelik onkolojik tedaviler, gelecek için umut oluştursa da; bu nadir görülen tümörlerle ilgili daha geniş vaka serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. Arch Pathol Lab Med 2010; 134:1628-38.
2. Iyoda A, Hiroshima K, Baba M et al. Pulmonary large cell carcinomas with neuroendocrine features are high-grade neuroendocrine tumors. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1049-54.
3. Travis WD, Brambilla EW, Burke AP et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart IARC Press, Lyon 2015.
4. Fernandez FG, Battafarano RJ. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. Cancer Control 2006; 13: 270-75.
5. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes: a populationbased study in Denmark. Lung Cancer 2002; 37: 127-35.
6. Shin AR., Shin B.K., Choi J.-A., Oh Y.W., Kim H.K., Kan EY. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: radiologic and pathologic findings, J Comput Assist Tomogr, 2000; 24: 567-73
7. Fournel L, Falcoz PE, Alifano M, Charpentier MC, Boudaya MS, Magdeleinat P et al. Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10-year experience. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2013; 43: 111-14
8. Sakurai H, Asamura H. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: surgical management. Thoracic Surgery Clinics 2014; 24: 305-11.
9. Fasano M, Corte CMD, Papaccio F et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma From epidemiology to therapy. J Thor Oncol 2015; 10: 1133-41.
10. Rieber J, Schmitt J, Warth A, Muley T, Kappes J, Eichhorn F et al. Outcome and prognostic factors of multimodal therapy for pulmonary large-cell neuroendocrine carcinomas. European Journal of Medical Research 2015; 20: 2-8.
11. Sakai Y, Yamasaki T, Kusakabe Y, Kasai D, Kotani Y et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of lung with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation and co-expression of adenocarcinoma markers: a case report and review of the literature. Multidiscip Respir Med 2013; 8: 8-47.
12. Marchetti A, Felicioni L, Pelosi G, Del Grammastro M, Fumagalli C et al. Frequent mutations in the neurotrophic tyrosine receptor kinase gene family in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. Hum Mutat 2008; 29: 609-16.
13. Iyoda A, Travis WD, Sarkaria IS, Jiang SX, Amano H, Sato Y et al. Expression profiling and identification of potential molecular targets for therapy in pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. Exp Ther Med 2011; 2: 1041-45.
14. Ustaalioglu BBO, Ulas A, Esbah O, Turan N, Bilici A, Demirci U. Large cell neuroendocrine carcinoma: retrospective analysis of 24 cases from four oncology centers in Turkey. Thoracic Cancer 2013; 4: 161-166
15. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138: 446-53.

To cite this article: Parlak E, Alay H, Can FK, Parlak M, Kosan Z. Evaluation of knowledge and behaviors of students in faculty of medicine towards rational drug use. Turk J Clin Lab 2019; 10: 479-483.

■ Original Article

An evaluation of mean platelet volume, sedimentation, and crp in brucellosis patients

Brucelloz hastalarında ortalama platelet volumu, sedimentasyon ve crp değerlendirilmesi

Emine PARLAK¹ , Handan ALAY *¹ , Fatma KESMEZ CAN¹ , Mehmet PARLAK¹ , Zahide KOSAN² 

¹Ataturk University Medical Faculty, Infectious Disease and Clinical Microbiology, Erzurum/TURKEY

²Ataturk University Medical Faculty, Public Health, Erzurum/ TURKEY

Abstract

Aim: Brucellosis is an important infectious disease in Turkey and our region. Mean platelet volume(MPV) is a marker of platelet function, production, and activation. The purpose of this study was to evaluate the relation between epidemiological characteristics of brucellosis patients and MPV and other inflammatory markers.

Material and Methods: Brucellosis patients hospitalized for monitoring at the Infectious Diseases Clinic in 2007-2015 were included in the study. One hundred patients with positive tube agglutination tests and/or with bone marrow culture growth, and 100 controls group without diagnosis of brucellosis were enrolled. Patients' MPV, sedimentation, and CRP values were compared with those of the controls.

Results: Men constituted 64% of the patients were men, and the mean age of the patient group was 37.33±16.88 years. The control group consisted of 62% men, with a mean age of 40.35±15.46. There was no statistically significant difference between patients and controls in terms of age or sex. CRP, MPV, and sedimentation were significantly higher in patients with brucellosis than in the controls.

Conclusion: MPV is novel, low cost, easily applied marker. It may be of greater value when assessed together with other inflammatory markers. Our findings suggest that MPV values may be a useful inflammation marker and prognostic factor in brucellosis patients.

Key words: Brucellosis; epidemiology; mean platelet volume; platelet count; platelet activation

Corresponding author*: Handan Alay, Ataturk University Medical Faculty, Infectious Disease and Clinical Microbiology, Erzurum/TURKEY

E-mail: alayhandan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4406-014X

Received: 31.10.2018 accepted: 01.01.2019

Doi: 10.18663/tjcl.476643

Öz

Amaç: Bruselloz, Türkiye'de ve bölgemizde önemli bir enfeksiyöz hastalıktır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit fonksiyonunun, üretiminin ve aktivasyonunun bir belirteçidir. Bu çalışmanın amacı, bruselloz hastalarının epidemiyolojik özelliklerinin MPV ve diğer inflamatuvar belirteçlerle arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: 2007-2015 yıllarında Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde izlenmesi için yatırılan Bruselloz hastaları çalışmaya dahil edildi. Pozitif tüp aglütinasyon testi ve / veya kemik iliği kültürü üremesi olan 100 hasta ve bruselloz tanısı olmayan 100 kontrol grubu alındı. Hastaların MPV, sedimantasyon ve CRP değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların % 64'ü erkek ve yaş ortalamaları 37.33 ± 16.88 yıl idi. Kontrol grubu yaş ortalaması 40.35 ± 15.46 ve % 62'si erkek idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. CRP, MPV ve sedimantasyon değerleri brusellozlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç: MPV yeni, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir bir belirteçdir. Diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde daha değerli olabilir. Bulgularımız, brusellozlu hastalarda MPV değerlerinin yararlı bir inflamasyon belirteci ve prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Bruselloz; epidemiyoloji; ortalama platelet hacmi; platelet sayısı, platelet aktivasyonu

Introduction

Brucellosis is a zoonotic, inflammatory, systemic infectious disease [1]. It remains an important public health problem in Turkey and developing societies. In Turkey, it is most common in the eastern, southeastern, and central Anatolian regions [2, 3]. The incubation period is 2-3 weeks. Transmission is frequently via the gastrointestinal system, conjunctiva, skin, and inhalation [1, 3, 4, 5]. The most common symptoms are elevated body temperature, listlessness, lack of appetite, sweating, and muscle and joint pains. The bacterium has a high affinity for the organs of the reticuloendothelial system (liver, spleen, bone marrow, and lymph nodes) [1,4]. Hematological complications such as anemia, thrombocytopenia, and leukopenia are therefore frequently reported in acute brucellosis [5, 6, 7]. Severe thrombocytopenia is rare. Hypersplenism, reactive hemophagocytosis, and immune system breakdown have been implicated as probable causes of thrombocytopenia [8]. Platelets play a major role in thrombus formation [9]. In addition to hemostasis, they also play an active role in antimicrobial host response, such as inflammation and tissue repair [8, 10].

Despite numerous recent scientific advances, it is still difficult to diagnose, treat, and monitor brucellosis in endemic areas [11]. Diagnosis is based on clinical manifestation, culture results, and serological investigation [1, 119]. Laboratory findings may also be normal in some cases [7]. The inflammatory process in brucellosis occurs with an increase in acute phase reactants [11]. Easily studied, inexpensive markers are needed in brucellosis. MPV is a marker of platelet function and activation that can

be investigated in routine blood tests, involves no additional costs, and is easy to apply [7, 9]. It is also the most studied platelet activation marker [11]. MPV is a good indicator of platelet activation, production, and function [5, 8, 9, 11, 129]. It can be affected by cardiovascular risk factors such as smoking, diabetes, obesity, dyslipidemia, and hypertension [8, 9].

The role of MPV has been examined in various infectious and non-infectious diseases, including Familial Mediterranean fever, Crimean-Congo hemorrhagic fever, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, pulmonary hydatid cyst, pulmonary tuberculosis, Behçet's disease, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, myocardial infarction, ulcerative colitis, cellulitis, acute appendicitis, and acute pancreatitis [2, 5, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

The purpose of this study was to evaluate risk factors, and clinical and laboratory findings of brucellosis patients hospitalized in our clinic for treatment, and to determine the relations between patient and control group MPV and other acute phase reactants.

Materials and Methods

One hundred patients with brucellosis admitted for treatment to the Atatürk University Medical Faculty Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Turkey, were evaluated retrospectively. Patients with positive tube agglutination tests and/or with bone marrow culture growth were enrolled. One hundred healthy individuals were recruited as the control group. Individuals with infection other than brucellosis, a history of chronic inflammatory disease, systemic disease, or long-term medication use were excluded. Age, sex,

complete blood count, platelet and MPV values, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and serum tube agglutination and culture results were recorded. Serum AST, ALT, creatine phosphokinase (CK), and lactate dehydrogenase (LDH) levels were measured using original kits (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Biochemical measurements were determined by standard laboratory methods. Blood count parameters were determined with the Beckman Coulter LH 780 (Beckman Coulter Ireland Inc. Mervue, Galway, Ireland) device in the laboratory. Blood count parameters using standard biochemical techniques were studied in kits (LH 780, USA). ESR and CRP were measured using automatic equipment. Threshold values for ESR and CRP measurement were 20 mm/h and 0-5 mg/dL, respectively. Definite diagnosis in patients with clinical manifestations was made with Rose Bengal test positivity and tube agglutination test positivity ($\geq 1/160$), and with *Brucella* spp. growth in urine specimens. Patients were classified as acute (0-2 months), subacute (2-12 months) and chronic (>12 months) depending on duration of symptoms.

Ethics Approval

The study was approved by Ataturk University Faculty of Medicine.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed on SPSS 20 software (Chicago, IL, USA) and using descriptive statistics. Categorical variables were expressed as percentages and frequencies, and continuous variables as mean plus standard deviation. Since these variables were not normally distributed, comparison of patient and control group MPV, platelet, ESR and CRP values was performed using the Mann Whitney u test and the chi-square test. p values <0.05 were regarded as statistically significant.

Results

Sixty-four patients (64%) were men and 36 (35%) were women, with a mean age of 37.33 ± 16.88 years (min 16- max 80). In terms of occupation, 35 (35%) were housewives, 27 (27%) worked in animal husbandry, 24 (24%) were self-employed, and 12 (12%) worked in agriculture. Sixty-two percent of the control group were men, and the group's mean age was 40.35 ± 15.46 . Acute brucellosis was present in 64 (64%) of the patients, subacute brucellosis in 32 (32%), and chronic brucellosis in 4 (4%). The principal risk factors were consumption of unpasteurized milk and milk products (81%), and working in animal husbandry (27%). Articular pain was present in 80 (80%) patients, fever in 75 (75%),

listlessness in 73 (73%), sweating in 72 (72%), lack of appetite in 57 (57%), myalgia in 54 (54%), and headache in 34 (34%). Patients' symptoms and laboratory values are shown in tables 1 and 2.

Although clouded consciousness was present in six patients, neurobrucellosis was detected in 10. The most common physical examination findings were hepatomegaly in 71 patients (71%) and splenomegaly in 68 (68%). Lymphadenopathy was present in 7 (7%) patients. *Brucella* spp. grew in blood or bone marrow culture in 33 (33%) patients. Accompanying spondylodiscitis was present in 11 (11%) patients. At antibody analysis using ELISA, IgG was positive and IgM negative in 25 patients, both were negative in 19, IgM was positive and IgG negative in 24 patients, and both antibodies were positive in 31 patients. Rose Bengal was positive in 76 (76%) patients. The Wright test was positive at 1/160 or above in 94 patients.

MPV values were significantly higher in the patient group than in the control group ($p=0.008$). Significant elevation was also observed in sedimentation and CRP in the patient group ($p < 0.001$) (Table 3).

Table 1. Distribution of Symptoms in Brucellosis Patients

Symptoms	Number	(%)
Articular pain	80	80
Fever	75	75
Listlessness	73	73
Sweating	72	72
Lack of appetite	57	57
Headache	34	34
Backache	30	30
Nausea	22	22
Hip pain	20	20
Weight loss	18	18
Spondylodiscitis	11	11
Neurobrucellosis	10	10
Testicular swelling	9	9
Dysuria	7	7
Diarrhea	5	5
Rash	2	2

Table 2. Cases' Laboratory Values

Mean \pm SD	Min -Max
Age $37,33 \pm 16,88$	16-80
ALT $61,32 \pm 73,37$	5,00-426,00
AST $70,56 \pm 103,65$	14,00-669,00
GGT $70,88 \pm 67,83$	4,00-369,00
ALP $134,79 \pm 90,23$	42,00-590,00
TBil $0,59 \pm 0,42$	0,10-3,20
Sedimentation $33,45 \pm 22,39$	2,00-125,00
CRP $40,14 \pm 70,95$	0,30-514,00

Table 3. Patient and control group MPV, ESR and CRP Values

	Brusellosis	Control	P
MPV(fL)	7.9±1.2	7.7±1.3	p=0.008
Sedimentation (mm/h)	33.4±22.4	13.8±11.2	p<0.001
CRP (mg/dL)	40.1±70.9	1.8±1.6	p<0.001

Doxycycline and streptomycin therapy was given to 49 patients, doxycycline and rifampicin to 19, and doxycycline, rifampicin and third-generation cephalosporin to eight. Medical treatment was unsuccessful in nine patients.

Discussion

Brucellosis is the most widespread zoonosis in the world and can affect all organs and systems. It can mimic various diseases with various clinical spectra [1,4]. Hematological abnormalities can be seen in brucellosis [79]. Anemia has been reported at a level of 36% in hematological involvement, leukopenia at 11%, and thrombocytopenia at 10% [4, 7]. Thrombocytopenia has been reported as a hematological complication of brucellosis at a level of 2.4-33% [4, 69]. MPV reflects platelet activation, and can be used to assess hematological abnormalities in patients with brucellosis.

MPV is a simple parameter routinely measured at complete blood count [7, 8, 11, 12] and is the most studied indicator of platelet activation. In addition to endothelial adhesion and aggregation, platelet activation also plays a role in the upregulation of the inflammatory process [20]. MPV serves as a negative or positive acute phase reactant in diseases progressing with inflammation. It may increase or decrease, depending on the intensity of systemic inflammation [5, 9, 21]. We determined higher MPV values in the patients than in the controls.

MPV has been used as a risk marker in diseases associated with atherosclerosis. It is also reported to be capable of reflecting chronic inflammation in diseases such as malignities, cardiac diseases, and liver cirrhosis [18].

Low MPV values have been determined in association with high-degree inflammation in ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, pancreatitis, acute appendicitis, and Familial Mediterranean Fever attacks. High MPV has been linked to low-degree inflammation risk factors causing cardiovascular, cerebrovascular, arterial and venous thrombosis. These diseases include chronic hepatitis B and C, pulmonary hydatid cyst, CCHF, and myocardial infarction [2, 9]. MPV increase is explained in terms of release of large platelets into the circulation, and decreased MPV in terms of depletion of platelets in circulation [21]. Some studies have shown that

MPV increases with treatment [8, 16]. The high MPV values in our patients may be due to the large number of acute cases, greater numbers of large platelets, and an increase in systemic inflammation. One of the limitations of our study is that MPV values were not investigated post-treatment.

Gasparyan et al. [9] reported negative correlation between MPV level and platelet count. They attributed this to an endeavor to keep platelet number at specific levels to maintain equilibrium.

MPV has been widely used in the evaluation of platelet functions in several diseases. Large platelets have a denser granule content than small ones. Large platelets are more active and produce more prothrombotic factor. They contain more prothrombotic substances, such as thromboxane A₂. Glycoprotein Ib, IIb and IIIa receptor expression is also greater. In other words, large platelets have a greater thrombotic potential [5, 22, 23].

MPV is a direct marker of increased platelet synthesis. Platelet numbers are disposed to fall in conditions in which MPV increases. This may be due to enhanced production of platelets with greater aggregability or to increased destruction [9, 23]. A fall in platelet numbers may be linked to increased platelet activity and aggregated platelets. Information can be obtained concerning platelet activation by examining MPV and platelet count, easily and inexpensively, from complete blood count.

The release of non-mature platelets from bone marrow due to rapid platelet depletion, and the earlier depletion of small platelets has been implicated as the cause of increased MPV in acute coronary syndrome [24]. High MPV has been associated with mortality in ischemic stroke patients [9, 22]. We think that elevation in MPV values can be used in acute phase reactant and disease progression evaluation in brucellosis.

The retrospective, cross-sectional and a case controlled nature of the study is its principal limitation. Prospective data comparing pre- and post-treatment values are now needed. The limiting aspect of this study is its retrospective nature and that blood count values after treatment could not be obtained for all patients.

Conclusion

Brucellosis is an important infectious disease due to its high morbidity rate, the economic burden it imposes, and its ability to affect large numbers of people. Detailed history, family history, and occupational and dietary factors must be investigated. It may assume various different clinical

manifestations. Brucellosis must be considered at differential diagnosis in cases of high temperature, articular pains, hematological findings, and various system involvements in endemic regions. MPV is a marker of platelet functions and can be used as an acute phase reactant in determining the activity of the disease and in follow-up in this patient group. More extensive prospective studies are now needed.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References

1. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett GE, Dolin R, eds. Principles and practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010; 2669-74.
2. Franco MP, Mulder M, Gilman R, Smits LH. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 775-786.
3. Karaman K, Akbayram S, Bayhan GI, Dogan M, Parlak M, Akbayram HT et al. Hematologic Findings in Children With Brucellosis: Experiences of 622 Patients in Eastern Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38: 463-66.
4. Okan DH, Gökmen Z, Seyit B, Yuksel K, Cevdet Z, Deniz A. Mean platelet volume in brucellosis: correlation between brucella standard serum agglutination test results, platelet count, and C-reactive protein. *Afr Health Sci* 2014; 14: 797-801.
5. Öztürk ZA, Sayiner H, Kuyumcu ME, Yeşil Y, Savas E, Sayiner ZA, Kısacık B, Kepekçi Y. Mean platelet volume in Assessment of Brucellosis Disease. *Biomed Res India* 2012; 23: 541-46.
6. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47-58
7. Aktar F, Tekin R, Bektaş MS, Güneş A, Köşker M, Ertuğrul S et al. Diagnostic role of inflammatory markers in pediatric Brucella arthritis. *Ital J Pediatr* 2016; 11: 3.
8. Küçükbayrak A, Tas T, Tosun M, Aktaş G, Alçelik A, Hakyemez NI et al. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in brucellosis? *Med Glas (Zenica)* 2013;10: 35-39.
9. Turhan O, Coban E, Inan D, Yalcın AN. Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease. *Med Sci Monit* 2010; 16: 202-205.
10. Türkcü FM, Cingü AK, Yüksel H, Cinar Y, Akkurt M, Sahin M et al. Mean platelet volume in ocular Behçet's disease. *Scientific World Journal* 2013: 215912.
11. Erturk, E. Cure, MC. Cure, E. Parlak, A. Kurt, S. Ogullar. The association between serum YKL-40 levels, mean platelet volume, and c-reactive protein in patients with cellulitis. *Indian J Med Microbiol* 2015; 33: 61-66.
12. Bozkurt S, Köse A, Erdogan S, Bozali GI, Ayrik C, Arpacı RB, Özgür A, Dündar GA, Turkmenoglu Ö. MPV and other inflammatory markers in diagnosing acute appendicitis. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 637-41.
13. Sahin F, Yazar E, Yıldız P. Prominent features of platelet count, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in pulmonary tuberculosis. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7: 38.
14. Inci A, Akman C, Kalafat UM, Ocak T. Mean platelet volume in Brucellosis patients. *Acta Medica Mediterranea* 2015; 31: 1157.
15. Togan T, Narci H, Turan H, Ciftci O, Kursun E, Arslan H. The impact of acute brucellosis on mean platelet volume and red blood cell distribution. *Jundihapur J Microbiol* 2015; 8: e20039.
16. Doganay M, Mese EA. Bruseloz. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3rd ed. Wilke Topcu A, Soyletir G, Doganay M, Eds. Nobel Tıp Kitapevleri, Istanbul, 2008; 897-909.
17. Uzkeser H, Haliloğlu S, Cayir Y, Bilen N, Karaaslan Y, Kosar A, Carlioglu A. Is mean platelet volume a new activity criteria in Behçet's disease? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 836-39.
18. Ozer S, Yılmaz R, Sonmezgoz E, Karaaslan E, Taskin S, Butun I, Demir O. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit* 2015; 21: 298-303
19. Mete E, Akelma AZ, Cizmeci MN, Bozkaya D, Kanburoglu MK. Decreased mean platelet volume in children with acute rotavirus gastroenteritis. *Platelets* 2014; 25: 51-54.
20. Totani L, Evangelista V. Platelet-leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2357-61
21. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Álvarez-Oliva A, Gutiérrez-Montaño C, Fernández-Recio JM, Najarro-Díez F. Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 297-303.
22. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 177-90.
23. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-61.
24. Ekiz F, Gurbuz Y, Basar Ö, Aytekin G, Ekiz Ö, Sentürk CS, Aktas B, Yılmaz B, Altınbas A, Coban S, Sencan I. Mean platelet volume in the diagnosis and prognosis of Crieman-Congo hemorrhagic fever. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 441-44.

■ Orjinal Makale

Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastaların başvuru biçimi, şikayet, tanı ve eştanı dağılımları

Assessment of symptoms, diagnosis and comorbidity of patients referring to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic

Burcu ERSÖZ ALAN* 

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Çocuk ve ergen psikiyatrisine aile, genç kendi isteğiyle veya başka birimlerin yönlendirmesiyle başvurabilir. Bu çalışmada çocuk ve ergen psikiyatrisi başvurularının, tanı ile eştanının birden çok başvuru şikayetine göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Nisan 2017-Mart 2018 tarihlerinde Kırıkkale Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine ayaktan başvuruların dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: %63,5'i erkek, yaş ortalaması $9,2\pm 4,0$ yıl olan 1079 hastanın dosyasından okul çağında erkeklerin, ergenlikte kızların daha fazla başvurduğu; okulun erkekleri, pediatrinin kızları daha sık yönlendirdiği; ergen kızların kendi isteğiyle başvurabildiği saptanmıştır. Okul tarafından dışa vurum şikayetleri; pediatri tarafından nörogelişimsel sorunlar ve somatik belirtiler belirtilmiştir. Erkeklerde hareketlilik, sinirlilik/laf dinlememe, konuşma/telaffuz sorunları, konuşmama/geç konuşma; kızlarda somatik yakınmalar, mutsuzluk/kolay ağlama, kendine zarar verme davranışı/intihar girişimi daha fazladır. Birden fazla şikayet erkeklerde daha fazladır. %75,3'ü en az bir tanı almıştır. Erkeklerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), iletişim bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu; kızlarda depresyon, ayrılık anksiyetesi bozukluğu daha fazladır ($p<0,05$). Erkeklerin %17,7'si, kızların %12,7'si eştanı almıştır ($p<0,05$). Eştanı sıklığı okul öncesinde %5,2, okul çağında %19,2, ergenlikte %19,5 şeklindedir. İkinci şikayet belirtenlerin %86,5'i eştanı almıştır ($p<0,05$). En fazla eştanı DEHB ve zihinsel yetersizlikte saptanmıştır.

Sonuç: Bulgular literatürle uyumludur. Bu çalışmanın çocuk ve ergen psikiyatrisinde bölge özelliklerine göre hasta profilinin oluşturulmasına, koruyucu ve tedavi edici hizmetlerin planlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Yapılandırılmış ölçeklerle epidemiyolojik verilerin toplanması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk; ergen; psikiyatri; şikayet; tanı; eştanı

Sorumlu Yazar*: Burcu Ersöz Alan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: burcuersoz02@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3704-0722

Gönderim: 11.01.2019 kabul: 01.04.2019

Doi: 10.18663/tjcl.511659

Abstract

Aim: Referrals to child and adolescent psychiatry may be due to the family, school, the teenager's own request or other units like paediatrics. In this study, it was aimed to evaluate child and adolescent psychiatry applications, diagnosis and comorbidities according to multiple referral complaints.

Material and Methods: Medical records of 1079 patients referred to the Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinic at Kırıkkale University, between April 2017 and March 2018 were evaluated retrospectively.

Results: Most of the cases were boys (63.5%) and mean age was 9.2 ± 4.0 years. Boys were mostly at school aged. Adolescent girls could apply due to their own request. School directed mostly for externalizing problems, paediatrics directed mostly for neurodevelopmental problems and somatic complaints. Hyperactivity, nervousness, speech problems/delay were common in boys; somatic complaints, unhappiness/easy crying, self-harm behavior/suicide attempt were common in girls. More than one complaint was seen mostly in boys. 75.3% of patients had at least one diagnosis. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), communication disorders and autism spectrum disorder were common in boys, depression, separation anxiety disorder were common in girls. 17.7% of boys and 12.7% of girls had comorbidities. The rate of comorbidity was 86.5% in the presence of more than one complaints ($p < 0.05$). The diagnosis rate of comorbidities were 5.2% in preschool patients, 19.2% in school aged patients and 19.5% in adolescent patients. They were mainly in ADHD and intellectual disability group.

Conclusion: The findings were consistent with the literature. This study would contribute to the improvement of child and adolescent psychiatry services and may be beneficial for preventive mental health. It is recommended to collect epidemiological data with structured scales.

Key words: Child; adolescent; psychiatry; symptom; diagnosis; comorbidity

Giriş

Dünyada çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozukluk görülme prevalansı %13,4; yaş grupları arasında okul öncesi dönemde %8, okul çağı döneminde %12 ve ergenlik döneminde %15 oranında saptanmıştır [1,2]. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniklerine başvurular ailenin, gencin kendi isteğiyle ya da okul, pediatri gibi birimlerin yönlendirmesiyle olabilmektedir. Değerlendirmede çocuk ve ergen biyopsikososyal açılardan bütüncül olarak ele alınmalıdır [3]. Çocuğun yaşadığı bölge başvuru biçimini, koruyucu ve tedavi edici ruh sağlığı hizmetlerinin planlanmasını etkiler.

Psikiyatrik bozukluklarda eştanı oranının fazla olması ve belirtilerin örtüşmesi nedeniyle başvurular birden fazla şikayetle olabilmektedir. Çalışmaların çoğunda başvuru şikayetlerinin sadece biri değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile çocuk ve ergen psikiyatrisi başvurularının, tanı ile eştanının birden çok başvuru şikayetine göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Nisan 2017-Mart 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı

polikliniğine ayaktan başvuran 1197 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Adli vakalar (s:20), başka bir merkezin takibinde olup ilaç yazdırmaya gelen hastalar (s:15), sağlık kurulu raporuna itiraz sonucu başvuran hastalar (s:13) ve yaşam olaylarına (kardeş doğumu, boşanma, vefat gibi) dair danışmanlık almak için gelen aileler (s:70) çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Psikiyatrik tanılar ve eştanılar Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Beşinci Baskısı'nda (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013) (DSM-5) yer alan ölçütlere uygun yapılan klinik görüşme ve gerektiğinde istenilen ölçeklerle (öğretmen formu gibi) testlerin (gelişim testi, zeka testi gibi) sonuçlarına göre konulmuştur [4]. Hastaların cinsiyet ve yaş (0-5,9, 6-11,9, 12-17,9 yıl) grupları belirlenmiştir. Başvurularına neden olan en önemli ilk iki şikayet göz önüne alınmıştır. Birincil tanılar işlev kaybına en çok neden olan ve klinik seyri en çok etkileyen şikayet ile şikayetlerin başlangıç zamanı göz önünde bulundurularak belirtilerin tümünü kapsayan tanının saptanmasıyla konulmuştur. Diğer belirti ve bulgulara göre ikincil tanılar belirlenmiştir.

Veriler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical

Package for Social Sciences (SPSS) 21) kullanılarak analiz edilmiştir. Tüm veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi, numerik verilerin değerlendirilmesinde t-testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

1197 hastadan 118 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Yaş ortalaması $9,2 \pm 4,0$ yıl olan %63,5'i erkek (s:685) 1079 hastanın sosyodemografik verileri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Yaş (yıl)	Erkek		Kız		P
	s	%	s	%	
Yaş Dönemi					
Okul Öncesi (0-5.9 y)	181	26,4	86	21,8	0,107
Okul Çağı (6-11.9 y)	357	52,1	147	37,2	<0,05
Ergen (12-17.9 y)	147	21,5	161	40,8	<0,05
Yaşadığı il					
Kırıkkale	595	86,9	351	88,8	0,388
Kırıkkale Dışı	90	13,1	44	11,2	
Yönlendiren Birim					
Anne	287	41,9	173	43,9	0,129
Baba	51	7,4	23	5,8	0,527
Anne ve Baba	155	22,6	74	18,8	0,345
Okul	123	18,0	38	9,6	<0,05
Pediyatri	21	3,1	30	7,6	<0,05
Kendisi	10	1,5	30	7,6	<0,05
Diğer*	20	2,9	16	4,1	0,170

*Kulak Burun Boğaz, Göz, Çocuk Cerrahi, Plastik Cerrahi bölümleri; Sosyal Hizmetler Kurumu

Erkeklerin 262 (%38,2), kızların 131 (%33,2)'inin başvurusunda birden fazla şikayet belirtilmiştir ($p < 0,101$). Hareketlilik (s:80), ders sorunları (s:61), dikkatsizlik (s:48), sinirlilik/laf dinlememe (s:45), korku/endişeler (s:34), mutsuzluk (s:20) en sık belirtilen şikayetlerdir. Erkekler arasında hareketlilik (s:66, %9,6), ders sorunları (s:46, %6,7), dikkatsizlik (s:35, %5,1), sinirlilik/laf dinlememe (s:33, %4,8); kızlar arasında korku/endişeler (s:18, %4,6), ders sorunları (s:15, %3,8), mutsuzluk (s:15, %3,8) en sık belirtilen ikinci şikayetlerdir. Yaş gruplarına göre ikinci şikayet sıklığı okul çağı (s:221, %43,8), ergenlik (s:134, %43,5) ve okul öncesi (s:38, %14,2) şeklindedir; ikinci şikayet oranı her yaş grubunda anlamlı olarak düşüktür ($p < 0,05$). Okul öncesi dönemde kızlarda %9,3 (s:8), erkeklerde %16,6 (s:30); okul döneminde kızlarda %42,9 (s:63), erkeklerde %44,3 (s:158) ve ergenlik döneminde kızlarda %37,3 (s:60), erkeklerde %50,3 (s:74)

oranında ikinci şikayet belirtilmiştir; her yaş grubunda cinsiyetler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 2, Tablo 3).

Anne ve baba tarafından sinirlilik/laf dinlememe (s:35, %15,3), konuşmama/geç konuşma (s:35, %15,3), hareketlilik (s:32, %14,0) ve ders sorunları (s:26, %11,4) başta olmak üzere her türlü şikayet dile getirilmiştir. Erkekler konuşmama/geç konuşma (s:33), hareketlilik (s:29), ders sorunları (s:18), sinirlilik/laf dinlememe (s:18); kızlar sinirlilik/laf dinlememe (s:17), ders sorunları (s:8) nedeniyle getirilmiştir. Anne ve baba tarafından getirilen erkek hastaların %38,1'i (s:59) okul öncesi, %46,5'i (s:72) okul çağı, %15,5'i (s:24) ergenlik döneminde; kızların %35,1'i (s:26) okul öncesi, %41,9'u (s:31) okul çağı ve %23'ü (s:17) ergenlik döneminde. Okul öncesi 17 (%10,6), okul çağında 109 (%67,7) ve ergenlik döneminde 35 (%21,7) hasta okul tarafından yönlendirilmişlerdir. Pediyatri tarafından ise 8 (%15,7) okul öncesi, 20 (%39,2) okul çağı ve 23 (%45,1) ergenlik döneminde olan hasta yönlendirilmiştir. Okulun erkekleri ders sorunları (s:40), hareketlilik (s:33), sinirlilik/laf dinlememe (s:17), geç algılama (s:14), kızları ders sorunları (s:11), geç algılama (s:7) ve dikkatsizlik (s:6) nedeni ile; pediyatri tarafından ise erkeklerin kaka kaçırma (s:4), geç konuşma (s:3) ile, kızların somatik yakınmalar (s:14), kaka kaçırma (s:3) nedeniyle yönlendirildikleri saptanmıştır. (Tablo 1)

Hastaların %75,3'üne (s:813) en az bir tanı konulmuştur. (Tablo 4) Okul öncesi dönemde 123 (%46,4), okul çağında 87 (%17,5) ve ergenlik döneminde 56 (%18,4) hasta herhangi bir tanı almamıştır; her üç yaş grubunda da tanı alma oranı anlamlı olarak daha fazladır ($p < 0,05$). Kızlarda her yaş grubunda tanı almama oranı daha fazladır ($p < 0,05$). Yaş dönemine göre tanı almama oranları şunlardır: Okul öncesi (E:73 (%40,8), K:50 (%58,1)); okul çağı (E:58 (%16,4); K:29 (%20,1)) ve ergenlik (E:18 (%12,3), K:38 (%23,9)). (Tablo 5, Tablo 6)

Okul tarafından yönlendirilen hastaların 143'üne (%88,8), pediyatri tarafından yönlendirilen hastaların 30'una (%60,0) tanı konulmuştur; her ikisinde de tanı alma oranı anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,05$). Okulun yönlendirmesiyle başvuranlara DEHB (E:64, %52,0; K:11, %28,9) ve zihinsel yetersizlik (ZY) (E:24, %19,5; K:8, %2,1) en sık konulan tanılar olmuştur. Pediatrinin yönlendirmesiyle başvuran erkeklerin 7'si (%33,3), kızların 13'ü (%44,8) herhangi bir tanı almamıştır. Kendi isteği ile başvuran erkekler konuşma/telaffuz sorunları (s:2), çekingenlik (s:2), mutsuzluk (s:2); kızlar mutsuzluk/kolay ağlama (s:6), somatik yakınmalar (s:4), korku/endişe (s:3), Kendine zarar verme davranışı (s:3), dikkatsizlik (s:2), ders sorunları (s:2), okuldan / evden kaçma (s:2), sinirlilik (s:2) şikayetlerini dile getirmişlerdir.

Tablo 2. Hastaların birinci başvuru şikayetlerinin cinsiyete göre dağılımı

Birinci Başvuru Şikayeti	Erkek		Kız		Toplam		p
	s	%	s	%	s	%	
Hareketlilik	111	11,6	18	4,6	129	12,0	<0,05
Sinirlilik/ Laf dinlememe	106	15,5	57	14,5	163	15,1	0,724
Ders sorunları	96	14	50	12,7	146	13,5	0,508
Konuşma/ Telaffuz sorunları	60	8,8	15	3,8	75	7,0	<0,05
Konuşmama/ Geç konuşma	56	8,2	9	2,3	65	6,0	<0,05
Dikkatsizlik	37	5,4	27	6,9	64	5,9	0,350
Korku/Endişe	33	4,8	24	6,1	57	5,3	0,397
Geç algılama	31	4,5	15	3,8	46	4,3	0,641
Somatik yakınmalar	24	3,5	38	9,6	62	5,7	<0,05
Uyku sorunları	17	2,5	9	2,3	26	2,4	1,0
Alışkanlıklar (Tırnak yeme, parmak emme, mastürbasyon)	16	2,3	16	4,1	32	3,0	0,135
Çekingenlik	16	2,3	16	4,1	32	3,0	0,135
Kaka kaçırma	14	2,0	12	3,0	26	2,4	0,309
Okuldan/Evden kaçma	11	1,6	14	3,6	25	2,3	0,057
Tik	10	1,5	6	1,5	16	1,5	1,0
İnternette/telefonla uzun zaman geçirme	8	1,2	2	0,5	10	0,9	0,342
İdrar kaçırma	8	1,2	4	1,0	12	1,1	1,0
Mutsuzluk/Kolay ağlama	8	1,2	26	6,6	34	3,2	<0,05
Takıntı/İstenmeyen düşünce	7	1,0	9	2,3	16	1,5	0,118
Arkadaş sorunları (zorbalığa maruz kalma, küskünlük)	7	1,0	6	1,5	13	1,2	0,564
Kendine zarar verme/İntihar girişimi	2	0,3	12	3,0	14	1,3	<0,05
Diğer (yemek sorunları, saç yolma, özbakımını ihmal etme, karşı cins davranışları gösterme, tedavi uyumsuzluğu)	7	1,0	9	2,3	16	1,5	0,118

Tablo 3. Hastaların yaşa ve cinsiyete göre en sık birinci başvuru şikayetleri

Cinsiyet	Okul Öncesi (s)	Okul Çağı (s)	Ergenliği (s)
Erkek	Konuşmama/Geç konuşma (43)	Hareketlilik (75)	Ders sorunları (29)
	Konuşma/Telaffuz sorunları (37)	Ders sorunları (65)	Sinirlilik/Laf dinlememe (28)
	Sinirlilik/Laf dinlememe (31)	Sinirlilik/Laf dinlememe (47)	Hareketlilik (16)
	Hareketlilik (20)	Dikkatsizlik (26)	Dikkatsizlik (9)
	Alışkanlıklar* (8)	Korku/Endişe (22)	Somatik yakınmalar (9)
Kız	Sinirlilik/Laf dinlememe (20)	Ders sorunları (31)	Somatik yakınmalar (27)
	Konuşma/Telaffuz sorunları (11)	Sinirlilik/Laf dinlememe (21)	Mutsuzluk/Kolay ağlama (26)
	Alışkanlıklar* (11)	Dikkatsizlik (19)	Ders sorunları (18)
	Hareketlilik (7)	Hareketlilik (9),	Sinirlilik/Laf dinlememe (16)
	Konuşmama/ Geç konuşma (6)	Somatik yakınmalar (9), Geç algılama (9)	Korku/Endişe (14)

*Parmak emme, tırnak yeme, çocukluk çağı mastürbasyonu

121 (%17,7) erkek ve 50 (%12,7) kız eştanı almıştır ($p<0,05$). Eştanı sıklığı okul öncesinde %5,2 (s:14), okul çağında %19,2 (s:97), ergenlikte %19,5 (s:60) şeklindedir. İkinci şikayet belirtenlerin 148'i (%86,5) eştanı almıştır ($p<0,05$). Erkeklerde ve kızlarda en fazla eştanı DEHB ve ZY'de saptanmıştır. Erkeklerde DEHB'ye en sık KOKGB (s:24), özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) (s:7) ve ZY (s:4); kızlarda ÖÖB (s:6), ZY (s:2), karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) (s:2) eşlik etmiştir. ZY'ye erkeklerde DEHB (s:12) ve davranım bozukluğu (s:5), kızlarda DEHB (s:3) eşlik etmiştir. Kızlarda depresyonla görülen eştanı sayısı fazlayken (KOKGB, anksiyete bozukluğu diğer, tik

bozuklukları, Enürezis nokturna ve aylık anksiyetesi bozukluğu) erkeklerde sınırdaki zeka düzeyi ile birlikte görülen eştanı sayısı (ÖÖB, DEHB, KOKGB, sosyal anksiyete bozukluğu, enürezis nokturna) fazladır. Yaş gruplarına göre en sık konulan eştanılar şunlardır: okul öncesi dönemde KOKGB (s:3), otizm spektrum bozukluğu (s:2); okul çağı döneminde KOKGB (s:20), DEHB (s:17), ÖÖB (s:15), ZY (s:8); ergenlik döneminde DEHB (s:10), KOKGB (s:10), davranım bozukluğu (s:8). Eştanı almayan tanılar anoreksiya nervosa, psikotik durumlar, trikotilomani, alışkanlık bozuklukları, uyku bozuklukları, cinsiyet disforisi ve temaruzdur.

Tablo 4. Hastaların birincil tanılarının cinsiyete göre dağılımı

Birincil Tani	Erkek		Kız		Toplam		p
	s	%	s	%	s	%	
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	201	29,3	47	11,9	248	24,9	<0,05
Zihinsel Yetersizlik	60	8,8	32	8,1	92	8,5	0,821
İletişim Bozuklukları	40	5,8	11	2,8	51	4,7	<0,05
Otizm Spektrum Bozukluğu	36	5,3	2	0,5	38	3,5	<0,05
Kekemelik	19	2,8	4	1,0	23	2,1	0,077
Depresyon	18	2,6	47	11,9	65	6,0	<0,05
Sınırdaki Zeka Düzeyi	17	2,5	13	3,3	30	2,8	0,445
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	15	2,2	14	3,6	29	2,7	0,240
Anksiyete Bozukluğu diğer	15	2,2	16	4,1	31	2,9	0,088
Uyum Bozukluğu	14	2,0	12	3,0	26	2,4	0,308
Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	13	1,9	5	1,3	18	1,7	0,622
Özgül Öğrenme Bozukluğu	11	1,6	3	0,8	14	1,3	0,279
Enkoprezis	10	1,5	5	1,3	15	1,4	1,0
Sosyal Anksiyete Bozukluğu	7	1,0	5	1,3	12	1,1	0,766
Obsesif Kompulsif Bozukluk	7	1,0	9	2,3	16	1,5	0,118
Tik Bozuklukları	6	0,9	6	1,5	12	1,1	0,372
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	6	0,9	12	3,0	18	1,7	<0,05
Uyku Bozuklukları	6	0,9	3	0,8	9	0,8	1,0
Davranım Bozukluğu	5	0,7	1	0,3	6	0,6	0,425
Enüresiz Nokturna	5	0,7	5	1,3	10	0,9	0,511
Diğer*	18	2,6	17	4,3	35	3,2	
Yok	149	21,8	117	29,6	266	24,7	<0,05

*Travma ile ilişkili bozukluklar, somatik belirti ve ilişkili bozukluklar, selektif mutizm, trikotilomani, bipolar affektif bozukluk, psikotik bozukluk, anoreksiya nervosa, cinsiyet disforisi, alışkanlık bozuklukları, tanımlanmamış, temaruz

Tablo 5. Birinci başvuru şikayetine göre en sık konulan birincil tanılarının cinsiyete göre dağılımı

Birinci Şikayet	Erkek (S)	Kız (S)
Hareketlilik	DEHB (84), Yok (22)	DEHB (9), Yok (7)
Sinirlilik/Laf dinlememe	DEHB (36), KOKGB (10), Uyum bzk (5), ZY (4), DB (3), OSB (3), Depresyon (3), Yok (39)	Depresyon (9), DEHB (4), KOKGB (4), Yok (32)
Ders sorunları	DEHB (44), ZY (17) Sınırdaki zeka düzeyi (10), ÖÖB (8), Yok (8)	DEHB (13), Sınırdaki zeka düzeyi (10), ZY (9), Depresyon (3), Yok (10)
Konuşma/Telaffuz sorunları	İletişim bzk (23), Kekemelik (19), Yok (13)	İletişim bzk (8), Kekemelik (3), Yok (4)
Konuşmama/Geç konuşma	OSB (25), İletişim bzk (15), ZY (10), Yok (4)	İletişim bzk (3)
Dikkatsizlik	DEHB (23), Yok (12)	DEHB (15), Yok (10)
Korku/Endişe	YAB (9), Anksiyete bzk, diğer (6), Yok (11)	YAB (6), Anksiyete bzk, diğer (6) Ayrılık ank bzk (3), Yok (4)
Geç algılama	ZY (23), Sınırdaki zeka düzeyi (4)	ZY (14)
Somatik yakınmalar	YAB (5), Anksiyete bzk, diğer (4) Somatik belirti ve ilişkili bozukluklar (3), Yok (10)	Yaygın anksiyete bzk (7) Anksiyete bzk, diğer (5) Somatik belirti ve ilişkili bozukluklar (3) Yok (18)
Uyku sorunları	Uyku bzk (6) Yok (6)	Uyku bzk (3) Yok (4)
Alışkanlıklar*	Yok (9)	Alışkanlık bzk (5) Yok (8)
Çekingenlik	SAB (5), Selektif mutizm (3) Yok (5)	SAB (3) Yok (4)
Kaka kaçıрма	Enkoprezis (9), DEHB (3) Yok (2)	Enkoprezis (5) Yok (5)
Okuldan/Evden kaçma	AAB (3)	AAB (7)
Tik	Tik bzk (6)	Tik bzk (6)
İnternette zaman geçirme	DEHB (3), Yok (3)	
İdrar kaçıрма	EN (5)	EN (3)
Mutsuzluk/Kolay ağlama	Depresyon (7)	Depresyon (23)
Takıntı/İstenmeyen düşünce	OKB (5)	OKB (8)
KZVD/ İntihar girişimi		Depresyon (5)

AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, AST: Akut Stres Tepkisi, bzk: bozukluğu, DB: Davranım Bozukluğu, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, EN: Enüresiz Nokturna, KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, KZVD: Kendine zarar verme davranışı, SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu, TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu, OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu, ÖÖB: Özgül Öğrenme Bozukluğu, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, ZY: Zihinsel Yetersizlik, *Tırnak yeme, parmak emme, masturbasyon

Tablo 6. En sık konulan birincil tanıların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Okul Öncesi (s)	Okul Çağı (s)	Ergenliği (s)
Erkek	İletişim bozuklukları (34)	DEHB (145)	DEHB (44)
	OSB (20)	ZY (30)	ZY (20)
	DEHB (12)	OSB (11), Sınırdaki zeka düzeyi (11)	Depresyon (13)
	ZY (10)	Kekemelik (10), Uyum Bozukluğu (10)	Yok (18)
	Enkoprezis (6)	YAB (10)	
Kız	Yok (73)	Yok (58)	
	İletişim bozuklukları (9)	DEHB (36)	Depresyon (41)
	AAB (7)	ZY (18)	YAB (10)
	Yok (50)	Depresyon (7), Anksiyete bzk, diğer (7)	DEHB (9), ZY (9), Anksiyete bzk, diğer (9)
		Yok (29)	Yok (38)

AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu bzk: bozukluğu, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, ZY: Zihinsel Yetersizlik

Tartışma

Bu çalışma genelinde erkeklerin başvurusu daha fazladır; okul çağında erkekler, ergenlik döneminde kızlar daha fazla başvurmuştur. Okulun erkekleri, pediatriğin kızları yönlendirdiği; kendi isteğiyle başvuru oranının ergen kızlarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Ülkemizdeki çalışmalarda erkeklerin ve 6-12 yaş okul dönemi çocuklarının daha çok başvurduğu saptanmıştır [5-16]; sadece bir çalışmada 12-18 yaş grubu daha fazla başvurmuştur [17]. Yurt dışında da erkeklerin daha fazla başvurduğu saptanmıştır [18]. Erkeklerde her yaş döneminde dışa vurum davranışları, okul öncesi dönemde gelişimsel sorunlar fazladır. Bu durum dışa vurum davranışlarının erkeklerde daha sık görülüp kolay saptanması ve erkeklerin nörogelişimlerinin kızırlardan yavaş olması ile ilişkili olabilir [19]. Kendi isteği ile başvuran kızların mutsuzluk/kolay ağlama, somatik yakınmalar ve korku/endişeler gibi içe vurum sorunlarının ön planda olması, bu sorunların fark edilememesi nedeniyle kendilerinin psikiyatride başvurarak yardım arayışında bulunmalarına yol açabilir. Bu çalışmada anne-baba tarafından başvurma ergenlik döneminde erkeklerde %15,5'e karşın kızlarda %23'tür. Erkeklerin aileleri tarafından ikna edilip getirilebilme ihtimallerinin ergenlikte azabileceği düşünülmektedir. Ayrıca genelde psikiyatrik bozukluklar erkeklerde çocukluk, kızlarda ise ergenlik döneminde başlar [19]. Psikiyatri polikliniklerine başvurulardaki cinsiyet farklılığı erişkinlikte de devam etmektedir; bu durum kadınların damgalanma endişesi hissetmeden psikiyatrik sorunlarını daha az inkar etmelerine, daha fazla psikolojik açıklık göstererek yardım arayışında bulunmalarına bağlanmıştır [20].

Bu çalışmada okulun dışa vurum şikayetleri nedeniyle erkekleri yönlendirdiği gözlenmiştir. Dışa vurum belirtileri öğretmenlerce kolay fark edilir. Okullarda içe vurum sorunlarını tanımayla yönelik eğitimlerle farkındalık artırılabilir. Çocuk ve ergen psikiyatrisinde tanı koymada ve tedavide okuldan alınan bilgi önemlidir.

Karakoç Demirkaya ve ark. (2015) pediatri ve diğer bölümlerde yönlendirilme oranını %11,2 olarak belirtirken bu çalışmada sadece pediatri tarafından yönlendirilme oranı %4,2'dir [17]. Pediatri tarafından nörogelişimsel sorunlar ve somatik belirtiler, özellikle kaka kaçırma ve konuşma gecikmesi yönlendirilmiştir. Pediatriye erişim nispeten kolay olduğundan pediatristlerin psikiyatrik bozukluklarla ilgili farkındalığı artırılmalıdır [21]. Psikiyatri belirtilerini tarayan ölçeklerin pediatriye kullanılması araştırılmıştır [22]. Aile ve hastanın niyeti olmadan psikiyatride yönlendirilmenin başvuruya ve tedavi uyumuna etkisi tartışmalıdır [23].

Bu çalışmada birden fazla şikayetle başvurma oranı erkeklerde daha fazladır. Çalışmalarda birden fazla şikayetin dile getirilme oranlarında, cinsiyetler arasında fark olmadığı belirtilmiştir [8,11,13]; ayrıca birden çok şikayet ile ilaç kullanımı arasında ilişki saptanmıştır [13]. Literatürde erkeklerde kekemelik ile hareketlilik, kızlarda mutsuzluk ile fiziksel yakınmalar; her iki cinsiyette hareketlilik, sinirlilik ve ders başarısızlığı ön plandadır [6,9,11,13]. Hareketlilik en çok dile getirilen şikayetler arasındadır. Bu durum ailelerin baş etme becerisinin yetersizliğine, yaş dönemi özellikleri konusunda yeterli bilgiye sahip olmamasına, sınır koyma sorunlarına, DEHB ile ilgili farkındalığın artmasına bağlı olabilir. Erkeklerde okul öncesinde konuşma gecikmesi sık saptanmıştır. Nörogelişimsel olgunlaşmanın gecikmesi, OSB farkındalığının artması, artmış ekran maruziyeti ve uyaran eksikliği bu sonuca yol açabilir. Bu çalışmada kız ergenlerde hareketlilik şikayeti daha az, içe vurum sorunları daha fazla saptanmıştır; ergenlerle yapılan çalışmalarla uyumludur [24,25]. Tanı çeşitliliği, sinirlilik/laf dinlememe ve ders sorunları şikayetlerinde fazladır. Bir şikayetin çoğunlukla birden fazla tanı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [8,11,12,25,26]. Bu çalışmada ders sorunlarına eşlik eden ikincil şikayetler fazladır. Pek çok durumun sonucu olan ders başarısızlığı çocuğun motivasyonunu kırıp benlik

saygısını etkiler, ailesiyle arasında sorunlara neden olur. Tedavi risk etkenleri ve eştanılar saptanarak planlanmalı; okulun desteği alınmalıdır. Psikiyatride tanının anamneze dayalı olması, kesin tanıyı koymak için belirteç veya ölçüğün kullanılmaması nedeniyle şikayetler detaylandırılmalı, ilişkili tüm bozukluklar taranmalıdır. Çocuklarda psikiyatrik bozuklukların en sık görülme yaşı 9-10 yaşdır [27]. Bu çalışmada da tanı alma oranı en fazla okul çağı dönemindedir. Akademik başarıda, sorumluluk duygusu ve sosyal ortamlara uyumda becerilerin beklentilerin altında olmasıyla sorunlar fark edilmektedir.

Bu çalışmada her yaş gurubunda kızlarda tanı almama oranı erkeklerden daha düşük bulunurken kızların ergenlikte tanı alma oranı diğer yaş dönemlerine göre daha fazladır. Bu durum ergenlikte kızların başvurularındaki artışla ve psikiyatrik bozuklukların kızlarda sıklıkla ergenlik döneminde başlamasıyla uyumludur [19]. Okul öncesi dönemde herhangi bir tanı alma oranı diğer yaş dönemlerine göre daha düşük bulunmuştur (E %59,2, K %42,9). Tanı alma oranını Sevgen ve Altun (2017) 0-5 yaş arasında %71,6; Çoşkun ve Kaya (2016) ise 3-6 yaş arasında %41,7 olarak bildirmişler [15,28]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çocuk ve ergen psikiyatrisi başvurularında tanı almama oranı %3,3 ile %25,3 arasındadır [8-10,12]. Psikiyatride dair farkındalık ve kültürel yargıların bölgesel farklılık göstermesi nedeniyle hasta profilinin farklılığı, çalışmalarda metodun aynı olmaması tanı oranını değiştirmektedir. Ayrıca çocuk ve ergenlerde saptanan belirtinin şiddetinin ve sayısının tanı koymak için yeterli olamayabileceği; ancak bu çocuklara da ihtiyaç duydukları müdahaleyi uygulamak gerektiği belirtilmektedir [29].

Ülkemizdeki diğer çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada da en sık konulan tanı DEHB, ZY, herhangi bir anksiyete bozukluğu olmuştur [7,10,12,13,15]. Literatürde tanı dağılımı erkeklerde DEHB ve diğer dışa vurum bozuklukları, kızlarda ise anksiyete bozuklukları, depresyon gibi içe vurum bozuklukları şeklindedir [9,10,13,14]. Okul öncesi dönemde iletişim bozuklukları, okul döneminde DEHB ve ZY, ergenlik döneminde ise erkeklerde DEHB, kızlarda depresyon en sık saptanan tanılardır. Okul öncesi dönemde iletişim bozukluklarının DEHB ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [30]. Bu çalışmada erkeklerde okul öncesi dönemde iletişim bozuklukları, okul döneminde DEHB siktir; iletişim bozukluğu tanılı çocukların DEHB yönünden izlenmesi önerilir. 4 yaşındaki çocuklarda psikiyatrik tanının 10 yaşında sürekliliğini araştıran bir çalışmada, psikiyatrik bozuklukların ilerleyen yıllarda aynı kalabildiği gibi başka psikiyatrik bozukluklara da dönüşebildiği belirtilmiştir [31]. Yaş grupları arasındaki belirti ve tanı farklılıklarının nedenlerinden biri bu olabilir. Okul öncesi dönemde saptanan bozuklukların izlenmesinde akılda tutulmalıdır.

Tedaviye uyumu ve yanıtı etkilemeleri nedeniyle eştanıların tespit edilmesi önemlidir. Psikiyatride eştanı oranının %45'lere vardığı belirtilmiştir [32]. Bu çalışmada eştanı oranı erkeklerde daha fazladır. KOKGB her yaş grubunda eştanı olarak saptanmıştır. Her iki cinsiyette de en sık DEHB ve ZY eştanı almıştır. Ülkemizdeki çalışmalarda eştanı oranı metodolojik farklılıklara bağlı olarak %10-%49 arasında değişmektedir; en fazla eştanı DEHB'de saptanmıştır [6,8,12-16]. Bu çalışmada sınırdaki zeka düzeyine DEHB, DEHB'ye sınırdaki zeka düzeyinin sık eşlik etmesi gibi karşılıklılık göze çarpmaktadır. Ayrıca farklı tanımlar çok benzer şikayetlere neden olmaktadır. Psikiyatride eştanının çok yaygın olmasıyla ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmektedir; sık birliktelik gösteren bozuklukların aynı spektrumun ve aynı yatkınlığın bir parçası olması ya da tanı kriterlerinin belirsizliği ve çakışması bu hipotezlerdendir [32, 33]. Bu çalışmada eştanıların karşılıklılığı, farklı tanılarda şikayetlerin benzerliği ilgili hipotezlerle uyumludur.

Çalışmada ölçek verilerinin kullanılmaması, geriye dönük dosya bilgilerinin taranması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Tek bir ildeki veriler genelleştirmeyi engellemektedir. Ancak bu çalışma kırkkale ilinde çocuk ve ergen psikiyatrisi ile ilgili yapılan ilk çalışmadır; ülkemizde çocuk ve ergen ruh sağlığı hizmetlerin planlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bölgesel farklılıklar göz önüne alınarak çocuklara, ergenlere ve onlarla etkileşen mesleklerle psikiyatrik farkındalığın artırılmasına yönelik eğitimlerin hazırlanmasının koruyucu ruh sağlığı açısından faydalı olacağı düşünülmektedir. Yapılandırılmış ölçeklerle yurt genelinde epidemiyolojik verilerin toplanması önerilmektedir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56: 345-65.
2. Roberts RE, Attkisson CC, Rosenblatt A. Prevalence of psychopathology among children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 715-25.
3. Rutter M, Silberg J, O'Connor T. Genetics and child psychiatry. I. Advances in quantitative and molecular genetics. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40:3-18.
4. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci baskı (DSM 5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev.: Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013.

5. Avcı A. AÜTF Çocuk Psikiyatrisi kliniğine başvuran hastaların belirti dağılımı ve sosyodemografik özellikleri. Ankara Üniversitesi, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi. 1992.
6. Tanrıöver S, Kaya N, Tüzün Ü, Aydoğmuş K. Çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran çocukların demografik özellikleri ile ilgili bir çalışma. *Düşünen Adam Psikiyatri Nöroloji Bilim Derg* 1992; 5: 13-19.
7. Abalı O, Durukan M, Mukaddes NM, Polvan O. Çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastaların sosyodemografik özelliklerine göre değerlendirilmesi. *Haseki Tıp Bülteni* 2006; 44: 1-7.
8. Aras Ş, Ünlü G, Taş FV. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda belirtiler, tanılar ve tanıya yönelik incelemeler. *Klin Psikiyatr Derg* 2007; 10: 28-37.
9. Aktepe E, Demirci K, Çaliskan AM, Sönmez Y. Symptoms and diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry polyclinic. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurologic Sciences* 2010; 23: 100-108.
10. Durukan İ, Karaman D, Kara K, Türker T, Tufan A E, Yalçın Ö, Karabekiroglu K. Diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurologic Sciences* 2011; 24: 113-20.
11. Fidan YT. Bir çocuk-ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran çocuk ve ergenlerin ruhsal belirtileri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Konuralp Tıp Dergisi* 2011; 3: 1-8.
12. Sarı BA. Batman'da çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda belirti ve tanı dağılımları. *Klin Psikiyatr Derg* 2013; 16: 7-17.
13. Uçar HN, Vural AP, Kocael Ö, Köle IH, Dağdelen F, Kırtıl İY. Bir çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastaların yakınma, tanı ve ilaç uygulamaları karakteristiklerinin değerlendirilmesi. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg* 2014; 40: 75-83.
14. Türkoğlu S. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Başvuran Hastalarda Tanı Dağılımları. *Selçuk Tıp Derg* 2014; 30: 118-122.
15. Çoşkun M, Kaya I. Psikiyatri kliniğine başvuran okul öncesi çocuklarda psikiyatrik bozuklukların yaygınlığı ve örüntüleri. *Anadolu Kliniği* 2016; 21: 42-47.
16. Gormez V, Oregul AC, Baljinnyam S, Iyeva N. Diagnostic and demographic characteristics of patients referred to a child and adolescent psychiatry clinic. *JMOOD* 2017; 7: 41-46.
17. Demirkaya Karakoç S, Aksu H, Yılmaz N, Özgür BG, Eren E, Avcil SN. Bir üniversite hastanesi çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran olguların tanıları ve sosyodemografik özellikleri. *Meandros Med Dent J* 2015; 16: 4-8.
18. Harpaz-Rotem I, Rosenheck RA. Changes in outpatient psychiatric diagnosis in privately insured children and adolescents from 1995 to 2000. *Child Psychiatry Hum Dev* 2004; 34: 329-340.
19. Zahn-Waxler C, Shirtcliff EA, Marceau K. Disorders of childhood and adolescence: Gender and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2008; 4: 275-303.
20. Mackenzie CS, Gekoski WL, Knox VJ. Age, gender, and the underutilization of mental health services: the influence of help-seeking attitudes. *Aging Ment Health* 2006; 10: 574-82.
21. Costello EJ. Primary care pediatrics and child psychopathology: A review of diagnostic, treatment, and referral practices. *Pediatrics* 1986; 78:1044-51.
22. Jellinek MS, Murphy JM, Robinson J, Feins, A., Lamb S, Fenton T. Pediatric symptom checklist: Screening school-age children for psychosocial dysfunction. *J Pediatr* 1988; 112: 201-209.
23. Hacker K, Arsenault L, Franco I, Shaligram D, Sidor M, Olfson M, Goldstein J. Referral and follow-up after mental health screening in commercially insured adolescents. *J Adolesc Health* 2014; 55: 17-23.
24. Görker I, Korkmazlar Ü, Durukan M, Aydoğdu A. Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniğine Başvuran Ergenlerde Belirti ve Tanı Dağılımı. *Klin Psikiyatr Derg* 2004; 7: 103-10.
25. Akdemir D, Çuhadaroğlu Çetin F. Çocuk ve ergen psikiyatrisi bölümüne başvuran ergenlerin klinik özellikleri. *Çocuk Genç Ruh Sağlığı Derg* 2008; 15(1): 5-13.
26. Öner Ö, Öncü B, Sağduyu G, Canat S. Dikkatsizlik yakınması ile başvuran ergenlerin aldıkları tanılar. *Çocuk Genç Ruh Sağlığı Derg* 2002; 9: 167-71.
27. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 837-44.
28. Sevgen FH, Altun H. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Başvuran 0-5 Yaş Arası Çocukların Başvuru Şikayetleri ve Psikiyatrik Tanıları. *JMOOD* 2017; 7: 205-11.
29. World Health Organization. Child and Adolescent Mental Health Policies and Plans. WHO Library Cataloguing-in-publication Data. Mental Health Policy and Services Guidance Package, 2005
30. Geurts HM, Embrechts M. Language profiles in ASD, SLI, and ADHD. *J Autism Dev Disorders* 2008; 38: 1931-43.
31. Wichstrøm L, Belsky J, Steinsbekk S. Homotypic and heterotypic continuity of symptoms of psychiatric disorders from age 4 to 10 years: a dynamic panel model. *J Child Psychol Psychiatry* 2017; 58: 1239-47.
32. Caspi A, Moffitt TE. All for one and one for all: Mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 831-44.
33. Van Loo HM, Romeijn JW. Psychiatric comorbidity: fact or artifact?. *Theor Med Bioeth* 2015; 36: 41-60.

■ Original Article

Evaluation of etiology, clinical and laboratory data of childhood arthritis

Çocukluk çağı artritlerinin etyolojik, klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

Ozge DEDEOGLU* , Eyup SARI , Saliha SENEL , Can Demir KARACAN 

Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Education and Research Hospital Ankara/TURKEY
Pamukkale University School of Medicine, Department of Biochemistry, Denizli/TURKEY

Abstract

Aim: The aim of the present study was to evaluate the etiologies, diagnostic approach, clinical and laboratory data of patients with arthritis in a Turkish tertiary care hospital in children.

Material and Methods: 306 hospitalized children aged between 7 months-18 years, diagnosed with arthritis were included in the study between 2008 – 2013. The medical records of patients were reviewed retrospectively.

Results: Of the patients, 51.6% were female, 48.4% were male. The average age was 118 months. Arthritis was symmetrical type in 29.4% of patients and asymmetrical type in 70.6%. The diagnoses of patients were Acute Rheumatic Fever/ Poststreptococcal reactive arthritis (ARF/PSRA) (39.2%), Collagen Tissue Disorders (CTD) (29%), Brucellar arthritis (13.4%), reactive arthritis (12.5%), septic arthritis (5.2%) and arthritis secondary to malignancy (0.7%), respectively. Of the patients with CTD; Juvenil idiopathic arthritis (JIA) was the most common in frequency (66.3%). Patellar joint involvement was the most common in frequency (62.4%). The mean ASO levels was significantly higher in patients with ARF/PSRA group [p=0.000]. Average leucocyte count of ARF/PSRA group was significantly higher than CTD group [p=0.000]. Average neutrophil percentage was significantly higher in ARF/PSRA group than brucellar arthritis group [p=0.000]. The mean duration of diagnosis and therapy was found to be significantly longer in patients with CTD [p=0.000]. All patients were cured except one patient with brucellar arthritis.

Conclusion: Arthritis can be a manifestation of multiple disease processes in children. Therefore, the clinician must consider a broad differential diagnosis. Detail history and physical examination with a clinical follow-up in addition to useful laboratory testing may help to establish the cause of arthritis in children.

Keywords: arthritis; children; etiology

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı üçüncü basamak olan bir sağlık kuruluşunda artrit tanısıyla takip edilen çocuk hastaların etyolojisi, tanısal yaklaşımı, klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: 2008 - 2013 yılları arasında, 7 ay-18 yaş arasında, hastanede yatarak tedavi gören 306 artrit tanılı çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların % 51,6'sı kız, % 48,4'ü erkekti. Yaş ortalaması 118 ay idi. Hastaların % 29,4'ünde simetrik, % 70,6'sında asimetrik tip artrit tespit edildi. Hastaların tanıları sırasıyla Akut Romatizmal Ateş/Poststreptokoksik reaktif artrit (ARA/PSRA) (% 39,2), Kollajen doku hastalığı (KDH) (% 29), brusella artrit (% 13,4), reaktif artrit (% 12,5), septik artrit (% 5,2) ve maligniteye bağlı artrit (% 0,7) idi. Kollajen doku hastalığı grubunda juvenil idyopatik artrit (JIA) en sık görülen hastalık idi (% 66,3). Patellar eklem tutulumu en sık tutulan eklem (% 62,4). ARA / PSRA grubu olan hastalarda ortalama ASO düzeyleri yüksek bulundu [p = 0,000]. ARA / PSRA grubunun ortalama lökosit sayısı, KDH grubundan yüksekti [p = 0,000]. ARA / PSRA grubunda ortalama nötrofil yüzdesi brusella artrit grubundan daha yüksekti [p = 0,000]. KDH hastalarında ortalama tanı ve tedavi süresi daha uzun bulundu [p = 0,000]. Brusella artrit tanılı bir hasta hariç tüm hastalar sekelsiz iyileşti.

Sonuç: Artrit çocukluk çağında sistemik hastalık sürecinin bir bulgusu olabilir. Bu nedenle klinisyenin ayırıcı tanı listesi geniş olmalıdır. Kapsamlı öykü ve fizik muayeneye ek olarak seçilecek uygun laboratuvar testleriyle birlikte klinik izlem çocukluk çağında artrit nedenlerini aydınlatmaya yardımcı olabilir

Anahtar kelimeler: artritler;çocukluk çağı; etyoloji

Introduction

Arthritis is simply defined as inflammation of a joint that may affect one or more joints and often is accompanied by swelling, tenderness and pain with movement. The pathophysiology of this inflammatory process varies depending on the underlying cause [1].

Frequent clinical examination for potential diagnostic clues, timely use and interpretation of laboratory or imaging tools are crucial for the diagnosis and early treatment of patients with arthritis [2]. The aim of the present study was to evaluate the etiologies, diagnostic approach, clinical and laboratory data of patients with arthritis in a Turkish tertiary care teaching hospital in children.

Material and Methods

We reviewed the medical records of children who were admitted to the pediatric clinic with a diagnosis of arthritis. Our study covered 306 patients who were hospitalized at the pediatrics wards of Dr. Sami Ulus Children's Health and Diseases Training and Research Hospital due to arthritis etiology between January 2008 and December 2013. Our study does not include patients with only arthralgia. The study was approved by Institutional Review Board and we received informed consent from the parents of the patients.

We noted patient's age, sex, detailed medical history and physical examination findings, the results of laboratory investigations including complete blood count [CBC], peripheral

smear, erythrocyte sedimentation rate [ESR], C-reactive protein [CRP], blood chemistry tests, urine analysis, blood and urine bacterial cultures, synovial fluid cultures, serological results of Hepatitis viruses, Human immunodeficiency virus, salmonella, M. Pneumonia, varicella, Epstein-Barr virus [EBV], parvovirus, rubella, yersinia, campylobacter, brucella and

synovial fluid analysis results, antibodies including HLA B27, antinuclear antibody [ANA], anti-double stranded deoxyribonucleotide [Anti-dsDNA] and duration of diagnosis.

An arthritis which lasts longer than 6 weeks, is defined as chronic arthritis. Monoarthritis is the inflammation which is limited to one joint. Oligoarthritis is defined as the arthritis which includes fewer than five joints. Polyarthritis is defined as the arthritis includes five or more joints. Active substance growth and bacterial appearance by gram staining in the synovial fluid culture or observing purulent fluid during synovial fluid aspiration was considered as septic arthritis [2,3].

The criteria recommended by Ayoub were used for the diagnosis of post-streptococcal reactive arthritis [PSRA] and reactive post-infectious arthritis was classified as arthritis, which lasts 6 weeks and is not associated with an infection [4]. Criteria specified by the American College of Rheumatology were used for the diagnosis of Henoch Schonlein Purpura [HSP] arthritis and Familial Mediterranean Fever (FMF) and the Durban classification criteria were used for the diagnosis of juvenile idiopathic arthritis [JIA] [5,6]. Systemic lupus erythematosus [SLE] was diagnosed according to the diagnostic criteria of the

American Rheumatism Association [7,8]. As a result of evaluations, the patients with arthritis were divided into 5 groups including ARF/PSRA, CTD, reactive arthritis [RA], septic arthritis [SA] and brucellar arthritis [BA].

Statistical analysis was performed in SPSS for Windows 20.0 [SPSS Inc., Chicago, IL, USA.]. Descriptive statistics are given as mean, standard deviation for continuous variables and frequency, percentage for categorical variables. Comparisons were performed using the t test, Mann-Whitney u test and chi-squares test where $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Of the patients, 51.6% [n=158] were female and 48.4% [n=148] were male. There was no significant gender difference between the diagnostic groups [$p=0.759$]. Average age of patients was 118 months. The average age of patients with CTD was found significantly higher than the patients diagnosed with ARF/PSRA [128±11 months, 104±19 months, $p=0.012$ respectively] [see Table 1].

Diagnosis	Age at diagnosis (month)	Duration of diagnosis (day)	Duration of treatment (day)
Collagen tissue disorders	128±11	146±12.5	115±45
ARA/PSRA	104±19	21±3.7	34±15
Septic arthritis	132±52	6±1.2	36±12
Reactive arthritis	117±67	13±2.4	11±13
Brucellar arthritis	113±48	65±6.9	52±19

Arthritis was symmetrical type in 29.4% of patients and asymmetrical type in 70.6%. The diagnoses of patients were classified as ARF (39.2%), CTD (29%), Brucellar arthritis (13.4%), reactive arthritis (12.5%), septic arthritis (5.2%) and arthritis secondary to malignancy (0.7%), respectively. Of the patients, oligoarthritis was diagnosed in 50.7%, monoarthritis in 42.5% and polyarthritis in 6.8%. Oligoarthritis was commonly observed in patients diagnosed with CTD and ARF/PSRA and monoarthritis was commonly observed in patients diagnosed with septic arthritis, Brucellar arthritis and reactive arthritis [see Table 2].

Of the patients diagnosed with CTD; 66.3% [n=59, 59/89] were JIA, 16.9% [n=15, 15/89] were FMF, 15.7% [n=14, 14/89] were HSP, and 1.1% [n=1] were SLE. When proportioned to all patients, 19.3% were JIA, 4.9% were FMF and 4.6% were HSP.

Diagnosis	Monoarthritis n	Oligoarthritis n	Poliarthritis n	n (%)
Collagen tissue disorders	29	46	14	89 (29)
ARA/PSRA	31	83	6	120 (39.2)
Septic arthritis	14	2	-	16 (5.2)
Reactive arthritis	28	9	1	38 (12.5)
Brucellar arthritis	26	15	-	41 (13.4)
Malignancy	2			2 (0.7)
	130 (42.5)	155 (50.7)	21 (6.8)	306 (100)

While 3 of the patients with septic arthritis had history of trauma, 1 was diagnosed with tuberculosis arthritis and 2 were diagnosed with septic arthritis secondary to S.aureus.

Patellar joint involvement was the most common with 62.4% [n=191] among the patients with arthritis. Hip joint involvement was significantly higher in those with Brucellar arthritis than other groups [$p=0.000$]. Wrist joint involvement was significantly higher in the groups with ARF/PSRA and CTD [$p=0.02$]. In addition, shoulder involvement was common in the CTD group [$p=0.009$] [Table 3].

The mean ASO levels was significantly higher in patients with ARF/PSRA than other groups [$p=0.000$]. Patients in ARF/PSRA group have higher CRP and ESH values when compared with patients with brucella arthritis and reactive arthritis group [$p=0.000$] [$p=0.003$]. Average leucocyte count of ARF/PSRA group was significantly higher than CTD group [$p=0.000$] and average neutrophil percentage was found to be significantly higher in ARF/PSRA group than brucellar arthritis group [$p=0.000$] [Table 4].

The mean diagnosis duration of patients with CTD was 146±12.5 days. This duration was 6±1.2 days, 13±2.4 days, 65±6.9 days, and 21±3.7 days for septic arthritis, reactive arthritis, brucella arthritis and ARF/PSRA respectively. The mean of duration of diagnosis and therapy was found to be significantly longer in patients with CTD [$p=0.000$] [Table 1]. All patients were cured except one patient with brucellar arthritis improved with neurologic sequelae.

Table 3. Joint involtments

Diagnosis	Knee	Ankle	Elbow	Hip	Shoulder	Wrist	Hand small joint
Collagen tissue disorders	59 (%30.9)	44 (%36.4)	14 (%40)	4 (%10.8)	9 (%75)	16 (%38)	9 (%47.4)
ARA/PSRA	75 (%39.3)	50 (%41.3)	17 (%48.6)	12 (%32.3)	3 (%25)	22 (%52)	9 (%47.4)
Septic	9 (%4.7)	5 (%4.1)	0	2 (%5.4)	0	0	0
Reactive	25 (%13.1)	9 (%7.4)	3 (%8.6)	5 (%13.7)	0	2 (%4.8)	1 (%2.6)
Brucellar	23 (%12)	13 (%10.7)	1 (%2.9)	14 (%37.8)	0	2 (%4.8)	0
Total	191	121	35	37	12	42	19

Table 4. Laboratory Findings Of Groups

Diagnosis	leucocyte count (mm3)	neutrophil percentage (%)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dL)	ASO (TU)
Collagen Tissue Disorders	10.298±5744	48.1±6.4	58.5±67	42±17	126±11
ARA/PSRA	11.615±3957	44±10.5	76.3±39	61.9±69	774.9±628
Septic	11.900±2390	50.6±11	52±49	51.4±45	139±14
Reactive	10.528±1125	49.4±3.4	46.4±32	37±7	137.3±24
Brucellar	8.852±4782	40.2±12	54±28	26.7±13.5	93.5±34

Discussion

The assessment of a child with arthritis needs to differentiate conditions of varying severity, especially those that require urgent medical intervention because of suppurative infections and risk of causing permanent disability in children. Due to a lot of differential clinical pictures of childhood arthritis, it is difficult to establish a specific diagnosis and there is no standardized diagnostic approach for working up arthritis in children.

Prevalence for any musculoskeletal problem was known significantly higher in males than females in worldwide. It was also concluded that infectious arthritis was more common in males and toxic synovitis was more common in females [9]. Autoimmune diseases are more common in females, probably for the different hormonal levels, being estrogens strongly implicated in the development of autoimmunity [10]. In our study we found no difference in groups regarding diagnosis distribution according to gender.

The causes of arthritis in our study were ARF, CTD, brucellar arthritis, reactive arthritis and malignancy in descending frequency. In literature, toxic synovitis is stated to be the most common arthritis etiology in outpatients [9,10]. We conducted our study in patients who were hospitalized so that we excluded toxic synovitis patients. ARF may have different

clinical manifestations in different countries according to genetic predisposition, prevalence of rheumatogenic strains, social and economic conditions. There are also differences in the prevalence of Jones criteria on different continents which may be explained by epitopes of rheumatogenic streptococcal strains and genetics. The estimated incidence rate of acute rheumatic fever was 7.4/100,000 in the Central Anatolia region [11,12]. PSRA is defined as arthritis in one or more joints in a patient who does not fulfill the Jones criteria for a diagnosis of ARF. Some authors consider PSRA as part of the spectrum of ARF, while other authors consider it as a different entity [13]. The most common cause of arthritis was ARF/PSRA in our study and its frequency was approximately 40%. This frequency is much higher than the values given in the literature. We think that the reason for this finding is the existence of a 3rd level children's cardiology clinic in our hospital which many patients were referred from the surrounding cities.

The second common cause of arthritis in our study was CTDs. Approximately 70% of this group had JIA and 17% had FMF. Similar studies in the literature also stated that JIA was the most common disease in CTD category [14]. Since FMF is a prevalent disease in our country, its high frequency was an expected result [15].

Brucellosis infection remains a serious public health problem in Turkey as well as in the other developing countries. Brucellosis



can be confused with other disorders due to the indefinite complaints like fever, arthritis, back pain, and weakness. Therefore, especially in the countries where brucellosis is common, fever accompanied by hip and lumbar pain should be important in the differential diagnosis [16,17]. We diagnosed brucella arthritis in 13.4% of the cases in our study and it may be due to high suspicion of infection. The other agents commonly associated with reactive arthritis include: *Salmonella* spp, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Chlamydia* spp, *Escherichia coli*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma genitalium* [18,19]. Among the agents who were diagnosed with reactive arthritis in our study, 3 of them had varicella, 2 of them had *M. pneumoniae*, 4 of them had EBV, 2 of them had Parvovirus B19 and 1 of them had salmonella. In the study of Riise et. al., infection evidence was found in only 27% of the patients [9]. We think that the microbiological etiology of classical reactive arthritis would get varied with investigations that allow fast and detailed microbiological examination. In our study 3 of the patients were diagnosed with septic arthritis secondary to trauma, 1 was diagnosed with tuberculosis arthritis and 2 were diagnosed with septic arthritis due to *S.aureus*.

Arthritis affected the large joints mostly the knee joints as in the literature in our study [2,9]. There is overlap between causes of monoarticular and polyarticular pain and swelling. Single joint involvement was commonly seen with bacterial infections [e.g. septic arthritis and osteomyelitis] and significant trauma [e.g., fracture or hemarthroses] Other common causes of monoarticular pain and/or swelling include osteonecrosis [i.e. Legg-Calvé-Perthes disease], oligoarticular JIA, Lyme arthritis and malignancy. Multiple joint involvement could be seen with collagen tissue disorders, such as SLE, JIA and inflammatory bowel disease-associated arthritis [2,3]. In our study, CTD and ARF/PSRA were associated with oligoarticular involvement where infection-related arthritis groups [septic arthritis, reactive arthritis, and brucella arthritis] were characterized by monoarthritis. We thought that the rarity of malignancy in our study in contrast to other series; is the result of high suspicious and early diagnose of these patients in emergency department. Since arthritis can be a finding of a lot of diseases, laboratory data alone can not be relied for diagnosis in children who apply with arthritis. The mean ASO levels of ARF/PSRA cases, which is the largest group in our study, was found to be significantly higher than the other groups. The CRP level of ARF group was

found to be significantly higher only than brucella group. The comparison of groups according to the sedimentation values revealed that there was a statistically significant difference only between ARF and reactive arthritis groups. The leucocyte count comparison among the groups revealed that the only significant difference was between CTD and ARF groups and it was in favor of ARF group. Considering the diversity of the groups, it was obvious that many of the laboratory parameters alone were not enough to differentiate the groups. Potentially diagnostic clues on initial evaluation should be used as a guideline for the second step of laboratory evaluation and studies further radiological and invasive procedures. After routine non invasive investigations are recommended in patients in diagnostic algorithm, we performed invasive investigations for example synovial fluid analysis in children with acute septic arthritis with low diagnostic yield. We committed that invasive investigations may be helpful relevant to the each case clinically and also in CTD group that were diagnosed based on diagnostic criteria, clinic course and excluding the other diseases, serial clinical examinations and regular follow-up is crucial.

Conclusion

Arthritis can be a manifestation of systemic disease processes in children. Appropriate diagnosis and management of pediatric arthritis can facilitate prompt recovery and prevent debilitating consequences. Therefore, the clinician must consider a broad differential diagnosis, keeping a high degree of suspicion for diseases that may have serious consequence. Complete and thorough history and physical examination in addition to clinical follow-up and diagnostic clues in laboratory may help to brighten the etiology of arthritis in childhood.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References








1. Tan A, Strauss VY, Protheroe J, Dunn KM. Epidemiology of paediatric presentations with musculoskeletal problems in primary care. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; 19:40.
2. Kimura Y, Southwood TR. Evaluation of the child with joint pain and/or swelling. <https://www.uptodate.com>. 2018.
3. Cavkaytar O, Düzova A, Tekşam O and et al. Final diagnosis of children and adolescents with musculoskeletal complaints. *Minerva Pediatr* 2017; 69:50-58.

4. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 546-49.
5. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 355-58.
6. Pilkington C, Tjärnlund A, Bottai M and et al; members of the IMCCP International Myositis Classification Criteria Project. Progress report on the development of new classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 70.
7. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 503-7.
8. Stephenson JL, Shipman AR. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria have replaced the American College of Rheumatology guidelines for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 431-32.
9. Riise QR, Handeland KS, Cvancarova M and et al. Incidence and Characteristics of Arthritis in Norwegian Children: A Population-Based Study *Pediatrics* 2008; 121: 299-306.
10. Cattalini M, Soliani M, Caparello MC and et al. Sex differences in Pediatric Rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017.
11. Narin N, Mutlu F, Argun M and et al. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia, 1998-2011. *Cardiol Young*. 2015; 25: 745-51.
12. Boyarchuk O, Boytsanyuk S, Hariyan T. Acute rheumatic fever: clinical profile in children in western Ukraine. *J Med Life* 2017; 10: 122-26.
13. Sato S, Uejima Y, Suganuma E and et al. A retrospective study: Acute rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis in Japan. *Allergol Int* 2017; 66: 617-20.
14. Olaosebikan BH, Adelowo OO, Animashaun BA and et al. Spectrum of paediatric rheumatic diseases in Nigeria. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15:7.
15. Aksu K, Dokuyucu O, Ertenli AI and et al. Cost of Familial Mediterranean Fever [FMF] Disease In Turkey. *Value Health* 2015; 18: 666.
16. Parlak M, Akbayram S, Doğan M and et al. Clinical manifestations and laboratory findings of 496 children with brucellosis in Van, Turkey. *Pediatr Int* 2015; 57: 586-89.
17. Bosilkovski M, Kirova-Urosevic V, Cekovska Z and et al. Osteoarticular involvement in childhood brucellosis: experience with 133 cases in an endemic region. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32 :815-19.
18. Yu DT, Van Tubergen A. Reactive arthritis 2018.
19. Di Loreto S, Fabiano C, Nigro G. High prevalence of streptococcal or Epstein-Barr virus infections in children with acute non-septic monoarthritis. *New Microbiol* 2014; 37:81-86.

■ Original Article

Protective effects of hesperidin on ionizing radiation-induced liver damage

Hesperidin'in iyonlaştırıcı radyasyonun neden olduğu karaciğer hasarı üzerine koruyucu etkileri

Bengu GULHAN AYDIN*¹ , Ozcan PISKIN¹ , Yılmaz BAS² , Kemal KARAKAYA³ , Ozlem ELMAS⁴ , Murat CAN⁵ , Cagatay BUYUKUYSAL⁶ 

¹ Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology And Reanimation, Zonguldak/TURKEY

² Hitit University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Corum/ Turkey

³ Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Zonguldak, TURKEY

⁴ Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Zonguldak, TURKEY

⁵ Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Zonguldak/TURKEY

⁶ Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Zonguldak/TURKEY

Abstract

Aim: Liver is mostly exposed to radiation during radiotherapy to the upper abdomen, the right lobe of the lung, distal esophagus tumors or total body irradiation. Radiation may lead to cellular damage, and clinical and laboratory findings of liver dysfunction. This study aimed to investigate the protective effect of peroral hesperidin on reducing oxidative stress in liver tissue caused by ionizing radiation

Material and Methods: 24 adult male rats were randomly divide into four groups. Group control was given only physiological saline, Group HES was given hesperidin at 50 mg/kg body weight (BW) for 15 days, Group RAD was given only irradiation, and Group HES+RAD was given hesperidin at 50 mg/kg BW daily and then irradiated. At the end of 15 hesperidin days, the animals in Groups RAD and HES+RAD were exposed to a dose of 10 Gy to the abdominopelvic region. Liver and blood samples were used for determination of total antioxidant status (TAS) and malondialdehyde (MDA) and also histopathological examination was performed.

Results: Compared with the Group RAD, the plasma and tissue MAD level was significantly decreased in Group HES+RAD ($p=0.002$). Both plasma and tissue levels of TAS was found significantly higher in HES+RAD group (respectively, $p=0.002$, $p=0.004$). Histological examination of Group RAD, portal edema, significant intra-cytoplasmic vacuolization, swelling in the hepatocytes, necrosis, significant sinusoidal and central vein dilation and congestion were observed. In group HES+RAD periportal edema, central vein dilation and congestion were not histologically evident when compared with Group RAD.

Conclusion: Radiotherapy was found to lead to an increase in lipid peroxidation and a reduction in anti-oxidant capacity; 50 mg/kg/day hesperidin administration for 15 consecutive days was seen to reduce the histological changes of liver damage and oxidative stress in rats

Key words: Hesperidin; liver damage; oxidative stress; radiation

Corresponding author*: Bengu Gulhan Aydin, Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology And Reanimation, Zonguldak/TURKEY

E-mail: bengukoksal@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1324-6144

Received: 11.03.2019 accepted: 08.10.2019

Doi: 10.18663/tjcl.538024

Öz

Amaç: Karaciğer çoğunlukla üst batın, sağ alt akciğer, distal özafagus tümörleri için veya tüm vücut radyoterapi (RT) uygulamasında radyasyona maruz kalmaktadır. Bu çalışmada iyonizan radyasyonun karaciğer dokusunda neden olduğu oksidatif stresi üzerine hesperidin koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 24 yetişkin erkek rat rastgele 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna sadece fizyolojik salin, Grup HES'e 15 gün 50 mg/kg hesperidin, Grup RAD'a sadece irradyasyon yapıldı ve Grup HES + RAD'a 15 gün boyunca 50 mg/kg hesperidin verildi, 15. gün sonunda abdominopelvik bölgeye 10 Gy dozunda radyasyon uygulandı. Radyasyon uygulandıktan 24 saat sonra Total antioksidan kapasite (TAK) ve malondialdehid (MDA) tayini için karaciğer ve kan örnekleri alındı ve ayrıca histopatolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: Grup RAD ile karşılaştırıldığında, plazma ve doku MAD düzeyi Grup HES + RAD'da anlamlı olarak azaldı ($p=0.002$). Hem plazma hem de dokudaki TAK, HES + RAD grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p = 0.002$, $p = 0.004$). Grup RAD'da, histolojik olarak portal alanda ödem, sinüzoidlerde dilatasyon, hepatositlerde belirgin olarak şime, intrasitoplazmik vakuolizasyon, arada nekroz, belirgin sinüzoidal dilatasyon, santral ven dilatasyonu ve konjesyon izlendi. Nükleer hipertrofi belirgindi. Grup HES+RAD, Grup RAD ile karşılaştırıldığında periportal ödem, santral ven dilatasyonu ve konjesyon histolojik olarak belirgin değildi

Sonuç: Radyoterapinin lipit peroksidasyonunda artışa ve antioksidan kapasitede azalmaya neden olduğu; Ratlarda 15 gün boyunca 50 mg/kg/gün hesperidin uygulamasının, radyasyonun neden olduğu karaciğer hasarında görülen histolojik değişiklikleri ve oksidatif stresi azalttığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hesperidin, Karaciğer hasarı, Oksidatif stres, Radyasyon

Introduction

Excessive reactive oxygen species (ROS) formation can induce oxidative stress, leading to cell damage that can culminate in cell death. ROS are produced by living organisms as a result of normal cellular metabolism and environmental factors, such as air pollutants or ionizing radiation [1]. Cellular exposure to ionizing radiation leads to oxidizing events that alter atomic structure through direct interactions of radiation with target macromolecules. Further, the oxidative damage may spread from the targeted to neighboring [2]. The destructive effect of ionizing radiation results from reactive oxygen species including hydrogen peroxide (H₂O₂), superoxide anion (O⁻²) hydroxyl radicals that develop from dissolution of water [3]. Another mechanism of action of RT is alteration of the cell homeostasis, modifying the signal conduction, increasing DNA damage and consequently making the cell proper for apoptosis [4].

Radiotherapy (RT) is among the most common and most important techniques used for cancer treatment [5].

Liver is mostly exposed to radiation during RT to the upper abdomen, the right lobe of the lung, distal esophagus tumors or total body irradiation. Radiation may lead to cellular damage, and clinical and laboratory findings of liver dysfunction [6,7].

The use of antioxidants either in the diet or as therapeutic agents might offer protection against radiation induced damage [8].

Phenolic compounds are mainly divided into phenolic acids and flavonoids. The structure of phenolic compounds plays an important role in the radical scavenger effect and metal chelating property. Flavonoids constitute a significant group of phenolic compounds, and more than 4000 flavonoids have been detected and they have been classified according to molecular structures [9]. Flavonoids have drawn attention of the researchers due to their properties of being radical scavengers, regulators of enzymatic activity, acting as antibiotic, anti-allergenic, anti-diarrhetic, anti-ulcer and anti-inflammatory drugs [10]. The best defined characteristic of flavonoids is their acting as anti-oxidants, which removes free radicals and reactive oxygen species [11,12].

Hesperidin (3,5,7-trihydroxy flavanone-7-rhamnoglucoside) is a pharmacologically active bioflavonoid that is abundant in citrus fruit [13]. The hydrogen radical scavenger effect, iron chelating activity and the reduction potency of hesperidin are greater compared to synthetic anti-oxidants such as alpha tocopherol, ascorbic acid, butylated hydroxytoluene, and butylated hydroxyanisole [14].

The present study was aimed to investigate the protective effect of hesperidin administered via the peroral route in rats with radiation-induced liver damage.

Material and Methods

The study was approved by the Institutional Animal Experiments Local Ethical Committee (2017-18-05/10) and performed with international guidelines on the care and use of laboratory animals. The 24 adult male Wistar-Albino rats, weighing approximately 300–350g were supplied by Bulent Ecevit University (BEUN) Experimental Animals Research Unit, Zonguldak, Turkey. The rats were acclimatized and maintained under controlled conditions of temperature (23 ± 1 °C), humidity ($55\pm 5\%$) and light (12h of light and dark cycle), at the BEUN Animals Research Unit. All were fed with standard pellets and water ad libitum.

Male rats randomly were randomly divided into four groups. Group control was given only physiological saline (PS) (no RT; $n = 6$), Group HES was treated with hesperidin at 50 mg/kg body weight (BW) daily in distilled water as defined in the study of Cetin et al. (12) and 0.25 mL of PS for 15 days (no RT; $n = 6$), Group RAD was given only irradiation (RT; $n = 6$), and Group HES+RAD was pre-administrated with hesperidin at 50 mg/kg BW as a single daily dose by oral gavage and 0.25 mL of PS for 15 days and then irradiated (RT+HES; $n = 6$). At the end of 15 days, the animals in Groups RAD and HES+RAD were exposed to 10 Gy of to the abdominopelvic region (APR). All rats were decapitated at 24 h after exposure to radiation. Hesperidin was purchased from Sigma Chemicals, St. Louis, MO, (USA).

Irradiation of animals

The experimental model of anaesthetized rats for irradiation was used, as described by Parihar et al. (13). The animals in Groups RAD and HES+RAD were anaesthetized with an intraperitoneal injection of 100 mg/kg ketamine, then four rats in the prone position were administered a single non-lethal dose of 10 Gy using a 6-MV linear accelerator at a dose rate of ~ 1 Gy/min with the source axis distance (SAD) technique and a 1.0-cm bolus material on the surface. A computed tomography simulation of a rat was performed with 1-mm slices, and a dose calculation was performed with the Eclipse treatment planning system (ver. 8.9; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). The animals were returned to their home cages following irradiation. Control animals were anaesthetized but not exposed to radiation. All irradiations were performed between 08:00 and 09:30.

Chemical analysis

Tissue samples were cut into small pieces and then homogenized in phosphate-buffered saline (pH 7.4) using

a glass-Teflon homogenizer (Ultra Turrax IKA T18 Basic) for 2 min at 5,000 rpm. The homogenate was then centrifuged (5,000 g, 15 min). The supernatant was used for the analysis. Serum and tissue levels of total antioxidant status (TAS) and malondialdehyde (MDA: the end product of lipid peroxidation) were measured using a colorimetric method with a TAS and MDA kit (Oxford Biomedical Research, Oxford, USA) in accordance with the manufacturer's protocol.

Histopathology of the Liver

For the examination of the liver in the four groups, were graded with a modified version of the technique described by Howarth et al. (14) and the severity of the damage was determined using the damage severity score (DSS). The four groups were examined in terms of 8 parameters, defined as Intracytoplasmic edema, nuclear hypertrophy, dilatation of vena centralis, dilatation of portal triad, sinusoidal dilatation, inflammation of portal triad, hepatocellular necrosis, congestion of vena centralis and sinusoides. Each criterion was scored from 0 to 3 (0 = normal, 1 = mild damage, 2 = moderate damage, 3 = severe damage) in each area for a maximum of 24 points. An experienced pathologist examined the parenchyma and stroma at 20 representative sites.

Statistical analysis

All analyses were performed with the 'R' software (ver. 3.3.2). Descriptive statistics are stated as mean \pm standard deviation (SD), median, minimum, and maximum values for continuous variables. Conformity to a normal distribution was assessed with the Shapiro-Wilk test. Differences between the four groups were evaluated with ANOVA and the Kruskal-Wallis test. Tukey and Bonferroni-corrected Mann-Whitney U-tests were used as post hoc tests for ANOVA and the Kruskal-Wallis test, respectively. For all statistical comparisons, a value of $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Results

The results of the biochemical assessments of peroxidation and antioxidant capacity parameters are shown in Tables 1 and 2.

Biochemical parameters

MDA is associated with lipid peroxidation. Compared with the control group, the serum MDA level was significantly higher in Group RAD ($p = 0.002$) and was significantly decreased in Group HES+RAD ($p = 0.002$), (Table 1). The MDA levels in the liver tissue was significantly higher in Group RAD ($p = 0.002$), (Table 1), while treatment with hesperidin significantly reduced lipid peroxidation in liver tissue in Group HES+RAD ($p = 0.002$), (Table 1).

Table 1. MDA levels in plasma and tissue

	Liver (nmol/g wet tissue)	Plasma ($\mu\text{mol/L}$)
Group Control	1.78(1.25-2.01) ^a	3.40(2.60-4.23) ^a
Group HES	1.96(1.56-2.40) ^b	3.90(3.10-4.81) ^b
Group RAD	3.52(2.60-3.90) ^{a,b,c}	7.05(6.01-8.80) ^{a,b,c}
Group HES+RAD	1.83(1.69-2.00) ^c	4.89(3.47-6.00) ^c
p value	0.003	0.001

Abbreviations: HES=Hesperidin; RAD= Radiation
 Values are reported as median (minimum and maximum value), (n:6) a,b,c,d,e: statistically significant with Bonferonni corrected Mann Whitney U test

Table 3: Damage severity scores of liver tissue

	Liver
Group Control	1 (0-3) ^{a,b}
Group HES	2 (0-5) ^{c,e}
Group RAD	13,5 (9-16) ^{a,c,d}
Group HES+RAD	6 (2-11) ^{b,d,e}
p value	<0.001

Abbreviations: HES=Hesperidin; RAD= Radiation
 Values are reported as mean \pm SD, (n:20)
 a,b,c,d,e,f: statistically significant with Bonferonni corrected Mann Whitney U test

TAS activity indicates anti-oxidant capacity. Compared with the control group, the serum TAS level was significantly lower in Group RAD ($p = 0.002$) and was significantly increased in Group HES+RAD ($p = 0.004$), (Table 2). TAS levels in the liver tissue was significantly lower in Group RAD ($p = 0.002$), (Table 2), and was significantly higher in liver tissue in Group HES+RAD ($p = 0.002$), (Table 2).

Table 2. TAS levels in plasma and tissue

	Liver ($\mu\text{mol Trolox}$ equivalents/g)	Plasma (mmol/l Trolox equivalent)
Group Control	4.84(4.55-5.11) ^{a,b}	0.391(0.374-0.411) ^a
Group HES	4.50(4.21-4.87) ^{c,d}	0.375(0.354-0.411) ^c
Group RAD	1.41(1.21-1.62) ^{a,c,e}	0.331(0.308-0.360) ^{a,c,e}
Group HES+RAD	3.15(2.81-3.42) ^{b,d,e}	0.361(0.345-0.390) ^e
p value	<0.001	0.002

Abbreviations: HES=Hesperidin; RAD= Radiation
 Values are reported as median (minimum and maximum value), (n:6) a,b,c,d,e: statistically significant with Bonferonni corrected Mann Whitney U test

Histopathological analysis

The liver tissue was normal in Group control and damaged, to varying degrees, in the other groups. Liver damage was scored from a maximum of 24 points on eight criteria. The liver damage scores were calculated as 0.95 ± 0.94 in the control group, 13.4 ± 1.84 in the RAD group, 2.05 ± 1.70 in the HES group, and 6.25 ± 2.26 in the HES+RAD group. A statistically significant difference was found between the Control group and the RAD group ($p < 0.001$) and between the RAD group and the HES+RAD group ($p < 0.001$), (Table 3).

Histopathological analysis

All figures demonstrate the histopathological changes in the liver tissues of rats in each group. Cord alignment was regular in the liver parenchyma. The portal area and central vein structures were normal (Fig 1A, 1B).

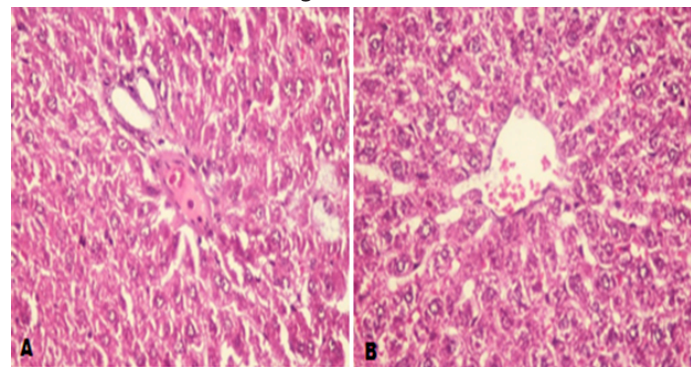


Figure 1: Group Control **A)** portal area and periportal parenchyma **B)** Central venous and peripheral parenchyma (H&E, X40)

In Group RAD, portal edema, sinusoidal dilation, mild mononuclear cell reaction, significant intra-cytoplasmic vacuolization, swelling in the hepatocytes, necrosis, significant sinusoidal dilation, central vein dilation and congestion were observed. Nuclear hypertrophy was evident (Fig 2A, 2B).

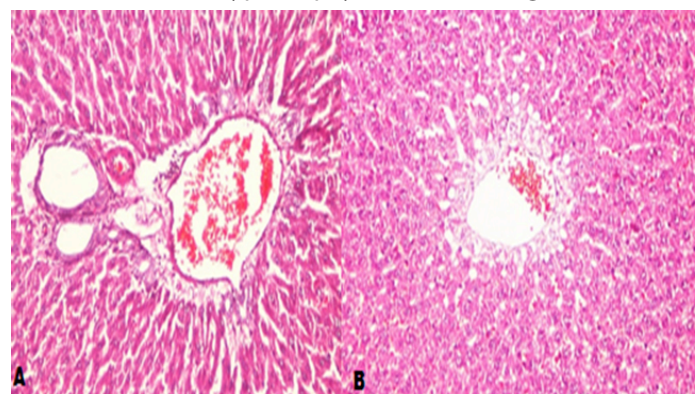


Figure 2: Group RAD. **A)** Periportal prominent edema, mild disorganization and congestion of hepatocyte cords. Focal necrosis in hepatocytes and reactive nuclear changes **B)** Congestion and dilation of central vein and swelling and edema is prominent in pericentral hepatocytes (H&E, X20).

Histological examination of Group HES revealed focal mononuclear cell reaction in portal regions, mild sinusoidal dilation and congestion (Figure 3A, 3B).

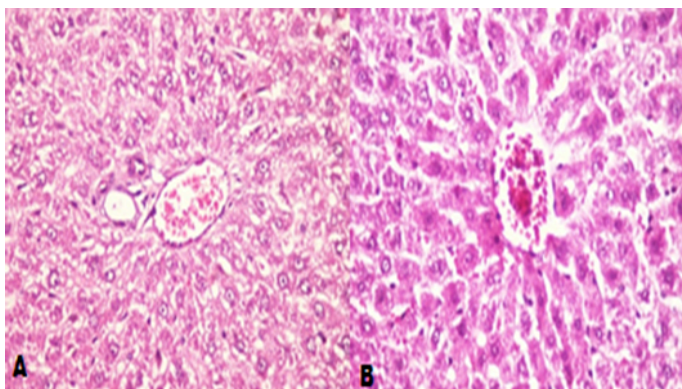


Figure 3: Group HES. A,B) Mild dilation and congestion in portal area, liver parenchyma around the central vein, sinusoid and significant dilation and congestion in venous structures (H&E, X40).

Mild mono-nuclear cell reaction, sinusoidal dilation, significant sinusoidal dilation, central vein dilation and congestion were observed in the histological examination of Group HES+RAD. Periportal edema, central vein dilation and congestion were not histologically evident when compared with Group RAD (Figure 4A, 4B).

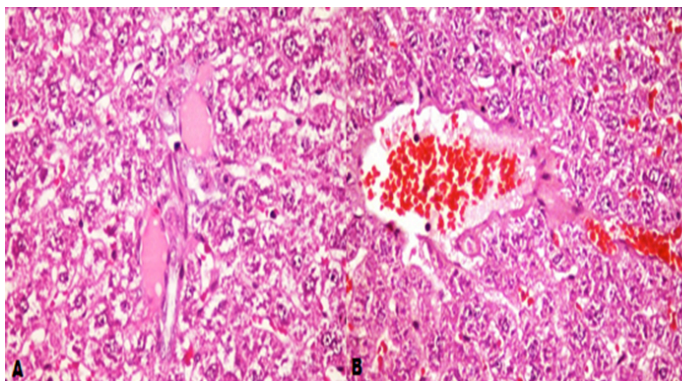


Figure 4: Group HES+RAD A) Cord arrangement is regular in portal area and surrounding parenchyma. Focal necrosis and hypertrophy in hepatocytes, mild dilation in sinusoids B) Mild dilation and significant congestion in central vein and sinusoids

Discussion

This study was conducted using a rat model for assessment of the anti-oxidant effect of hesperidin on oxidative stress in the acute period of 10 Gy radiation exposure. The anti-oxidant effect was determined to increase through observation of a reduction in the oxidative stress parameter (MDA) and an elevation in the anti-oxidant parameter (TAS) in the group in which hesperidin was administered as pre-treatment.

RT is an important therapeutic agent for cancer treatment. The main purpose of RT is applying a maximum dose of ionizing radiation to tumor tissue while causing minimum damage [5]. Radiation changes the cell structure, causing ionization and activation of atoms, damages the basic compounds and consequently leads to a visible biological lesion when absorbed by a viable cell and interacts with biological systems to produce excess ROS. ROS also negatively affect intracellular concentration of antioxidants [15].

As radiation is known to induce lipid peroxidation, supplementation of antioxidants either in the diet or as therapeutic agents are believed to play a major role in reducing toxicity.

Srinivasan et al. [16] showed that pretreatment with ferulic acid, a dietary phenolic acid, significantly decreased the levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and protected the hepatocytes against with increasing dose (1, 2 and 4 Gy) of γ -radiation induced cellular damage.

Chitra et al. [17] indicated that tocopherol used as an antioxidant relieved radiotherapy-induced oxidative damage. Hesperidin is also a flavonoid found in orange and lemon, which has anti-allergic, anti-oxidant and anti-inflammatory properties [18-20].

In rats with pretreated hesperidin (100 mg/kg/d, b.w, orally for 7 days) compared to the control group, superoxide dismutase (SOD) activity, glutathione (GSH) and MDA concentration in the lungs significantly decreased 24 hours after exposed to γ -radiation 18 Gy [21].

Shaban et al. [22] showed that 8 Gy and 10 Gy caused significant increases in DNA- fragmentation and protection is more effective when 200 mg/kg hesperidin is given before rather than after exposure of rats testis to radiation.

It was also reported that SOD, catalase and glutathione peroxidase enzyme activity decreased in rats which were exposed to 1,3,5 Gy of whole body irradiation, and these anti-oxidant enzyme activities significantly increased in the group in which hesperidin was administered (50mg/kg and 100 mg/kg) for 7 days after irradiation, and the decrease in AST, ALT, ALP, LDH and gamma-GT levels was maximum in rats exposed to 5 Gy radiation [23].

In our study, MDA, which indicates lipid peroxidation, was seen to significantly decrease and TAS, which reflects an anti-oxidant status, was seen to significantly increase in rats pretreated with hesperidin for 15 days (50 mg/kg) exposed to 10 Gy radiation

On pathology examination in radiation-induced liver disease (RILD), obliteration and occlusion, retrograde congestion and secondary hepatic necrosis are observed in the central veins of the hepatic lobules [24].

Kalpana et al. [25] results revealed that in 4 Gy irradiated group there was anisocytosis of hepatocytes and some of the hepatocytes showed blast transformation, nuclear disintegration and some had pyknotic nuclei, in the 25mg/kg hesperidin pre-administered group most of the hepatocytes was within normal limits with occasional occurrence of macrovesicular type of fatty change

In our study, portal edema, sinusoidal dilation, mild mononuclear cell infiltration in some areas, significant intracytoplasmic vacuolization, necrosis, significant sinusoidal dilation, central vein dilation and congestion were observed in the single 10 Gy irradiated group. In HES (50mg/kg) +RAD group, cordon arrangement is regular in portal area and surrounding parenchyma. Focal necrosis and hypertrophy in hepatocytes, mild dilation in sinusoids. And also liver damage was scored from a maximum of 24 points on eight criteria and the severity of the damage was determined using DSS. In RAD group had a significantly higher score than HES+RAD group ($p < 0.001$). This result supported that hesperidin alleviated the liver damage.

Radiation was found to be associated with severe chronic side effects such as late fibrosis, which could limit the prognosis besides leading to oxidative stress. Hesperidin (100 mg/kg or 200 mg/kg) was shown to have an anti-fibrotic property through preventing the increase in serum and hepatic parameters, caspase 3 gene expression, inducible nitric oxide synthase and alpha smooth muscle actin [26,27]. Since our study included the acute period after radiation, there was no fibrosis in the radiation group.

The limitation of this study was that liver function tests were not examined and the protective effect of hesperidin was not observed at different doses.

In conclusion, radiotherapy was found to lead to an increase in lipid peroxidation and a reduction in antioxidant capacity; 50 mg/kg/day hesperidin administration for 15 consecutive days was seen to reduce the histological changes of liver damage and oxidative stress in rats

The treatment options are limited in RILD, and the disease may result in hepatic failure and death. Further human studies are required for investigating whether hesperidin administration before RT is useful or not insusceptible to RT-induced liver damage.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References

1. Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4405-09.
2. Azzam El, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett* 2012; 327: 48-60.
3. Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Oxidant and antioxidant activity changes in patients with oral cancer and treated with radiotherapy. *Oral Oncol* 1999; 35: 272-77.
4. The Sakhi AK, Russnes KM, Thoresen M, et al. Pre-radiotherapy plasma carotenoids and markers of oxidative stress are associated with survival in head and neck squamous cell carcinoma patients: a prospective study. *BMC Cancer* 2009; 9: 458-62.
5. Maher KE. Radiation therapy: Toxicities and management. Yarbro, CH, Frogge MH, Goodman M, editors. *Cancer Nursing: Principles and Practice*. Jones and Bartlett Publishers; 2005.p.283-314.
6. Liang SX, Zhu XD, Xu ZY et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: The risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 426-34.
7. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 94-100.
8. van Acker FA, Schouten O, Haenen GR, van der Vijgh WJ, Bast A. Flavanoid can replace tocopherol as an antioxidant. *FEBS Lett* 2000; 473, 145-48.
9. Middleton E Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol* 1998; 439: 175-82.
10. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013: 162750.
11. Banjarnahor SDS, Artanti N. Antioxidant properties of flavonoids. *Med J Indones* 2014; 23: 239-44.
12. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev* 2010; 4: 118-26.
13. Alam MA, Subhan N, Rahman MM, Uddin SJ, Reza HM, Sarker SD. Effect of Citrus Flavonoids, Naringin and Naringenin, on Metabolic Syndrome and Their Mechanisms of Action. *Adv Nutr* 2014; 5: 404-17.



14. Suarez J, Herrera MD, Marhuenda E. In vitro scavenger and antioxidant properties of hesperidin and neohesperidin dihydrochalcone. *Phytomedicine* 1998; 5: 469-73.
15. Gracy RW, Talent JM, Kong Y, Conrad CC. Reactive oxygen species: the unavoidable environmental insult? *Mutat Res* 1999; 428: 17-22.
16. Srinivasan M, Sudheer AR, Pillai KR, Kumar PR, Sudhakaran PR, Menon VP. Influence of ferulic acid on γ -radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes. *Toxicology* 2006; 228: 249-58.
17. Chitra S, Shyamala Devi CS. Effect of alpha-tocopherol on pro-oxidant and antioxidant enzyme status in radiation-treated oral squamous cell carcinoma. *Indian J Med Sci* 2008; 62: 141-48.
18. Garg A, Garg S, Zaneveld LJ, Singla AK. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother Res* 2001; 15: 655-69.
19. Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Farmacologia* 2001; 56: 683-87.
20. Chen YT, Zheng RL, Jia ZJ, Ju Y. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1990; 9: 19-21.
21. Rezaeyan A, Fardid R, Haddadi GH et al. Evaluating Radioprotective Effect of Hesperidin on Acute Radiation Damage in the Lung Tissue of Rats. *J Biomed Phys Eng* 2016; 6: 165-74.
22. Shaban NZ, Ahmed Zahran AM, El-Rashidy FH, Abdo Kodous A. Protective role of hesperidin against γ -radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis. *J Biol Res* 2017; 24:5.
23. Pradeep K, Park SH, Ko KC. Hesperidin a flavanoglycone protects against gamma-irradiation induced hepatocellular damage and oxidative stress in Sprague-Dawley rats. *Eur J Pharmacol* 2008; 587: 273-80.
24. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 94-100.
25. Kalpana KB, Devipriya N, Srinivasan M, Vishwanathan P, Thayalan K, Menon VP. Evaluating the radioprotective effect of hesperidin in the liver of Swiss albino mice. *Eur J Pharmacol* 2011; 658: 206-12.
26. Kim J, Jung Y. Radiation-induced liver disease: current understanding and future perspectives *Exp Mol Med* 2017; 49: 359.
27. Elshazly SM, Mahmoud AA. Antifibrotic activity of hesperidin against dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 2014; 387: 559-67.

To cite this article: Gocer H, Gunday OK, Unal M. The effect of oxytocin on atrial and ventricular repolarization parameters of surface 12-lead ECG. Turk J Clin Lab 2019; 10: 505-509.

■ Original Article

The effect of oxytocin on atrial and ventricular repolarization parameters of surface 12-lead ECG

Oksitosinin yüzey 12-derivasyon elektrokardiyografi (EKG) 'de atriyal ve ventriküler repolarizasyon parametrelerine etkisi

Hakan Gocer*¹ , Özlem Kayacık Gunday² , Mustafa Unal³ 

¹Medical Park Hospital Cardiology Department, IZMIR/TURKEY

²KTO Karatay University Medica Medical Faculty Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Konya/TURKEY

³Bicard Clinic, Cardiovascular Surgery, Bishkek/KYRGYZSTAN

Abstract

Aim: The purpose of this study is to evaluate whether oxytocin has effect on surface ECG or not. Although some of the studies demonstrated that oxytocin can change ventricular repolarization in the rats, there are no studies of human about all repolarization parameters. We were aimed to demonstrate the effect of oxytocin on both ventricular and atria depolarization parameters.

Material and Methods: We planned cross-sectional study. The Seventy- five patient, who were their last trimester and nulipar and admitted to hospital for spontaneous labor, were included to this study All patients' informed consent were obtained. A 12-lead ECG was recorded for each woman twice at 12 hour before oxytocin infusion at rest while in the supine position and shortly after from labor and upon cessation of oxytocin infusion. Recordings were acquired at a paper speed of 50 mm/s, with 1 mV/cm standardization. The Tp-e interval was defined as the interval between the peak and end of the T wave, measurements of the Tp-e interval were performed from precordial leads, and the Tp-e/QTc ratio and P wave dispersion, QTc was calculated from these measurements. All results were calculated and compared with statistically

Results: There were statistically significant differences in the Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio and other parameters before and after oxytocin infusion, the maximum QTc, minimum QTc, and QTc dispersion values, P wave dispersion and other parameters of repolarization were significantly higher after labor compared to the before labor.

Conclusion: Although study population was small and arrhythmic potential of oxytocin was evaluated with surface ECG. The repolarization parameters were increased in women with oxytocin infusion during their labor. To obtain these repolarization parameters are easy and usage of these parameters as a cardiac arrhythmic risk factor are logical.

Key words: Oxytocin; cardiac arrhythmias; repolarization parameters; electrocardiography.

Corresponding author*: Hakan Gocer, Medical Park Hospital Cardiology Department, IZMIR/TURKEY

E-mail: hgocer@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9644-9579

Received: 17.10.2018 accepted : 10.12.2018

Doi: 10.18663/tjcl.471524



Öz

Amaç: Bu çalışma ile amacımız, oksitosinin yüzey EKG'yi etkileyip etkilemediğini değerlendirmektir. Bazı çalışmalarda oksitosinin sıçanlarda ventriküler repolarizasyonu değiştirebileceğini göstermesine rağmen, farklı repolarizasyon parametreleri hakkında insan çalışmaları yoktur. Oksitosinin hem ventriküler hem de atrial depolarizasyon parametreleri üzerindeki etkisini göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel bir çalışma planladık. Son trimester ve nulipar olan ve spontan doğum için hastaneye başvuran yetmiş beş hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların bilgilendirilmiş onamı alındı. Her kadın için 12 saatte iki kez EKG, yatar pozisyonda, istirahatte oksitosin infüzyonu almazken, doğumdan kısa bir süre sonra ve oksitosin infüzyonunun kesilmesinden sonra kaydedildi. Kayıtlar, 50 m / s kağıt hızında, 1 mV / cm standardizasyonu ile alındı. Tp-e aralığı T dalgasının tepe noktası ve sonu arasındaki aralık olarak tanımlandı. Tp-e aralığının ölçümleri precordial lead'lerden gerçekleştirilmiş ve Tp-e / QTc oranı ve P dalga dispersiyonu, QTc'den hesaplandı. Tüm sonuçlar hesaplandı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Tp-e aralığı ve Tp-e / QTc oranı ve diğer parametrelerde oksitosin infüzyonu öncesi ve sonrası, maksimum QTc, minimum QTc ve QTc dağılım değerleri, P dalga dispersiyonu ve diğer repolarizasyon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı.

Sonuç: Çalışma popülasyonu küçük olmasına rağmen, yüzeysel EKG ile oksitosinin aritmik potansiyeli değerlendirilmiştir. Repolarizasyon doğum sırasında oksitosin infüzyonu olan kadınlarda artmıştır. Bu repolarizasyon parametrelerinin ortaya çıkması kolaydır ve kardiyak aritmi için risk faktörü olarak kullanımları mantıklıdır.

Anahtar kelimeler: Oksitosin; kardiyak aritmi; repolarizasyon parametreleri; elektrokardiyografi.

Introduction

Oxytocin is a hormone made in a part of the brain called the hypothalamus that causes the uterus to contract and milk to be released into the milk ducts of the breast during breastfeeding. A synthetic form of oxytocin can be given as a drug to induce labor contractions or make them stronger (1).

Oxytocin has some cardiac arrhythmic side effects in its label; it is safe and widely used medication in obstetric field. These known side effects were listed below, for example: it has been reported in that oxytocin infusion can prolong QTc intervals (2) and triggered ventricular arrhythmia during cesarean section under spinal anesthesia. (2,3) Also a large and transient QTc interval prolongation has also been documented after oxytocin administration during a first-trimester-induced abortion curettage under general anesthetics (4). In all the human studies referenced above, anesthetics were present, which could complicate the interpretation of QTc effects, because anesthetics can alter ventricular repolarization through a direct effect upon myocardial electrophysiology (5) or by an interaction with oxytocin. To understand if oxytocin could prolong QT and QTc intervals independent of anesthetics (6), evaluated the effect of oxytocin on QT and QTc intervals in both conscious male and female rabbits. The results revealed that QT and QTc intervals were prolonged in male

and female conscious rabbits by administration of oxytocin. That study demonstrated that oxytocin prolonged ventricular repolarization independent of anesthesia and suggested that rabbit heart is a good model for translating the QTc findings of oxytocin in human.

To assess the effect of oxytocin on cardiac repolarization directly, this peptide was evaluated for its ability to prolong QT intervals in the isolated rabbit heart (IRH), and on action potential duration (APD) in human ventricular myocytes. The IRH model has been used for cardiac safety assessment to evaluate the propensity of small molecule drugs to cause QT interval prolongation and arrhythmia (7), and it has demonstrated sensitivity to detect QT prolongation induced by BeKm-1, a specific peptide inhibitor of the hERG channel (8). Therefore, this isolated whole heart model can detect QTc prolongation caused by small or large molecules inhibitors that directly interfere with cardiac repolarization. In addition, APD recorded in ventricular myocytes is another sensitive model for predicting effects on the QT interval in vivo (9,10).

It can be seen above oxytocine arrhythmic effects have been studied mainly in animal experiments, isolated heart models and limited human studies. Because of that, we decided to evaluate oxytocin's effect on atrial and ventricular repolarization parameters in a healthy pregnant women

surface electrocardiography (ECGs). Our study aimed to determine the risk of arrhythmia by calculating the electrocardiographic Ventricular repolarization parameters (P-wave duration, QT interval, T peak-to-end interval, Tp-e/QT ratio, QTc) and atrial repolarization parameter (P wave dispersion). All measurements were carried out before and after oxytocin infusion and compared with statistically..

Material and Methods

All consecutive pregnant women with normal heart functions in their last trimester according to last menstrual period and ultrasonographic measurements were admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of bicard clinic were considered eligible for the this study.

Those with multiple pregnancies, hypertension, diabetes mellitus, gestational diabetes, pre-eclampsia, eclampsia, previous history of pregnancy-induced hypertension, family history, any immunologic-rheumatologic disease, abnormal renal, hepatic, or thyroid function tests, atrial fibrillation, complete or incomplete bundle branch block, ST-T abnormalities, the use of any drugs that could affect Tp-e or QT interval, U waves or negative T waves, p wave dispersion on ECG, and electrolyte imbalances were excluded from the this study.

After evaluation of bishop score and decision of induction, which was based to obstetric reasons, was made. The oxytocin infusion was initiated at a rate of 3 mIU/min and was increased every 30 minutes by 3 mIU/min until regular contractions at a rate of 3–5 contractions/10min were achieved. The maximum dose of oxytocin was 42 mIU/min. Infusion of oxytocin was incremental until 4–6cm cervical dilation, which, along with 3–5 contractions in 10 minutes, marked the active stage of labor. At cervical dilatation of 4–6 cm, amniotomy was performed in those with intact membranes

A 12-lead ECG (AT-102, Schiller AG, Baar, Switzerland) was recorded for each woman only once at a point in 12 hour before labor at rest while in the supine position. Recordings were acquired at a paper speed of 50 mm/s, with 1 mV/cm standardization. We improved our accuracy using calipers and magnifying lenses. The onset of the P wave was defined as the first atrial deflection from the isoelectric line, and the offset was the return of the atrial signal to the baseline. The maximum and minimum P wave duration were measured and their differences were defined as the P dispersion. The QT interval was measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave and corrected for the heart rate using the Bazett formula: $cQT = QT \sqrt{(R-R \text{ interval})}$.

The Tp-e interval was defined as the interval between the peak

and end of the T wave, measurements of the Tp-e interval were performed from precordial leads, and the Tp-e/QTc ratio was calculated from these measurements.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). In the interim statistical analysis of the study, the sample size was calculated according to the QTc interval and a sample size of 75 patients would be required with 80% power and the conventional 2-sided type 1 error of 5%. Data were tested for normality of distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were presented as means followed by the standard deviation and categorical variables as frequencies and percentages. Continuous variables between the two groups were compared using Student's t test for normally distributed data and the Mann-Whitney U test for data that was not normally distributed. Categorical parameters were evaluated by chi-squared (χ^2) test. A two-tailed $P \leq 0.05$ was considered significant.

Results

The obstetric and demographic characteristics of the women were as presented in Table-I, and study population. Laboratory tests results were summarized in Table-II. There were no statistically significant discrepancies. But there were statistically significant differences in the QTc, Tp-e interval and T-e/QTc ratio and P wave dispersion before and after oxytocin infusion, the maximum QTc, minimum QTc, and QTc dispersion, P-wave dispersion values were significantly higher after oxytocin infusion compared to the before oxytocin infusion (Table III). But we did not observe any cardiac arrhythmia during and after oxytocin infusion ($P < 0.01$).

Table-1: Characteristics of the study population

Maternal age, years	36.5 ± 2.9
Gestational week	37.6 ± 3.2
BMI, kg/m ²	28.4 ± 3.9
Heart rate, bpm	92.7 ± 10.2
Systolic BP, mmHg	112.4 ± 9.5
Diastolic BP, mmHg	76.1 ± 7.2

Table 2. Laboratory tests results of the study population at assessment.

Hemoglobin (g/dl)	11.3 ± 1.4
Platelet ($\times 10^3$) - / μ L	252.6 ± 56.2
WBC	10108 ± 2312
BUN (mg/dl)	15.3 ± 3.1
Creatinine (mg/dl)	0.38 ± 0.09
Sodium (mEq/L)	139.4 ± 1.4
LVEF (%)	55 ± 2.9
Potassium (mEq/L)	4.1 ± 0.9



Table 3: The electrocardiographic-repolarization findings before and after oxytocin infusion in the study population.

	After Oxytocin Infusion	Before Oxytocin Infusion	P-value
Maximum QTc interval (ms)	413.9 ± 21.9	383.2 ± 13.5	<0.001
Minimum QTc interval (ms)	399.8 ± 13.8	312.1 ± 11.4	<0.001
QTc dispersion (ms)	27.1 ± 6.7	17.7 ± 8.3	<0.001
Tp-e interval (ms)	99.3 ± 12.1	69.9 ± 12.1	<0.001
Tp-e/QTc ratio	0.27 ± 0.04	0.13 ± 0.12	<0.001
P dispersion (ms)	18.9 ± 7.7	12.1 ± 6.1	<0.001

Discussion

The major finding of our study was the atrial and ventricular repolarization parameters of surface ECGs were significantly higher in women after oxytocin infusion than before infusion ($p < 0.001$). Which proved that in our study in pregnant women without any disease might be legitimate to obtained ECG parameters from surface ECG to evaluate arrhythmic tendency.

Oxytocin is a hormone that causes contractions of the uterus. It can be used to start labor or to speed up labor that began on its own. Contractions usually start in about 30 minutes after oxytocin is given (11-13). The use of oxytocin has been indicated for the treatment of labor dystocia, as it may reduce the rates of cesarean sections (14, 15). Oxytocin has a proven strong effect on uterine muscle via oxytocin receptors. And it was demonstrated that oxytocin receptors are widely separated throughout other body tissues (15-17). Also oxytocin effects on cardiovascular system were demonstrated via a lot of studies. The oxytocin was also shown to have transient negative inotropic and chronotropic effects on perfused isolated dog right atria in a mechanism independent of Atrial Natriuretic Factor release and mediated by nitric oxide production and acetylcholine release at cardiac parasympathetic postganglionic neurons (18-20).

The electrocardiogram is a common, simple medical tool used for predicting arrhythmogenic risk in clinical practice. The QT interval and its correction by heart rate (QTc), QT interval dispersion, and recently published markers such as the Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio have been proposed as markers for predicting the development of malign cardiac arrhythmia and recommended as alternatives for the risk stratification of sudden cardiac death in women with several medical conditions (21-23).

We demonstrated that in our study oxytocin disturbed both ventricular and atrial repolarization within therapeutic dose range. We observed ECG changes related to oxytocin infusion from surface ECG. The ventricular repolarization parameters,

which shows tendency to arrhythmias in ventricular myocardium, Tp-e/QTc ratio, (QTc), QT interval dispersion, Tp-e interval in addition to this also atrial repolarization parameter (P wave dispersion) were statistically increased after oxytocin infusion ($p < 0.001$). However we did not observe any critical arrhythmia during and after oxytocin infusion except rare VPC (ventricular premature contraction). It should be considered that all our study population was healthy women without any cardiac problem beforehand. Because that they were not biased to any rhythm disturbance. It should be considered when oxytocin used in patients with cardiac problems. Surface ECG parameters which are related to atrial and ventricular arrhythmias should be evaluated during and after oxytocin infusion in patients with pre-diagnosed cardiac diseases. And there is a need for further studies about arrhythmias in patients with heart disease during oxytocin infusion. And we assessed these ECG parameters only after and before oxytocin infusion not during infusion. Some kind of algorithms must be advanced for evaluation of cardiac arrhythmia potential during ECG monitoring. If we can develop algorithms which continuously monitorize and analyze repolarization parameters we can be successful in preventing arrhythmias during usage of this kind of medication. Also in our study was used surface ECG to evaluate the tendency of cardiac arrhythmias. Advanced electro physiologic and clinical methods can be used to demonstrate the arrhythmic potential of oxytocin.

Conclusion

In conclusion, although study population was small and arrhythmic potential of oxytocin was evaluated with surface ECG. The repolarization parameters were increased in women with oxytocin infusion during their labor. To obtain these repolarization parameters are easy and usage of these parameters as a cardiac arrhythmic risk factor are logical. Furthermore, the other parameters except QT measurements, which we were used in this study as a marker of arrhythmic bias, can be used to detailed observation of atrial and ventricular arrhythmic tendency. Also further studies should be carried out in this area.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References

1. Abrams GM, Nilaver G, Recht LR, Haldar J, Zimmerman EA. Hypothalamic oxytocin: a cerebrovascular modulator in man? *Neurology*. 1985; 35: 1046-9.

2. Guillon A, Leyre S, Remérand F, Taihlan B, Perrotin F, Fusciardi J et al. Modification of Tp-e and QTc intervals during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2010; 65: 337-42.
3. Liou SC, Chen C, Wong SY, Wong KM. Ventricular tachycardia after oxytocin injection in patients with prolonged Q-T interval syndrome-report of two cases. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1998; 36: 49-52.
4. Thomas TA, Cooper GM; Editorial Board of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from *Why mothers die 1997-1999, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.* *Br J Anaesth* 2002; 89: 499-508.
5. Charbit B, Funck-Brentano C, Benhamou D, Weissenburger J. Effects of oxytocin on Purkinje fibres. *Br J Anaesth* 2012; 108: 1039-41.
6. Spevak C, Hamsher C, Brown CQ, Wedam EF, Haigney MC. The clinical significance of QT interval prolongation in anesthesia and pain management: what you should and should not worry about. *Pain Med* 2012; 13: 1072-80.
7. Uzun M, Yapar K, Uzlu E, Citil M, Erdogan HM. QT interval prolongation and decreased heart rates after intravenous bolus oxytocin injection in male and female conscious rabbits. *Gen Physiol Biophys* 2007; 26: 168-72.
8. Lawrence CL, Bridgland-Taylor MH, Pollard CE, Hammond TG, Valentin JP. A rabbit Langendorff heart proarrhythmia model: predictive value for clinical identification of Torsades de Pointes. *Br J Pharmacol* 2006; 149: 845-60.
9. Qu Y, Fang M, Gao B, Chui RW, Vargas HM. BeKm-1, a peptide inhibitor of human ether-a-go-go-related gene potassium currents, prolongs QTc intervals in isolated rabbit heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 2-8.
10. Hayashi S, Kii Y, Tabo M, Fukuda H, Itoh T, Shimosato T, et al. QT PRODACT: a multi-site study of in vitro action potential assays on 21 compounds in isolated guinea-pig papillary muscles. *J Pharmacol Sci* 2005; 99: 423-37.
11. Jankowski M, Wang D, Hajjar F, Mukaddam-Daher S, McCann SM, Gutkowska J. Oxytocin and its receptors are synthesized in the rat vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97 : 6207-11.
12. Zhang J, Branch DW, Ramirez MM, Laughon SK, Reddy U, Hoffman M, et al. Oxytocin regimen for labor augmentation, labor progression, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 249-56.
13. Simpson KR, James DC. Effects of oxytocin-induced uterine hyperstimulation during labor on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 34.
14. Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 35.
15. Wsól A, Cudnoch-Je drzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Kowalewski S, Dobruch J. Central oxytocin modulation of acute stress-induced cardiovascular responses after myocardial infarction in the rat. *Stress* 2009;12: 517-25.
16. Nation DA, Szeto A, Mendez AJ, Brooks LG, Zaias J, Herderick EE, et al. Oxytocin attenuates atherosclerosis and adipose tissue inflammation in socially isolated ApoE^{-/-} mice. *Psychosom Med* 2010; 72: 376-82.
17. Norman GJ, Cacioppo JT, Morris JS, Malarkey WB, Berntson GG, Devries AC. Oxytocin increases autonomic cardiac control: moderation by loneliness. *Biol Psychol* 2011;86: 174-80.
18. Kasama S, Furuya M, Toyama T, Ichikawa S, Kurabayashi M. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 1485-94.
19. Szeto A, Nation DA, Mendez AJ et al. Oxytocin attenuates NADPH-dependent superoxide activity and IL-6 secretion in macrophages and vascular cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295:1495-501.
20. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285-95.
21. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff M et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19: 1391-400.
22. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749-66.
23. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bárzaga F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1828-34.

To cite this article: Pamuk Ç. Total diz artroplastisinde insizyon kapatılırken diz pozisyonunun, postoperatif ağrı ve fonksiyona etkisi. Turk J Clin Lab 2019; 4: 510-514.

■ Original Makale

Total diz artroplastisinde insizyon kapatılırken diz pozisyonunun, postoperatif ağrı ve fonksiyona etkisi

The effect of wound closure position in total knee arthroplasty on postoperative pain and function

Çağdaş PAMUK* 

Medical Park Silivri Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Literatürde total diz artroplastisi (TDA) sırasında insizyonun hangi pozisyonda kapatılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. İnsizyon bölgesindeki gerginlik, hematoma oluşması aynı zamanda ekstansör mekanizmanın uyumsuz kapatılmasının erken dönemde kötü fonksiyonel sonuçlar doğurabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada TDA sırasında dizin tam fleksiyon pozisyonunda insizyonun kapatılması ile tam ekstansiyon pozisyonunda kapatılmasının, postoperatif ağrı ve fonksiyona olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler:İleri derece gonartroz nedeniyle TDA operasyonu planlanan 61 hasta çalışmaya dahil edildi. TDA sırasından insizyonu diz maksimum fleksiyon pozisyonundayken sütüre edilen 30 hasta Grup 1 olarak, tam ekstansiyon pozisyonunda sütüre edilen 31 hasta Grup 2 olarak belirlendi. Gruplar arasında (1) hastaların demografik özellikleri (yaş, kilo, beden kitle indeksi (BKİ)) (2) preop, postop 1. hafta, postop 2. hafta eklem hareket açıklığı değerleri ve ağrı skorları karşılaştırıldı.

Bulgular:Gruplar arasında ağrı değerleri açısından preoperatif dönemde anlamlı bir fark yoktur. Postop 1. haftada eklem hareket açıklığı ve ağrı skorları Grup 1'de anlamlı oranda düşüktür ($p<0,001$). 6. hafta incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemektedir.

Sonuç:TDA da insizyonun hangi pozisyonda kapatılacağı konusunda fikir birliği yoktur. Ancak literatürde ve bu çalışmada görüldüğü gibi fleksiyon pozisyonunda gerçekleştirilen onarımların fonksiyonel sonuçlarının erken dönemde daha iyi olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Diz replasman artroplastisi; hareket açıklığı; eklem; rehabilitasyon

Sorumlu Yazar*: Çağdaş PAMUK, Medical Park Silivri Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul/TÜRKİYE

E-mail: cagdasepamuk@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-6766-4969

Gönderim: 14.02.2019 kabul: 14.11.2019

Doi: 10.18663/tjcl.526983



Abstract

Aim: After total knee arthroplasty (TKA), there are publications showing the importance of soft tissue balance in pain control and functional results. In existing publications there is no consensus on which position should be the incision closed. In this study, we aimed to investigate the effect of the incision closure in the full flexion position or in full extension position during TKA and the effect on postoperative pain and function.

Materials and Methods: A total of 61 patients who were scheduled for TKA operation due to severe gonarthrosis were included in the study. Thirty patients who were sutured while the knee was in the maximum flexion position in the incision of the TKA sequence were identified as Group 1, and 31 patients sutured in the full extension position were determined as Group 2. Demographic characteristics (age, weight, body mass index (BMI)) of the patients. preop, postoperative 1st week, postoperative 2nd week motion range and pain scores were compared between the groups.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of VAS values in the preoperative period. In the 1st week postoperative range of motion and pain scores were significantly lower in Group 1 ($p < 0.001$). No significant difference was observed between the groups at the 6th week.

Conclusion: There is no consensus on which position the incision will be closed in TKA. However, in the literature and as seen in the present study, we think that the functional results of the repairs performed in the flexion position are better in the early period.

Key words: knee replacement Arthroplasty; range of motion; articular; rehabilitation

Giriş

Total diz artroplastisi (TDA) sonrasında ağrı düzeyini ve fonksiyonel sonuçları değiştiren birçok etken mevcuttur. Bunlar arasında kullanılan implantın tipi, cerrahi teknik, cerrahın tecrübesi gibi etkenler sıralanabilir [1-3]. Günümüzde erken ve geç dönemde hastaların ağrı düzeylerini değerlendirmek için ağrı skalaları kullanılmaktadır. Aynı zamanda operasyon sonrasında elde edilen eklem hareket açıklığı (EHA) da fonksiyonel sonuçları doğrudan etkilemektedir. Ağrının fazla olması, EHA'daki kısıtlılık, rehabilitasyon ve hastanede kalış süresini uzatabilmekte ve maliyeti arttırmaktadır [4-6].

Ağrı kontrolü ve fonksiyonel sonuçların artırılmasında yumuşak doku dengesinin önemini gösteren yayınlar mevcuttur. İnsizyon bölgesindeki gerginlik, hematoma oluşması aynı zamanda ekstansör mekanizmanın uyumsuz kapatılmasının erken dönemde kötü fonksiyonel sonuçlar doğurabileceği bildirilmiştir [7-14].

Dizin fleksiyon pozisyonundayken insizyonun kapatılmasının daha iyi fonksiyonel sonuçlar doğuracağını bildiren yayınlar olmakla birlikte, hangi pozisyonunda kapatılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur.

Bizde bu çalışmada TDA sırasında dizin tam fleksiyon pozisyonunda insizyonun kapatılması ile tam ekstansiyon pozisyonunda kapatılmasının, postoperatif ağrı ve fonksiyona

olan etkisini araştırmayı amaçladık. Dizin tam fleksiyon pozisyonunda yapılan onarımın fonksiyonel sonuçlarının daha iyi olacağını hipotez ettik.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışma için Medical Park Silivri Hastanesi başhekimliğinden ocak 2019 tarihinde izin alındı. Medical Park Hastanesi Akademik Kurulu'ndan etik onayı alınarak çalışma yapılmıştır. Bu çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uygun olarak hazırlanmıştır. Tüm hastalardan cerrahi girişim öncesinde yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır. Haziran 2017 tarihinden Nisan 2018 tarihine kadar ortopedi polikliniğine diz ağrısı nedeniyle başvuran, ileri derece gonartroz nedeniyle TDA operasyonu planlanan 61 hasta çalışmaya dahil edildi. Nöromusküler hastalık, geçirilmiş septik artrit hikayesi, preoperatif $>20^\circ$ varus ya da valgus, $>30^\circ$ fleksiyon kontraktürü bilateral aynı seans uygulanan operasyonlar ve revizyon cerrahileri çalışmaya dahil edilmedi. TDA sırasından insizyonu diz maksimum fleksiyon pozisyonundayken sütüre edilen 30 hasta Grup 1 olarak, tam ekstansiyon pozisyonunda sütüre edilen 31 hasta Grup 2 olarak belirlendi.

Cerrahi Prosedür

Tüm hastalar aynı cerrah tarafından spinal anesteziyle turnike hemostazı altında opere edildi. Orta hat insizyonunu takiben medial parapatellar yaklaşım kullanıldı. Tüm hastalarda çimentolu bağ koruyan genesis II (Smith & Nephew INC,

Memphis, TN) protez sistemi kullanıldı. Hiçbir hastada patella yüzey değişimi uygulanmadı, elektrokoter ile desensitizasyon yapıldı.

Grup 1'de insizyon maksimum fleksiyon pozisyonunda, Grup 2'de tam ekstansiyon pozisyonunda kapatıldı. Hastalar opeasyondan cerrahi dren klempli olarak çıkarıldı ve klemp operasyonun 2. Saatinde açıldı. 36 saat serbest drenajda takip edilerek cerrahi dren çekildi çekildi. Takip hemoglobun (hb) değerleri <9gr/dl. olan hastalara allojenik kan transfüzyonu yapıldı. Ağrı kesici protokolü olarak hastalara 8 saatte bir asetaminofen, 12 saatte bir tenoxicam rutin olarak uygulandı. İhtiyaç olması halinde tramadol dozlar arasında 8 saat olacak şekilde uygulandı. Derin ven tromboz profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin (Clexane,Sanofi) postoperatif 4 hafta boyunca uygulandı. Hastalar opeasonun 24. Saatinde tam yük verdirilerek yürütüldü ve aktif rom egzersizleri başlandı.

Hastaların ağrı düzeylerinin değerlendirmesi için visual analog scale (VAS) skoru kullanıldı. VAS skoru servis hemşireleri tarafından değerlendirildi. Fonksiyonel değerlendirme için EHA miktarı ölçüldü. EHA ölçümler ameliyatı yapan cerrah tarafından yapıldı.

Gruplar arasında (1) hastaların demografik özellikleri (yaş, kilo,beden kitle indeksi (BKİ)), (2) preop, postop 1. hafta, postop 2. hafta EHA değerleri ve VAS skorları karşılaştırıldı. İstatistikî değerlendirmeler SPSS versiyon 13 programı uygulanarak belirlenmiştir. Her parametre için SPSS korelasyon analizleri yapılmış gruplar arası karşılaştırmalar için Mann Whitney U-Testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 61 hastanın demografik özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 1)

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	Grup 1	Grup 2
Yaş	70,6±7,5	71,8±8,1
Cinsiyet		
Kadın	18(%64,2)	17(58,6)
Erkek	10(35,7)	12(41,3)
BMI	32,8 ±4,2	33,6±3,3
Ameliyat edilen taraf		
Sağ	13(%46,4)	12(%41,3)
Sol	15(%53,5)	17(%58,6)
Tüm sonuçlar ortalama, ± standart sapma, sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir		

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ) ve ameliyat edilen taraf açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.

(Tablo 2)'de Grup 1 ve Grup 2'ye ait EHA değerleri preop, postoperatif 1. hafta ve postoperatif 6. haftada ölçülen değerlerin ortalaması gösterilmiştir. (Tablo 3)'de

Tablo 2: Eklem hareket açıklığı değerleri

	Grup 1	Grup 2
Preoperatif	77,5±3,0	71,8±8,1
Postop 1. Hafta	94,1±3,4	88,9±3,5
Postop 6. Hafta	117,0±5,7	115,0±5,6
Tüm sonuçlar ortalama, ± standart sapma olarak gösterilmiştir.		

Tablo 3: VAS değerleri

	Grup 1	Grup 2
Preoperatif	7,3±0,6	7,3±0,6
Postop 1. Hafta	2,7±0,6	4,6±0,6
Postop 6. Hafta	1,9±0,7	2,0±0,7
Tüm sonuçlar ortalama, ± standart sapma olarak gösterilmiştir.		

VAS değerleri Grup 1 ve Grup 2 için preop, postoperatif 1. hafta ve postoperatif 6. hafta için gösterilmiştir.

Gruplar arasında VAS değerleri açısından preoperatif dönemde anlamlı bir fark yoktur. Postop 1. haftada VAS değeri Grup 1'de anlamlı oranda düşüktür (p<0,001). 6. hafta incelendiğinde gruplar arasında yine anlamlı bir fark görülmemektedir. EHA açısından da Preoperatif dönemde ve postoperatif 6. haftada gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Buna karşılık Postop 1. Hafta da EHA Grup 1'de anlamlı oranda fazladır (P<0,001). Gruplar arası istatistiksel analiz sonuçları (Tablo 4)'te gösterilmiştir. Ameliyat sonrası her iki gruptaki hastalarda da yara yeri ile ilgili komplikasyon izlenmedi.

Tablo 4: Gruplar arası VAS ve EHA değerlerinin karşılaştırılması

	VAS P*	EHA P*
Preoperatif	=0,904	=0,726
Postop 1. Hafta	=0,001	=0,001
Postop 6. Hafta	=0,594	=0,687
*P Mann-Whitney U testi		

Tartışma

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması ve hastaların postoperatif kayıtlı verilerinin 6 hafta ile sınırlı olmasıdır.

Çalışmamızda VAS değeri insizyonu tam fleksiyon pozisyonunda kapatılan hastalarda erken postoperatif dönemde [1.Hafta] anlamlı oranda düşüktür. Aynı grupta EHA değerinin de tam fleksiyon da onarım yapılmış hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda hastaların erken dönemdeki ağrı düzeyinin az olduğu ve EHA'sı yüksek olan hastaların fonksiyonel sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir [3]. Çalışmamızda insizyonun kapatılma



pozisyonu incelenmiş olup literatürde erken dönem ağrı ve EHA üzerine implant dizaynının, turnike kullanımının etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur [8-11].

Ekstensör mekanizmadaki uygunsuz onarımın kısılma ve gerginlik ile sonuçlandığının bildiren yayınlar mevcuttur [11,15-19]. TDA insizyonu kapatılırken dizin pozisyonu ekstensör mekanizmanın ideal pozisyonda kapatılması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

İnsizyonun fleksiyon pozisyonda kapatılmasının fonksiyonel sonuçları daha iyi etkilediğini bildiren yayınlar olduğu gibi ekstensiyon pozisyonunda da onarımın yapılabileceğini bildiren yayınlar vardır [16,20,21]. Biz çalışmamızda pozisyonun 1. Haftada anlamlı oranda ağrıyı azalttığı, EHA'yı arttırdığı sonucuna ulaştık. Buna karşılık 6. haftada fonksiyonel sonuçlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bunu tam ekstensör mekanizma adaptasyonundaki uygunsuzluğun ameliyatın erken döneminde fonksiyonel sonuçları kötü yönde etkilediği ancak takip eden dönemdeki rehabilitasyon sürecinde tekrar adaptasyonun sağlanabildiği olarak yorumlamaktayız.

King ve arkadaşları [15] çalışmasında insizyonun 120 derece fleksiyonda, Sukur ve arkadaşları, [22] 90 derece fleksiyonda kapatıldığında, ekstensiyon pozisyonuna göre daha iyi sonuçlar alındığını savunmuşlardır. Masri ve arkadaşları [16] 60 derece fleksiyon ile ekstansiyon pozisyonunu karşılaştırıp arada anlamlı bir fark olmadığını savunmuşlardır. Biz çalışmamızda her hastanın ekstensör mekanizma boyunun ve esnekliğinin farklı olduğunu düşünerek dizin maksimum fleksiyon pozisyonundayken onarım gerçekleştirdik. Ekstensör mekanizma diziliminin bu şekilde daha iyi adapte edilebileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda tüm hastalar aynı cerrah tarafından, aynı implant sistemi kullanılarak ameliyat edilmiştir. Bunu çalışmamızın üstün yanı olarak değerlendirmekteyiz. Bilindiği gibi implantın tipi ve kullanılan cerrahi teknik fonksiyonel sonuçları yakından etkilemektedir. Bu yönüyle çalışma gruplarımız homojendir.

Sonuç olarak TDA da insizyonun hangi pozisyonda kapatılacağı konusunda fikir birliği yoktur. Ancak literatürde ve bu çalışmada görüldüğü gibi fleksiyon pozisyonunda gerçekleştirilen onarımların fonksiyonel sonuçlarının erken dönemde daha iyi olduğu görülmüştür.

Çıkar Çatışması / Finansal Destek Beyanı

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Deng QF, Gu HY, Peng WY, Zhang Q, Huang ZD, Zhang C, Yu YX. Impact of enhanced recovery after surgery on postoperative recovery after joint arthroplasty: results from a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2018; 94: 678-93
2. Salmon P, Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker C. Recovery from hip and knee arthroplasty: patients' perspective on pain, function, quality of life, and well-being up to 6 months postoperatively. *Arch Phys Med Rehabil* 82: 360-66
3. Kornuijt A, de Kort GJL, Das D, Lenssen AF, Van der Weegen W. Recovery of knee range of motion after total knee arthroplasty in the first postoperative weeks: poor recovery can be detected early. *Musculoskelet Surg* 2019; Jan 9.
4. Grosso MJ, Neuwirth AL, Boddapati V, Shah RP, Cooper HJ, Geller JA. decreasing length of hospital stay and postoperative complications after primary total hip arthroplasty: a decade analysis from 2006 to 2016. *J Arthroplasty* 2019; 34: 422-25
5. Mears SC, Edwards PK, Barnes CL. How to decrease length of hospital stay after total knee replacement. *J Surg Orthop Adv* 2016; 25: 2-7
6. Waimann CA, Fernandez-Mazarambroz RJ, Cantor SB, Lopez-Olivo MA, Zhanq H, Landon GC, Siff SJ, Suarez-Almazor ME. Cost-effectiveness of total knee replacement: a prospective cohort study. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 592-99
7. Schwarzkopf R, Ho J, Quinn JR, Snir N, Mukamel D. Factors influencing discharge destination after total knee arthroplasty: a database analysis. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2016;7: 95-99
8. Niki Y, Takeda Y, Harato K, Suda Y. Factors affecting the achievement of Japanese-style deep knee flexion after total knee arthroplasty using posterior-stabilized prosthesis with high-flex knee design. *J Orthop Sci* 2015; 20:1012-18.
9. Ishida K, Shibamura N, Matsumoto T, Sasaki H, Takayama K, Toda A et al. Factors affecting intraoperative kinematic patterns and flexion angles in navigated total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015; 23: 1741-47.
10. Sugitani K, Arai Y, Takamiya H, Terauchi R, Nakagawa S, Ueshima K et al. Factors affecting range of motion after total knee arthroplasty in patients with more than 120 degrees of preoperative flexion angle. *Int Orthop* 2015; 39: 1535-40.
11. Bade MJ, Kittelson JM, Kohrt WM, Stevens-Lapsley JE. Predicting functional performance and range of motion outcomes after

- total knee arthroplasty. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93: 579–85
12. Dennis DA, Heekin RD, Clark CR, Murphy JA, O'Dell TL, Dwyer KA. Effect of implant design on knee flexion. *J Arthroplast* 2013; 28: 429–38
 13. Chiu KY, Ng TP, Tang WM, Yau WM. Review article: knee flexion after total knee arthroplasty. *J Orthop Surg* 2002; 10:194–202
 14. Hoogeboom TJ, van Meeteren NL, Schank K, Kim RH, Miner T, Stevens-Lapsley JE. Risk factors for delayed inpatient functional recovery after total knee arthroplasty. *Biomed Res Int* 2015: 167643 Epub 2015 Apr 16
 15. King TV, Kish G, Eberhart RE, Holzaepfel JL. The 'genuflex' skin closure for total knee arthroplasty. *Orthopedics* 1992; 15: 1057–58
 16. Masri BA, Laskin RS, Windsor RE, Haas SB. Knee closure in total knee replacement: a randomized prospective trial. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 331:81–86
 17. Smith TO, Davies L, Hing CB. Wound closure in flexion versus extension following total knee arthroplasty: a systematic review. *Acta Orthop Belg* 2010; 76: 298–306
 18. Motififard M, Heidari M, Nemati A. No difference between wound closure in extension or flexion for range of motion following total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24:74–78
 19. Komurcu E, Yuksel HY, Ersoz M, Aktekin CN, Hapa O et al. Effect of surgical closing in total knee arthroplasty at flexion or extension: a prospective, randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014; 22: 3067–73
 20. Emerson RH Jr, Ayers C, Head WC, Higgins. Surgical closing in primary total knee arthroplasties: flexion versus extension. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 331:74–80
 21. Cerciello S, Morris BJ, Lustig S, Corona K, Visonà E, Maccauro G et al. The role of wound closure in total knee arthroplasty: a systematic review on knee position. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016; 24: 3306-12.
 22. Şükür E, Öztürkmen Y, Akman YE, Senel A, Azboy İ. The effect of tourniquet and knee position during wound closure after total knee arthroplasty on early recovery of range of motion: a prospective, randomized study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136: 1773-80.

■ Review

Cardiovascular causes of dementia

Demansın kardiyovasküler sebepleri

Fulya Avcı DEMİR* 

Elmalı State Hospital, Department of Cardiology, Antalya/TURKEY

Abstract

Dementia, as a geriatric syndrome, is an increasing concern as the ageing population grows worldwide and it is more common due to enhanced diagnostic tools. The incidence of dementia is low before 75 years of age and increases exponentially with age, even in the oldest age groups. Dementia and heart health are in close relationship. Coronary artery disease risk factors, atrial fibrillation, heart failure and some medications given for cardiovascular diseases can lead to dementia via systemic effects and also worsen dementia. Prevention and treatment of cardiovascular disease in early ages and the choice of medications may affect prognosis of dementia as well as primary cardiovascular disease.

Keywords: Cardiovascular; dementia; elderly

Öz

Geriatrik bir sendrom olan demans, dünya çapında yaşlı popülasyondaki artış ve gelişmiş tanı araçları sebebiyle giderek artan bir sağlık problemidir. Demans insidansı 75 yaşından önce düşüktür ve ileri yaş gruplarında bile yaşla birlikte katlanarak artmaktadır. Demans ve kalp sağlığı yakın ilişki içindedir. Koroner arter hastalığı risk faktörleri, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar için verilen bazı ilaçlar sistemik etkiler ile demansa neden olabilir ve demansı kötüleştirebilir. Erken yaşta kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için uygun ilaç seçimi primer kardiyovasküler hastalığın yanı sıra demans prognozunu etkileyebilir.

Anahtar kelimeler: Kardiyovasküler; demans; yaşlı

Corresponding Author*: Fulya Avcı DEMİR , Elmalı State Hospital, Department of Cardiology, Antalya/TURKEY

E-mail: fulyaavcidemir@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0608-595X

Received:16.10.2019 accepted: 23.10.2019

Doi: 10.18663/tjcl.633782



Introduction

Dementia, as a geriatric syndrome, is an overall term for a set of symptoms that are caused by disorders affecting the brain. Symptoms may include memory loss and difficulties with thinking, problem-solving or language, severe enough to reduce a person's ability to perform everyday activities. A person with dementia may also experience changes in mood or behavior[1]. Dementia is not a specific disease. Many diseases can cause dementia, including Alzheimer's disease, vascular dementia (due to strokes), Lewy Body disease, head trauma, fronto-temporal dementia, Creutzfeldt-Jakob disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease. These conditions can have similar and overlapping symptoms. Some treatable conditions can produce symptoms similar to dementia, for example, vitamin deficiencies, thyroid disease, sleep disorders, or mental illness. It is therefore important to arrange for a full medical assessment as early as possible[2]. Dementia is an increasing concern as the ageing population grows worldwide and it is more common due to enhanced diagnostic tools. The incidence of dementia is low before 75 years of age and increases exponentially with age, even in the oldest age groups[3]. Amyloid accumulation eventually leading to AD neurodegeneration starts decades before clinical symptoms emerge like atherosclerosis process starts early in adulthood[4].

Vascular risk factors associated with dementia and cognitive impairment include hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, obesity and smoking. It is controversial whether or not some of these factors have a direct impact on the development of the specific neuropathological lesions in Alzheimer's disease(AD) or if the effects are mediated by cerebrovascular disease or both. Importantly, these vascular risk factors are modifiable, representing an opportunity for interventions that could prevent or postpone the onset of dementia with a possible major effect on public health[5,6].

Hypertension

Arterial hypertension is an important risk factor for the development of cerebrovascular events. The basal measurements of the middle age group were found to be at risk for the development of vascular dementia in the long-term follow-up of individuals who were compatible with hypertension[7,8]. Studies have shown that high systolic blood pressure is a significant risk factor for the development of vascular dementia[8,9]. In Honolulu Asia Aging Study patients were followed up for 25 years and at the end of this study it is found that 27% of dementia syndromes depends on

untreated hypertension[9]. In another study, including 1385 patients with mild cognitive disorder, after 2 years of follow-up, hypertensive patients with high systolic blood pressure were found to have faster cognitive deterioration and a significant deterioration in visual-motor abilities[10]. In addition to the fact that middle age hypertension is known as a definite risk factor, the results of late age hypertension studies on cognitive functions are contradictory. Optimal blood pressure value for brain functioning is important. Just like high blood pressure, too low arterial blood pressure or inappropriate treatment can disrupt the cognitive functions by disrupting brain blood flow[11]. In addition, rapid changes in blood pressure may affect cerebral blood supply. Hippocampus, the entorhinal cortex and the prefrontal cortex are the brain regions affected most by perfusion changes and also responsible for memory and executive functions[12,13]. There are also studies showing that increased pulse pressure is a risk factor for cognitive impairment and Alzheimer type dementia development[14].

Effects of hypertension treatment on dementia is also important. AHA/ASA recommends treating high blood pressure in patients who had a stroke before to prevent dementia occurrence. The same level of certainty and suggestion is not relevant for the treatment of hypertension and dementia after 80 years of age[15,16].

In patients ≥ 80 years of age hypertension treatment starting threshold is ≥ 160 mmHg and treatment target is 140-150 mmHg. In the elderly all hypertension drugs are recommended, but diuretics and calcium antagonists are preferred more frequently in isolated systolic hypertension[17].

If the average of systolic blood pressure is ≥ 130 mmHg treatment is recommended for the elderly (> 65 years) who are able to take care of themselves and the treatment target is < 130 mmHg[18]. Large population studies with longer follow-up period are needed to understand the effects of antihypertensive agents on cognition.

Hyperlipidemia

Atherosclerosis has an important role in the development of coronary artery disease(CAD) and dementia. Often, dementia shares the same etiologic factors as CAD. In Cardiovascular health study, patients with CAD had a higher incidence of dementia[19]. Cytotoxicity and inflammation, which are also related with hypercholesterolemia has an important role in the pathophysiology of dementia. Therefore, uncontrolled cholesterol load is a triggering factor in the brain atrophy. It is shown that middle age cholesterol is an independent risk factor for dementia development[20]. In autopsy studies,

it was observed that high LDL levels in early age significantly increased amyloid load[21]. It is the focus of interest that statin use will be associated with dementia, especially Alzheimer type dementia. Since older people usually have co-morbidities and their pharmacokinetics are different, lipid-lowering therapies should be initiated with low dose and dose titrations should be performed more carefully to achieve lipid therapy targets[22].

Heart Failure

It was understood that heart failure caused cognitive impairment and cognitive impairment progressed as the severity of the disease increased[23,24]. Mechanisms that explain the pathology and destruction are reduced neuron oxygenation, increased oxidative stress, and lack of amyloid removal. Decreased left ventricular ejection fraction and cardiac output has been associated with abnormal brain aging and impaired cognition[25,26]. It has been shown that cerebrospinal fluid decreases in patients with heart failure and this increases the frequency of cognitive impairment[27]. There is also relationship between heart failure medications and cognitive functions. Diuretic therapy which is one of the cornerstones of the treatment may effect electrolyte balance and hyponatremia may cause cognitive deterioration[28]. The correction of hyponatremia should also be managed extremely careful. Because if hyponatremia is remedied quickly, central pontine can cause irreversible brain damage by causing myelinolization.

Angiotensin 2 receptor blockers, which are frequently used in the treatment of heart failure has neuroprotective effects as a neuromuscular blocker[29].

For this reason, the side effects and protective effects of the drugs should be taken into consideration, the benefit and loss balance should be calculated and then medication should be decided. It may be better to follow old patients with heart failure in a multidisciplinary geriatric clinic including ideal rehabilitation programs.

Atrial Fibrillation

There is growing evidence that atrial fibrillation (AF) is associated with higher risk of dementia and Alzheimer's disease[30], raising the possibility that interventions targeting AF might prevent or delay some cases of dementia.

It is very well known that atrial fibrillation causes embolic strokes and silent cerebral emboli, also it deteriorates cognitive functions by causing cerebral hypoperfusion. Possible mechanisms include embolic strokes [31], silent cerebral emboli [32], and cerebral hypoperfusion [33,34]. It is not known

whether AF contributes to AD-associated neuropathologic changes such as neurofibrillary tangles and neuritic plaques. In a study supported by postmortem examinations, infarct areas in the brain were observed to be more frequent in patients with atrial fibrillation. It has been demonstrated in large meta-analyses that AF is an independent risk factor for dementia except causing stroke[35,36].

As a result, dementia and heart health are in close relationship. Cardiovascular disease, another common health problem among elderly people can lead to dementia via systemic effects and also worsen dementia. Prevention and treatment of cardiovascular disease in early ages and the choice of medications may affect prognosis of dementia as well as primary cardiovascular disease[5].

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References

1. Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W et al. NIH state-of-the science conference statement: preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010; 27: 1-27.
2. Kizil ET. Other Dementias. *J Psychiatry-Special Topics* 2017; 10: 37-43
3. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen project, Stockholm. *Neurology* 1997; 48: 132-38.
4. Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, Bourgeat P et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 1275-83.
5. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64: 277-81.
6. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447-51.
7. Love S, Miners JS. Cerebrovascular disease in aging and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 645-58.
8. Rönnemaa E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40 year follow-up of a population-based cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 31: 460-66.
9. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846-51.



10. Goldenstein FC, Allan I, Levery, Steenland NK. High Blood Pressure and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 67-73.
11. Mahoney JR, Verghese J, Goldin Y, Lipton R, Holtzer R. Alerting, orienting, and executive attention in older adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16: 877-89.
12. Gasecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 547-58.
13. Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Acker JD. Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology* 2007; 21: 149-57.
14. Waldenstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2008; 51: 99-104
15. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the AHA/ASA. *Stroke* 2011; 42: 2672-713.
16. Jennings JR, Mendelson DN, Muldoon MF et al. Regional grey matter shrinks in hypertensive individuals despite successful lowering of blood pressure. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 295-305.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018; 39: 3021-104
18. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2018; 138: 426-83
19. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1101-107.
20. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein-E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 487-95.
21. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003; 6: 199-205.
22. Catapano AL, Graham I, Backer GD et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016; 37: 2999-3058
23. Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *Journal of Geriatric Cardiology* 2014; 11: 329-37
24. Cermakova P, Eriksdotter M, Lund LH, Winblad B, Religa P, Religa D. Heart failure and Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine* 2015; 277: 406-25.
25. Jefferson AL. Cardiac output as a potential risk factor for abnormal brain aging. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 813-21
26. Jefferson AL, Himali JJ, Au R et al. Relation of left ventricular ejection fraction to cognitive aging (from the Framingham Heart Study) *Am J Cardiol* 2011; 108: 1346-51.
27. Paulson OB, Jarden JO, Godtfredsen J, Vorstrup S. Cerebral blood flow in patients with congestive heart failure treated with captopril. *Am J Med* 1984; 76: 91-95
28. Tulner LR, Van Campen JP, Kuper IM et al. Reasons for under-treatment with oral anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging* 2010; 27: 39-50.
29. Soto ME, van Kan GA, Nourhashemi F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Alzheimer's disease progression in older adults: results from the Reseau sur la Maladie d'Alzheimer Francais Cohort. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 1482-88.
30. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 76: 914-22.
31. Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ et al. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology* 2003; 60: 1082-1088.
32. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation* 1995; 92: 2178-82
33. Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke* 1980; 11: 35-38
34. Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 422-25
35. Dublin S, Anderson ML, Hebert SR et al. Neuropathologic Changes Associated With Atrial Fibrillation in a Population-Based Autopsy Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 609-15.
36. Poggesi A, Inzitari D, Pantoni L. Atrial fibrillation and cognition: epidemiological data and possible mechanisms. *Stroke* 2015; 46: 3316-21

■ Derleme

Ozon uygulaması ve oral cerrahideki yeri: Derleme

Ozone application and its place in oral surgery: A review

Pembe BOĞAÇ* , Erkan ERKMEN 

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı , ANKARA

Öz

Ozon (O₃) üç oksijen atomundan oluşan renksiz, keskin kokulu doğal bir gazdır. Atmosferin stratosfer tabakasında bulunur ve güneşten gelen zararlı ultraviyole ışınlarını süzer. Keşfinden sonraki ilkyıllarda dezenfeksiyon amacıyla kullanılırken yıllar içinde yapılan çalışmalar tıp alanında kullanımını artırmıştır. Antimikrobiyal, biyosentetik, analjezik, antihipoksik, immünmodülatör gibi özellikleri bulunan ozonun tedavi amacıyla kullanılması ile ilgili günümüzde birçok çalışma yapılmaktadır. Bu derlemede ozon ve ozonun kullanım alanları ile yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinden bahsedilmiştir.

Anahtar kelimeler : ozon; yara iyileşmesi; oral cerrahi

Abstract

Ozone (O₃) is a colorless , natural , pungent gas composed of three oxygen atoms. It is located in the stratosphere layer of the atmosphere and filters out harmful ultraviolet rays from the sun. In the first years after the discovery it was used for disinfection , the studies carried out over the years have raised the use of ozone in medicine. Many studies are being carried out today for the treatment of ozone with antimicrobial, biosynthetic, analgesic, antihypoxic and immunomodulator properties. In this review, general information about ozone is given; the usage areas of ozone and its effects on wound healing are mentioned.

Keywords : ozone; wound healing; oral surgery

Giriş

Ozon ilk olarak 1840 yılında C.F Schönbein tarafından keşfedilmiş ve kelime olarak Yunan dilinde koklamak anlamına gelen "ozein" den gelmektedir. Üç oksijen atomundan oluşan ozon doğal bir bileşiktir ve iki atomlu atmosferik oksijenin (O₂) yüksek enerji taşıyan formudur. Moleküler ağırlığı 47,98 g/mol'dür[1-4].

Ozon, oda sıcaklığında gaz formunda bulunur. Renksiz ve kendine özgü karakteristik keskin bir kokusu vardır. Kimyasal yapısı nedeniyle radikal bir molekül olmamasına rağmen ozon, florin ve persülfattan sonra bilinen en güçlü üçüncü oksidan maddedir[5-8].

Ozon, diğer gazlar (O₂, CO₂) gibi suda çözünebilir. Ozon oksijene göre 1,6 kat daha yoğun ve suda çözünürlüğü 10 kat daha fazladır. Saf suda diğer gazlar gibi Henry kanununa göre çözünür. Çözünmesi ısıya, basınca ve konsantrasyona bağlıdır. Biyolojik sıvılarda ise ozon oksijenden farklı olarak hızlıca biyomoleküller ile reaksiyona girer[6].

Ozon dünyayı saran atmosferin stratosfer tabakasındaki en önemli gazlardan biridir ve 1-10 ppm konsantrasyonları arasında bulunur. Atmosferdeki ozonun yaklaşık %90'ı stratosfer tabakasında yer alırken geriye kalan %10'luk kısmı ise atmosferin yere en yakın tabakası olan ve stratosfer tabakasının hemen altında yer alan troposfer tabakasında yer almaktadır. Güneşten gelen zararlı UV ışınlarını absorbe eden ozon böylece yerkürenin biyolojik dengesinin devam etmesine katkıda bulunmaktadır. Stratosfer tabakasında bulunan ozon, ultraviyole gazın etkisiyle bir taraftan oluşurken diğer taraftan da yok edilmektedir. Yüksek enerjiye sahip güneş ışınlarının normal oksijen moleküllerine (O₂) çarpmasıyla ortaya çıkan oksijen atomlarının ortamdaki diğer oksijen molekülleriyle birleşmesi sonucunda ozon (O₃) meydana gelir[4,5,7-11].

Sentetik olarak ise ozon elektron boşalımı yardımıyla soluduğumuz havadan ya da saf oksijenden elde edilir. Bu amaçla medikal ozon jeneratörlerinden yararlanılarak mikrogram (µg) düzeyinde ozon üretilir[1,5,7,8].

İlk ozon jeneratörü 1854 yılında Werner von Siemens tarafından Almanya'da üretilmiştir. Silindirik dielektrik tüp günümüzdeki ticari ozonun prototipidir. Terapötik olarak ilk kullanımı kanın saflaştırılması için C. Lender tarafından 1870'te yapılmıştır. 1911'de ozonun Dr. Kellock tarafından dezenfektan olarak difteride kullanılabileceği belirtilmiştir. 1915'te Dr. Albert Wolf I. Dünya Savaşında gangren ve yaraları ozonla tedavi etmiştir. 1935'te diş hekimliğinde ozonla ilgili ilk yayın yapılmıştır. Daha sonra gelen durgunluk döneminin ardından 1980'lerin sonunda medikal ozon ve dental araştırmalar ve pratik uygulamalarda yerini almıştır[1,12].

Ozon tedavi amaçlı kullanılacağı saf olarak uygulanmamalı ; belirli bir oranda oksijenle (en az %95 oranında) karıştırılmalıdır. Ozonun reaktif özelliğinden dolayı normal atmosfer havası ile teması engellenmelidir çünkü teması halinde toksik bir gaz olan nitrojendioksit (NO₂) oluşabilmektedir. Ozon üreticileri üstün kalitede ve ozonla reaksiyona girmeyen dayanıklı materyallerden (paslanmaz çelik ,nötral cam , teflon vb) üretilmiş olmalıdır[4,6,12].

Ozonun Doku Üzerindeki Etkileri

Ozonun uygulandığı doku üzerinde 12 farklı etki olduğu belirtilmektedir. Başlıca etkileri hücre metabolizmasının aktive edilmesi , hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin eritrosit mekanizmasının stimüle edilerek artırılması , immün sistemin güçlendirilmesi ve serbest radikal düzeyinin düşürülmesi olarak sıralanabilir[5,7,8,13].

Ozonun antiviral etkinliğini virüsün lipid zarfına etki edip parçalayarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir. En hassasları HCV (Hepatit C virüsü) , Herpes 1 ve 2 , HIV 1 ve 2 (AIDS) virüsüdür. Yapılan son çalışmalarda HCV viral yükünün azaldığı hepatik enzimlerde düzelmeye sağlandığı ve genel hasta sağlığının düzeldiği gösterilmiştir[4].

Uygun dozlarda uygulanan ozon kan ve diğer tüm dokular tarafından tolere edilir ve iyileştirici etkisini gösterebilir. Ozon tedavisine düşük dozdan başlanılıp (her ml kan için 10 µg/ml gaz) aşama aşama yükseltirilerek devam edilmesi gerekmektedir. Ozon yüksek oksidatif etkisinden dolayı doz ayarlamaları uygulanacak tedaviye göre titiz bir şekilde planlanmalıdır. Yüksek dozda uygulanan ozon dokularda toksik reaksiyonlara neden olabilir[3,5].

Ozon ; gaz , ozonlu su , zeytinyağı yada ayçiçeği formunda topikal veya lokal olarak uygulanabilir. Gaz formunda oldukça kararsız bir molekül olan ozonun havada birkaç dakika ömrü varken sudaki ömrü birkaç gündür. Bunun dışında ozon %100 saf zeytinyağı gibi yağ bazlı bir içerikte çözüldüğünde ise aylar veya yıllarca sürebilecek bir ömrü olduğu belirtilmektedir. Sistemik ve topikal ozon uygulamasının dış çekimi sonrası alveol kemiğindeki iyileşmesi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada dış çekimi takiben yapılan sistemik ozon uygulamasının alveol kemiğin iyileşmesini hızlandırdığı ancak benzer etkiyi topikal ozon uygulamasının yapamadığı bulunmuştur. Antiseptik ajan olarak kullanılan ozonlu suyun gaz formundaki ozon ve diğer antiseptik ajanlara (% 2 , %0,2 klorheksidin diglukonat ; %5,5 , %2,25 sodyum hipoklorit ; %3 hidrojen peroksit) göre sitotoksitesinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise ozonlu suyun diğerlerine göre daha az sitotoksite gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle ozonun sulu formu ağız

içi uygulamalar için biyoyumluluk açısından optimal düzeyde hücrelerin biyolojik özelliklerini korur[1,3,9,14-16].

Ozon ile diğer tedavi yönteminde hastadan alınan kan ozonlanılıp aynı hastaya tekrardan geri verilir. Ozonlanan kan intravenöz (İV) yolla yada kas içi enjeksiyon yoluyla uygulanabilir. Ozonun parenteral uygulamaları ; intravenöz, intraarteriyel , subkütanöz, intraperitoneal, intraplevral, intraartiküler, intradiskal, intraforaminal, intralezyonel , topikal yada lokorejyonel uygulamalar , nazal, tübal, auriküler, oral, vajinal, üretral veya mesane içi, rektal , kütanöz , dental uygulamalar gibi 30 farklı uygulama vardır[5,7,8].

Ozonun intravenöz uygulanmasından biri majör otohematerapidir. Bu yöntemde hastanın vücut ağırlığına oranlanarak bir miktar kan (100-200ml) ozona dayanıklı antikoaguanlı bir cam şişe içine alınır. Alınan kan her mililitresinde 10-80 µg/ml dozda ozon olacak şekilde eşit hacimde medikal ozon ile karıştırılır. Bu işlem yaklaşık 5-10dk içinde yapılmalıdır. Ozonlanmış kan tekrar aynı hastaya yaklaşık 15 dk içinde yavaşça geri verilir. Daha az miktarda kan kullanılarak yapılan tedaviye ise minor otohemoterapi adı verilmektedir. 5ml kan ,1 dk boyunca eşit hacimdeki ozon/oksijen karışımı ile karıştırılır ve zaman kaybetmeden kas içine enjekte edilmektedir. Uygulama bölgesinde çok seyrek de olsa ağrı ve şişme görülebilir. Bu ise enjeksiyon yerinde steril bir inflamasyon cevabının neden olur ve bölgeye nötrofil ve monositler gelerek denatüre proteinleri ve parçalanmış eritrositleri fagosite etmektedir. Eğer kan içinde HCV (Hepatit C virüsü), HBV (hepatit B virüsü) ve HIV (AIDS virüsü) gibi virüsler var ise ozon tarafından inaktive edilip parçalanmış bu virüs atıkları bölgeye gelen bu immün hücreler tarafından ortadan kaldırılmaktadır. Bu işlem aşya benzer bir etki yaratmakta ve bağışıklık sistemi bu antijenlere karşı koymaktadır. Böylelikle spesifik olmayan bağışıklık sistem aktivasyonu yapılmaktadır. Faustini ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada otohemoterapi veya intramuskuler enjeksiyon yapılan ozon tedavisi sonrasında 31 hastanın 6'sında HCV enfeksiyonu bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada Daschner, ozon otohemoterapisi sonrası hastalar arası cam enjektör değiştirilmemesinden dolayı olduğu tahmin edilen 2 hastada HCV ve 1 hastada da HCV-HIV enfeksiyonlarının birlikte oluştuğunu rapor etmiştir[7,17,18].

Ozon bunun dışında alerjik hastalıklarda da kullanılabilir. Majör yada minör otohematoterapiye uygun olmayan hastalarda ozonun rektal üfleme yoluyla verilmesi tercih edilir[4,5].

Ozonun verilmiş yöntemi ve süreleri hastanın genel durumuna göre değişebilir. Uygulamalar haftada 2 kez olacak şekilde top-

lam 8-12 kere yapılabilir . Haftada 3-5 kez olacak şekilde çok sık yapılan uygulamalar bu tedaviden alınacak cevabın azalmasına neden olabilir . Ancak hekimin uygun görmesi halinde her gün ya da günde 3 kez ozon uygulaması yapılabilir[5,7].

Tıptaki Ozon Uygulaması

Ozonun bugüne kadar 250 farklı patolojinin tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Uzun yıllardır tıp alanında : oftalmoloji , akut ve kronik bakteriyel veya viral hastalıklarda ; iskemik ,ortopedik ,dermatolojik ,pulmoner ,renal , hematolojik ve nörodegeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır[4,9,14].

Ozonun yara üzerinde bakteri enfeksiyonunu azaltmak ,yarayı onarmak ve yara bölgesindeki oksijen miktarını artırmak gibi etkileri vardır. Ozon uygulanan akut yada kronik yara bölgesinde yara iyileşmesinde görevli büyüme faktörlerinin aktivitesinde artar. Buna bağlı olarak da anjiyogenezis , fibroblast aktivitesi ve kollajen sentezde de artış sağlanır[5,7,19,20].

Ozon , atrofik ve işemik ülserler ile diyabete bağlı yaralar gibi kronik yaraların tedavisinde kullanılabilir. Zhang ve ark. yaptıkları bir klinik çalışmada Wagner Grade 2-4 arasında değişen 50 diyabetik ayak hastasına standart tedaviye ek olarak ozon uygulanmış, iyileşme oranlarının ve hızlarının arttığı bulunmuştur. Martinez-Sanchez ve ark. da yaptıkları çalışmada diyabetik ayak gelişmiş hastalarda ozon tedavisinin etkinliği değerlendirmiş ; ozon tedavisi uygulanan hastalarda antibiyotik tedavisi alanlara göre yara iyileşmesinin hızlandığı , hastanede kalma süreleri kısaldığı, kan şekeri düzeylerinin daha iyi kontrol edildiği ve antioksidan enzim düzeylerinin arttığı bulunmuştur[5,21-23].

Yanık tedavisi de ozonun kullanım alanlarındandır. Campnati ve ark. yaptıkları in vivo çalışmada ikinci derecedeki cilt yanıklarının tedavisinde topikal ozon yağı ve hyaluronik asitin etkileri karşılaştırmış ; ozonlu yağ, eritem, gerginlik, kaşıntı ve yanma hissi iyileştirmede hyaluronik asit kadar etkiliyken, anti-anjiyonik açıdan hyaluronik asit kadar etki göstermemiştir. Buna karşın ozonlu yağ postlezyonel hiperpigmentasyonda hyaluronik asitten daha çok etki göstermiştir[24].

Peritonitler , pürülan ve iyileşmeyen yaralar , dekübitisler , termik travmalar , akciğer ve pleura hastalıkları , artropatiler , arteriosklerozis , diabetes mellitus komplikasyonları , pankreatitler ve lumbal disk hernilerinin tedavisi gibi ozonun birçok kullanım alanı daha vardır[7,8,25].

Ozon tedavisinin yan etkisi çok azdır. Bugüne kadar bildirilen yan etkiler, uygulama hatalarına bağlı lokal komplikasyonlardır. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği (favizm) ,

özellikle erken dönem olmak üzere gebelik , anjiyotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörü tedavisi görenler , hipertiroidi , kanama bozukluğu, kontrol altına alınamayan kardiyovasküler hastalıklar ve ozona reaksiyon veren astım hastaları ozon tedavisi uygulanması riskli olan gruplardır[6].

Akciğer ve gözler ozonun toksik etkisine en hassas olan organlardır. Gözdeki irritasyonu ve akciğere etkileri ; konsantrasyon, sıcaklık ve neme maruz kalınan süreye göre değişir. Ozon inhalasyonu , boğazda irritasyon ve buna bağlı öksürük, rinitis, baş ağrısı , kusma, bronşiyal mukoza ve pnömosit hücrelerine bağlı olarak gelişen akciğer ödemi sebeptir olabilir. Böyle durumlarda hastaya oksijen ,askorbik asit , E vitamini ve n-asetilsistein gibi destekleyici tedaviler uygulamak gerekir[5,8,26].

Literatürde sedef hastalığının tedavisinde otohemotransfüzyonla oksijen-ozon uygulanan bir vakada gaz embolismine bağlı ölümün olduğu bir vaka rapor edilmiştir[27].

Oral Cerrahi ve Ozon Uygulaması

Ozon, diş hekimliğinde esas olarak dezenfektan özelliklerinden dolayı yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Pedodonti , endodonti, periodontoloji, protez ve restoratif diş hekimliğinde çürük lezyonlarını tedavi edilmesinde, dolgudan önce restorasyon kavitetlerinin sterilize edilmesinde , protez temizlemesine , kök kanalları ve periodontal ceplerin tedavisinde; ülserasyon ve herpetik lezyonların etrafında epitelyal hücre yara iyileşmesinin sağlanmasında , antimikrobiyal dezenfektan ve yara iyileştirici özelliklerinden ötürü aktif olarak kullanılmaktadır. Oral cerrahide ise ozon hemostası ve lokal oksijen desteğini sağlamada ; bakteriyel üremeyi durdurmada, TME disfonksiyonlarında ,trismusta , postoperatif ağrının önlenmesinde , avülse dişlerinin yüzeyinin temizlenmesinde, yumuşak doku lezyonlarının (aftöz ülserler ,herpes simpleks , herpes zoster vb) tedavisinde kemikte ve yumuşak dokuda iyileşme dokularının tedavisinde , alveolitis vakalarında , periimplantitis tedavisinde ; inatçı osteomyelit vakalarının antibiyotik , cerrahi müdahale ve hiperbarik oksijen ile kombine tedavisinde , bifosfanat ilişkili osteonekrozun tedavisinde, diş transplantasyonunda ve reimplante edilecek avülse dişlerin kök yüzeylerinin dekontaminasyonlarında ve cerrahi operasyon öncesi ve sonrası yara bölgesinin dezenfeksiyonu gibi durumlarda ozon tedavisi kullanılabilir[2,4,9,14,28-31].

Al-Omiri ve ark. rekürrent aftöz stomatit tedavisinde ozon uygulamasının etkinliği değerlendirmiş ve çalışmanın sonucunda ozon uygulamasının ağrıyı azalttığı ve yara boyutlarını küçültüp yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirmiştir[28].

Avülse dişlerle ilgili Ebensberger ve ark. yaptıkları bir çalışmada avülse dişlerin 2 dakika boyunca irrigasyonu yapılmış ve immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Çalışma sonucunda dekontamine olan diş kök yüzeyleri üzerindeki periodontal hücrelerin zarar görmediği belirtilmiştir[9,32].

Reimplantasyonla ilgili yapılan başka bir çalışmada 23 tane çekilmiş üçüncü molar dişte yapılan immünohistokimyasal analizlerin sonucunda kök yüzeyine 1 dk'lık izotonik serum yada ozonlu su uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda segmentoblast ve periodontal fibroblast proliferasyonu arasında izotonik serum ve ozonlu su arasında fark bulunmamış ancak ozonlu su uygulanan dişlerde proliferasyonda az da olsa bir artış bulunmuştur[31].

Agrillo ve ark. yaptıkları bir çalışmada bifosfanata bağlı çene kemiklerinde nekroz olan hastalara cerrahi öncesi ve sonrası antifungal , antibiyotik tedavisinin yanısıra ozon tedavisi uygulanmıştır. Sonuçlar ozon tedavisinin cerrahi ve ilaç tedavisinin etkisini artırdığını , semptomları yok ederek lezyonlarda iyileşme sağladığını ve lezyonların ilerlemesini sıfırladığını göstermiştir. Aynı araştırmacıların yaptıkları başka bir çalışmanın sonucunda da bifosfanat kaynaklı avasküler osteonekrozu olan hastalarda diş çekimleri ile birlikte ozon tedavisi uygulanmış ve ozon uygulaması ile diş çekiminin güvenilir olduğu bildirilmiştir[33,34].

Stokloben ve ark. implant cerrahisi öncesi ve sonrasında , periimplantitis tedavisinde cerrahi alana ozon uygulamasının steril bir cerrahi ortam sağladığını , iyileşmeye yardımcı olduğunu ve postoperatif dönemde hasta konforunu artırdığını belirtmiştir ancak benzer bir çalışmada Matsumura ve ark. ozonun implantlar etrafındaki periodonsiyumun rejenerasyonunda osteoblastik aktivite için gingival hücrelerin stimülasyonu üzerinde bir etkisi olmadığı belirterek farklı bir sonuç belirtmiştir[4,9,35].

Kazancıoğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada asemptomatik çift taraflı gömülü üçüncü molar dişleri olan 60 hastayı çalışmaya dahil etmiş ve ozon uygulamasının ağrı , ödem ve trismus üzerindeki tedavi edici özelliği incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda ozonun ödem ve trismus açısından kontrol grubu ve çalışma grubu arasında bir farklılık yaratmadığı ancak ağrı ve kullanılan analjezik tablet sayısının ozon uygulanan çalışma grubunda daha az olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca hasta memnuniyetinin değerlendirilmesi için OHIP-14 anketi kullanılmış ve anket sonucunda ozon uygulamasının hasta memnuniyeti üzerinde olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir[9].

Burdurlu ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada ise mandibular gömülü üçüncü molar cerrahisi sonrası topikal ozon ve klorheksidin uygulamasının alveolit ve yara iyileşmesi üzerine

etkilerini araştırılmış ; ozon uygulamasının klorheksidin uygulanan ve herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubuna göre anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir[36].

Osteotomiler sonrası oluşabilecek enfeksiyonlar da ozonun kullanım alanlarındandır. Stübinger ve ark. yaptığı çalışmada ozonlu suyun yumuşak doku iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğu klinik ve histolojik olarak belirtilmiştir. 250 hastayı içeren çalışmada üçüncü molarların osteotomileri sırasında soğutma ve çalkalama sırasında ozonlu su kullanılmış ve enfeksiyöz komplikasyonların azaldığı bulunmuştur. Aynı araştırmacılar radyoterapi gören 11 hastayı içeren başka bir çalışmada ise yüksek doz radyoterapi sonrası ağız içi enfekte kemiklerde de ozonun lokal etkinliği araştırmış, çalışma sonucunda 9 hastanın yara bölgesinde hiperemi ile beraber tamamen iyileşme sağlanmıştır. Mandibula açık kırıklarının tedavisinde lokal uygulanan ozonlu suyun osteogenezisi optimize etmek ve post-travmatik enflamatuvar komplikasyonlarını önlemedeki etkinliğinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise ozon tedavisinin mandibulanın açık kırıklarında konvansiyonel tekniklere yardımcı olduğunu ve enflamatuvar komplikasyon gelişimini engellediği belirtilmiştir[31,37].

Alveolit tedavisinde ozon tedavisi ile antibiyotikle kombine alveojel tedavisinin etkinlikleri karşılaştırıldığında ozon grubunda herhangi farklı bir sistemik bir tedaviye gerek duymadan iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiği bulunmuştur[38].

Oral mukozitisin tedavisinde ozon tedavisi öneren bazı çalışmalar da mevcuttur. Oral mukozitisin tedavisinde lazer ve ozonun etkisinin karşılaştırıldığı deneysel bir çalışmada ise düşük dozlu lazer terapisi ozondan daha etkili bulunmuştur[39].

Literatürde ozonun sinir yaralanması üzerine etkinliğini araştıran güncel araştırmalar vardır. Tavşan modeller üzerinde yapılan bir çalışmada mental sinir yaralanması üzerinde ozon ve biyofotomodülasyon tedavisinin etkileri değerlendirilmiş ve her iki çalışma grubunda da daha iyi bir iyileşmenin gerçekleştiği, ozon ve biyofomodülasyon sonrası oluşan schwann hücrelerinin belirgin şekilde daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Öztürk ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada ise ozon ve metilprednizolon tedavisinin ezilme tipi siyatik sinir hasarından sonra rejenerasyon üzerindeki etkileri değerlendirilmiş, ozon ve metilprednizolonun kombine kullanıldığı çalışma grubunda kontrol grubuna ve sadece ozon yada metilprednizolon kullanılan çalışma grubuna göre ezilme tipi siyatik sinirin rejenerasyonun üzerinde belirgin bir üstünlüğü olduğu bulunmuştur[40,41].

Sonuç

Yukarıda bahsedildiği gibi ozonun organizmada oluşturduğu etkilerden dolayı çoğu hastalığın tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Ozon tedavisi diğer medikal tedavilerle kıyaslandığında daha ucuzdur ve yapılan birçok bilimsel çalışmanın sonucuna göre güvenle kullanılabilirliği belirtilmiştir. Ozon tedavisi klinik durumu iyileştirmekte , komplikasyon riskini azaltmakta , yara iyileşmesini hızlandırmakta ve hasta memnuniyetini artırmaktadır. Tıpta , veterinerlikte ve diş hekimliğinin diğer alanlarında olduğu gibi oral cerrahi alanında da birçok endikasyonu mevcuttur. Bununla birlikte hala daha ozonun etki mekanizmasının birçok yönden açıklanmasına ihtiyaç vardır. Ülkemizde ve tüm dünyada devam eden klinik ve ozon çalışmaları bu mekanizmanın daha ayrıntılı açıklanmasına katkı sağlayacaktır[4-6].

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Yeğin Z, Tosun G. Diş hekimliğinde ozon ve kullanım alanları. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2013; 1: 116-22.
2. Gupta G, Mansi B. Ozone therapy in periodontics. Journal of medicine and life 2012; 5: 59-67
3. Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance?: Implications for the therapy of human immunodeficiency virus infection and several other diseases. Medical hypotheses 1996; 46:150-54.
4. Korkmaz DH, Küçükkolbaşı H. Diş Hekimliğinde ozon uygulamaları. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2013;23:125-34.
5. Güzel Ö, Yıldar E, Erdikmen D. Medikal Ozon ve Veteriner Cerrahide Kullanımı. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2011; 37: 177-84.
6. Özler M, Öter Ş, Korkmaz A. Ozon Gazının Tıbbi Amaçlı Kullanılması. TAF Preventive Medicine Bulletin 2009; 8: 59-64.
7. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Archives of medical research 2006; 37: 425-35.
8. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques J. Ozone therapy in medicine and dentistry. J Contemp Dent Pract 2008; 9: 75-84.
9. Kazancıoğlu H, Kurklu E, Ezirganlı S. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. International journal of oral and maxillofacial surgery 2014; 43: 644-48.

10. Baysan A, Lynch E. The use of ozone in dentistry and medicine. *Primary Dental Care* 2005; 12: 47-52.
11. Lynch E. Evidence-based caries reversal using ozone. *Journal of esthetic and restorative dentistry : official publication of the American Academy of Esthetic Dentistry* 2008; 20: 218-22.
12. Seidler V, Linetskiy I, Hubalkova H, Stankova H, Smucler R, Mazanek J. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague medical report* 2008; 109: 5-13.
13. Li LJ, Yang YG, Zhang ZL et al. Protective effects of medical ozone combined with traditional Chinese medicine against chemically-induced hepatic injury in dogs. *World journal of gastroenterology* 2007;13(45):5989-94.
14. Kotze M, Butow KW, Olorunju SA, Kotze HF. Ozone treatment of alveolar bone in the cape chacma baboon does not enhance healing following trauma. *Journal of maxillofacial and oral surgery* 2014; 13: 140-47.
15. Huth KC, Jakob FM, Saugel B et al. Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *European journal of oral sciences* 2006; 114: 435-40.
16. Erdemci F, Gunaydin Y, Sencimen M et al. Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2014; 43: 777-83.
17. Clavo B, Pérez JL, López L et al. Ozone therapy for tumor oxygenation: a pilot study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2004; 1: 93-98.
18. Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica* 1990; 75: 510-15.
19. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oil in skin diseases: A Review. *Mediators of Inflammation* 2010; 1-10
20. Kim HS, Noh SU, Han YW et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *Journal of Korean medical science* 2009; 24: 368-74.
21. Aktaş Ş. Diyabetik ayakta fiziksel yardımcı yöntemleri. *TOTBİD Dergisi* 2015; 14: 462-69
22. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q. 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: 273-5
23. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *European Journal of Pharmacology* 2005; 523: 151-61.
24. Campanati A, De Blasio S, Giuliano A et al. Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial-to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. *Burns* 2013; 39: 1178-83.
25. Lu W ,Li YH, He XF . Treatment of large lumbal disc herniation with percutaneous ozone injection via the posterior-latera route and inner magrin of the facet joint. *World Journal of Radiology* 2010; 2: 109-12
26. Verhein KC, Jacoby DB, Fryer AD. IL-1 receptors mediate persistent, but not acute, airway hyperreactivity to ozone in guinea pigs. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2008; 39: 730-38.
27. Marchetti D, La Monaca G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *The American journal of forensic medicine and pathology* 2000; 21: 144-47.
28. Al-Omiri MK , Alhijawi M , AlZarae BK, AbulHassan RS, Lynch E. Ozone Treatment Of Recurrent Aphthous :A Double Blinded Study. *Scientific Reports* 2016; 6: 1-7.
29. Burns DT. Early problems in the analysis and the determination of ozone. *Fresenius' journal of analytical chemistry* 1997; 357: 178-83.
30. Saini R. Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *Journal of natural science, biology, and medicine* 2011; 2: 151-53.
31. Stübinger S, Sader R, Filippi A. The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. *Quintessence international* 2006; 37: 353-59.
32. Ebensberger U, Pohl Y, Filippi A. PCNA expression of cementoblasts and fibroblasts on the root surface after extraoral rinsing for decontamination. *Dental Traumatology* 2002; 18: 262-66.
33. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2007; 18: 1071-75.
34. Agrillo A, Sassano P, Rinna C, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with bisphosphonates. *Journal of Craniofacial Surgery* 2007; 18: 1068-70.
35. Matsumura K, Hyon SH, Nakajima N, Tsutsumi S. Effects on gingival cells of hydroxyapatite immobilized on poly(ethylene-co-vinyl alcohol). *Journal of biomedical materials research Part A* 2007; 82: 288-95.
36. Burdurlu Ç, Delilbaşı Ç, Deniz E, Arslan A. Mandibüler gömülü üçüncü molar cerrahisi sonrası topikal ozon ve klorheksidin uygulamasının alveolit ve yara enfeksiyonu üzerine etkilerinin araştırılması. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences* 2011; 17: 17-23.



37. Homutinnikova N, Durnovo E. The Effect of Ozone on the Lipid Peroxidation Processes in Case of Mandible Fractures. Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery Russia 1999; 1-42.
38. Cruz Guerra O, Menéndez Cepero S, Martínez Jordán ME, Vázquez C. Aplicación de la ozonoterapia en el tratamiento de la alveolitis. Revista Cubana de Estomatología 1997; 34: 21-24.
39. Bayer S, Kazancioglu HO, Acar AH, Demirtas N, Kandas NO. Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model. Lasers in medical science 2017; 32: 673-77.
40. Ozturk O, Tezcan AH, Adali Y et al. Effect of ozone and methylprednisolone treatment following crush type sciatic nerve injury. Acta chirurgica brasileira 2016; 31: 730-35.
41. Yucesoy T, Kutuk N, Canpolat DG, Alkan A. Comparison of Ozone and Photo-Biomodulation Therapies on Mental Nerve Injury in Rats. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2017; 75: 2323-32.

■ Derleme

Klinik biyokimya da biyolojik varyasyon: referans değışim değeri ve bireysellik indeksi

Biological variation in clinical biochemistry: reference change value and individual index

Erdem ÇOKLUK* 

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE

Öz

Değişiklik (varyasyon), yaşam süresinin ve ritmik biyolojik döngülerin bir sonucu olabilmesine rağmen, birçok analitin biyolojik çeşitliliği, en basit modelde, homeostatik bir ayar noktasının etrafındaki rastgele dalgalanma olarak tanımlanabilir. Biyolojik varyasyon birey içi ve bireyler arası bileşenlerinin büyüklüğünü tanımlamak için çok sayıda koşulu basit deneysel yöntem ile açıklamaktadır. Bu deneysel teknik kullanılarak üretilen ortalama birey içi ve bireyler arası biyolojik değerler ile ilişkili olarak RCV(referans değışim değeri) ve II(bireysellik indeksi) hakkında bilgi ve yorum yapılabilmektedir. Ayrıca, geleneksel popülasyona dayalı referans değerlerin kullanımı ve uygunluğu, test sonuçlarını bildirmenin en iyi yolunu, numune toplamanın en uygun şeklini ve en büyük potansiyel kullanımı olan test prosedürünü belirlemeyi, epidemiyolojide kullanılan güvenilirlik katsayısının hesaplanmasını, herhangi bir yeni test prosedürünün geliştirilmesini, belirtilen bir olasılık ile belirli bir yüzde içindeki homeostatik ayar noktasını tahmin etmek için gereken örnek sayısının belirlenmesi için kullanılabilir. Bu ve buna benzer kullanım kolaylıklarının sağlanmasında yer almasından dolayı, bu derlemede biyolojik varyasyon, referans değışim değeri ve bireysellik indeksi hakkında bilgi sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Biyolojik varyasyon; referans değışim değeri; bireysellik indeksi

Abstract

Although variation may be the result of life cycle and rhythmic biological cycles, the biodiversity of many analytes can be described as the simplest model, a random fluctuation around a homeostatic setpoint. Biological variation describes a number of conditions with simple experimental methods to define the magnitude of the intra- and inter-individual components. Information and comments can be made about RCV (reference change value) and II (individuality index) in relation to the mean intra- and inter-individual biological values generated using this experimental technique. Furthermore, the use and suitability of conventional, population-based reference values, the best way to report test results, determining the test method that is the most appropriate form and the greatest potential use of the sample collection, calculating the reliability coefficient used in the epidemiology, the development of any new test procedure, it can be used to determine the number of samples required to estimate the homeostatic setpoint in a given percentage. In this review, we aimed to present information about biological variation, reference change value and individuality index.

Keywords: Biological variation; reference change value; individuality index

Sorumlu Yazar*: Erdem Çokluk, Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya/TÜRKİYE

E-mail: erdemcokluk@sakarya.edu.tr

ORCID: 0000-0002-6205-5109

Gönderim: 06.10.2018 Kabul : 29.07.2019

Doi: 10.18663/tjcl.467978



Giriş

Biyolojik varyasyon

Değişiklik (varyasyon), yaşam süresinin ve ritmik biyolojik döngülerin bir sonucu olabilmesine rağmen, birçok analitin biyolojik çeşitliliği, en basit modelde, homeostatik bir ayar noktasının etrafındaki rastgele dalgalanmalar olarak tanımlanabilir (1). Biyolojik varyasyon verileri biyolojik belirteçlerin potansiyel klinik önemini değerlendirmek için gerekli bir unsur olarak düşünülmektedir.

Biyolojik varyasyonun doğası ve bileşenleri

Bazı analitler, kişinin ömrü boyunca değişmekte, bu da referans aralıkların belirlenmesinde kronolojik yaşa göre tabakalaştırma yapılmasına neden olmaktadır. Buna ek olarak, bazı analitlerin öngörülebilir biyolojik döngüleri veya ritimleri bulunmaktadır. Bu döngüleri en az;

- Günlük ritimlerin bulunduğu, günün farklı zamanları
- Aylık döngülerin bulunduğu, ay boyunca farklı zamanlar
- Farklı mevsimler (etkileyen faktör olduğunda) olarak belirtilebiliriz.

Bu doğal döngüsel değişimler, aynı bireyden elde edilen, seri olarak ölçümleri yapılan analitler sonuçlarının sayısal değerlerindeki (seri olarak ölçülen) farklara katkıda bulunacaktır (1). Klinik olarak önemli döngüsel ritimleri bulunmayan birçok analit için, bu önemli bir sorun değilken, bu ritimleri bilmek hayati önem taşımaktadır (1). Hasta numuneleri, test sonucunun uygulanacağı klinik amaç için uygun döngüde toplanmalıdır. Beklenen/bilinen bir ritim veya döngünün bulunmaması, hastalığın varlığı ile ilgili önemli ipuçları verebilmekte ve bu da dinamik fonksiyon testlerinin temelini oluşturmaktadır (1).

Herhangi bir kişinin test sonuçları üç faktöre bağlı olarak zamanla değişmektedir:

- Pre-analitik etkiler; örneğin postür ve turnike uygulama süresi gibi örnekleme için kişinin hazırlanması veya örnek toplama işlemi süreci değiştirebilmekte,
- Analitik rasgele hata (hassasiyet) - ve muhtemelen sistematik hata (örneğin kalibrasyondan kaynaklanan bias değişiklikleri),
- Homeostatik ayar noktası çevresindeki doğal rastgele biyolojik çeşitlilik (bu birey içi veya bireysel biyolojik varyasyon olarak adlandırılmaktadır) (1).

Aynı testi için farklı bireylerden ölçülen her bir sonuç birbirinden farklı olacaktır. Çünkü, bireylerin homeostatik ayar noktaları genellikle birbirinden farklı olmakta, bu fark da bireyler arası biyolojik varyasyon olarak tanımlanmaktadır (1).

Biyolojik varyasyon ile ilgili terimler

Varyasyon, yaşam süresinin ve ritmik biyolojik döngülerin bir sonucu olabilmesine rağmen, birçok analitin biyolojik çeşitliliği, en basit modelde, homeostatik bir ayar noktasının

etrafındaki rastgele dalgalanma olarak tanımlanmaktadır (2).

Homeostatik ayar noktası: Bir bireyin sonuçlarının zaman içerisinde etrafında dolaştığı değer olarak tanımlanmaktadır (2).

Homeostatik model: Analitin rastgele davrandığını ve her bireyin homeostatik bir ayar noktasına sahip olduğunu varsayan zaman serileri analizi için bir model olarak tanımlanmaktadır (2).

Birey içi biyolojik varyasyon (CVI): Birey içi veya bireysel biyolojik çeşitlilik, bireylerin homeostatik ayar noktası etrafındaki ortalama rastgele dalgalanmadır (2).

Bireyler arası biyolojik varyasyon (CVG): Bireyler arası biyolojik çeşitlilik, bireylerin belirlenen homeostatik ayar noktaları arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (2). Matematiksel terimlerle birlikte birey içi biyolojik varyasyon ve bireyler arası biyolojik varyasyon genellikle sırasıyla; CVI ve CVG şeklinde varyasyonun katsayısı (CV) olarak ifade edilmektedir (2).

Referans değişim değeri (RCV): Bir kişinin seri sonuçlarında önemli bir değişiklik olmadan önce, önceden belirlenmiş bir olasılıkta aşılması gereken değer (2). Bir başka deyişle, iki sonuç arasındaki değişikliğin klinik önemini betimleyen sayısal değere klasik olarak kritik fark veya referans değişim değeri denmektedir (3).

Bireysellik indeksi (II): Varyasyonun biyolojik bileşenlerinin basit oranı olarak hesaplanan birey içi varyasyonun bireyler arasına oranı olarak tanımlanmaktadır (2, 3).

Sabit limit: Klinik hareketin bir ölçütü, yeterlilik testleri ya da dış kalite değerlendirme yöntemlerinin kabul edilebilirliği için bir kriter olarak kullanılan, bazı farklı yöntemlerle belirlenen bir değer olarak tanımlanmaktadır (2).

Pre-analitik varyasyon: Bir test sonucunu elde etme sürecinin analiz öncesi kısmından kaynaklanan varyasyon olarak tanımlanmaktadır (2).

Analitik varyasyon (CVA): Bir bireyde ölçümü yapılan tüm analitlerden elde edilen değerlerin farklı zamanlardaki farklı sonuçların toplam varyasyonuna katkıda bulunan, kararsızlık ve ön yargı (bias) bileşenlerinden oluşan, analiz işleminin doğasında yer alan varyasyondur. Toplam analitik hata, ölçüm belirsizliği (I: Impresizyon) ve doğruluktan sapma (B: Bias) olarak ifade edilen analitik özelliklere ait tahminlerin birlikte etkilediği toplam hata ile belirlenmektedir. Bu analitik özellikler CVA'nın ana kaynakları olarak kabul edilmektedir (4)(17). Laboratuvar pratiğinde ölçüm belirsizliği, tekrarlı analizler ve dağılımın standart sapması (SD) veya varyasyon katsayısının (CV) hesaplanmasıyla belirlenmektedir.

Toplam izin verilebilir hata (TEa): Toplam hata için kalite belirteci olarak ifade edilmekte, genellikle; bias + 1.65 * kesinlik, olarak tanımlanmakta, ancak farklı şekillerde de ifade edilebilmektedir.

Genel formül $TE = bias + n * kesinlik$ tir. (n: istenen güven aralığı için sabit değerdir).

Toplam analitik hata = Rasgele Hata + Sistemik Hata

İdeal koşullar altında toplam analitik hata sifıra eşittir, ancak I, büyük ölçüde yöntem bağımlıdır ve kullanılacak yöntemin dikkatli seçimiyle azaltılabilirse de hiçbir zaman sifır olamamaktadır. Yalnızca sistemik hata değişimi (ΔSE) sifır olabilir ($\Delta SE \geq 0$), çünkü random hata değişimi (ΔRE) her zaman sifırdan büyüktür ($\Delta RE > 0$), bu durum hatanın doğasından kaynaklanmaktadır. Total hatanın sifırdan büyük olması kaçınılmaz olduğu için her bir saptamanın TE'si belirlenen bir sınırın altında olmalıdır. Bu sınır, "izin verilen toplam analitik hata" (TEa) olarak adlandırılmakta ve bir klinik laboratuvar da belirlenen her analiz için farklı olmaktadır (1).

Normal değer ve test sonuçlarının yorumlanması

Klinik laboratuvarlarda elde edilen test sonuçlarının yorumlanması sıklıkla topluma dayalı referans aralıklarla karşılaştırılarak yapılmaktadır (1).

Belirli bir test için verilen referans aralığı içindeki tüm sonuçların 'normali' yansıttığı düşüncesi her durum için doğru olmayabilir. Buna göre "normal değer" terminolojisinin kullanımı günümüzde terk edilmiştir. Sağlıklı ve hastalıklı teriminin laboratuvar tarafından değerlendirilebilmesi için Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC), normal değer

yerine referans değer ve bununla ilişkili olarak referans birey, referans sınır, referans aralık ve gözlenen değerler terimlerinin kullanılmasını önermektedir (5).

Biyolojik varyasyon verileri ile ilgili semboller ve formüller

Biyolojik varyasyon ve ilişkili parametreler için yaygın olarak kullanılan terim ve semboller Fraser (6)'ın çalışmasında belirtilmiş olup, yayınlarda yer alan orijinal isimlendirme korunmuş olan tablo 1'de yer almaktadır. Fakat bu sembollerin kullanımı ile ilgili henüz bir harmonizasyon sağlanamamıştır (7). Bu farklılık ile ilgili olarak Ana-Maria Simundic (8) ve ark. 2009-2013 yılları arasında Web of Science veritabanında yer alan alanında popüler 13 dergide "biyolojik varyasyon" anahtar sözcüğü ile yaptıkları aramada toplam 241 makaleye ulaşmış, bunların 125'inin biyolojik varyasyon ile ilişkilendirilmiş, belirlenen 125 makaleden 62'sinin de biyolojik varyasyon terim ve semboller ile direkt ilişkili olduğu saptanmıştır. Elde edilen bu verilerden bireysel kullanım için 68 terim ve 25 sembol, gruplar için ise 47 terim ve 18 sembol'un uygun olarak kullanıldığını tespit etmişlerdir (Tablo 2)(8). Ana-Maria Simundic (8) ve ark. tutarlı kullanım amacıyla biyolojik varyasyon bileşenleri ve ilişkili diğer parametreleri için aşağıda yer alan terim ve sembollerin kullanımı önermişlerdir.

Tablo 1. Bireylere ve gruplara uygulanabilir BV bileşenini tanımlamak için en sık kullanılan terim ve semboller

Terim	Terim sıklığı	Sembol	Sembol sıklığı
Bireyler için uygulanabilir			
Within-subject biological variation	18	CVI	35
Intraindividual biological variation	11	CVw	8
Intraindividual variation	11	CVi	7
Intraindividual variation	10	CVw	6
Within-subject variation	9	CVW	6
Within-subject coefficient of variation	5	CVi	6
Intraindividual variability	4	CVwithin-subject	3
Within-person biological variation	4	CVbiological	3
Within-person variation	4	CVb	3
Intraindividual biological variation	3		
Intraindividual CV	3		
Within-subject CV	3		
Within-subject biological variation	3		
Applicable to groups			
Between-subject biological variation	16	CVg	29
Interindividual variation	14	CVg	7
Between-subject variation	7	CVg	5
Interindividual biological variation	5	CVb	4
Interindividual CV	5	CVb	2
Interindividual variability	5		
Between-person variation	4		
Between-subject coefficient of variation	4		
Interindividual variation	4		



Tablo 2. Biyolojik çeşitlilik verileri ile ilgili semboller ve formüller.

Kısaltma	Tanımlama	Formül	
S2T	Tüm ölçümlerin total varyansı	$(S2A + S2I + S2G)$	
S2I+A	Ortalama birey içi total varyans		
S2A	Ortalama çalışma içi analitik varyans		
S2I	Ortalama birey içi BV	$(S2I+A - 1/2S2A)$	
S2G	Bireyler arası BV	$([(2kr - 1)/2k(r - 1)] \{S2T - S2A - [(2kr - 2)/(2kr - 1)] S2I \}, k \text{ birey başına toplanan numune sayısı } r \text{ birey sayısı})$	
CVT	Birey içi total varyasyon katsayısı		
CVA	Analitik varyasyon katsayısı		
CVI	Birey içi biyolojik varyasyon katsayısı		
CVG	Bireyler arası biyolojik varyasyon katsayısı		
II	Bireysellik indeksi	$(S2I+A/S2G)$	
RCV	Referans değişim değeri		$(2.77 (CVA^2 + CVI^2)^{0.5})$
D	İstenen yakınlık derecesi		
n	İstenen yakınlık derecesinde homeostatik ayar noktasını tahmin etmek için gerekli numune sayısı (D)	$1.962 (CVA^2 + CVI^2)/D^2$	
IH	Heterojenite indeksi (gözlenen CVT 'nin teorik CV)	$(CVT/[(2/k - 1)^{1/2} \times 100], k \text{ birey başına alınan numune sayısı})$	

- **Birey içi biyolojik varyasyon (CVI):** Bir gruptaki bireylerden toplanan varyasyon olarak tahmin edilen tek bir birey içindeki varyasyon.
- **Bireyler arası biyolojik varyasyon (CVG):** Bir grup bireyin merkezi eğilimleri arasındaki varyasyon.
- **Analitik varyasyon (analitik kararsızlık) (CVA):** türetme ve türeme modu (tekrarlanabilirlik, güvenilirlik veya toplam gibi) ve analiz sayısı, çalışma sayısı ve zaman periyodu verilerek daima açıklığa kavuşturulmalıdır.
- **Referans değişiklik değeri (RCV):** Bir bireyden elde edilen 2 seri sonuçtan önemlilik için gerekli olan fark, her zaman kullanılan formüle, yani $21/2Z \times (CVA^2 - CVI^2)^{1/2}$ eşlik etmeli; olasılığı ve farkların tek yönlü veya çift yönlü olarak hesaplandığını belirtmek için Z-skoru tanımlanmalıdır.
- **Bireysellik indeksi (II):** Analitik ve birey içi varyasyonun bireyler arası biyolojik varyasyona oranı olarak tanımlanmakta ve her zaman hesaplama için kullanılan formüle eşlik etmelidir: tercih edilen $(CVA^2 - CVI^2)^{1/2} / CVG$ veya şimdi daha kullanışlı görünen CVI / CVG 'dir (8).

Biyolojik varyasyon bileşenlerinin belirlenmesi ve çalışma prosedürleri

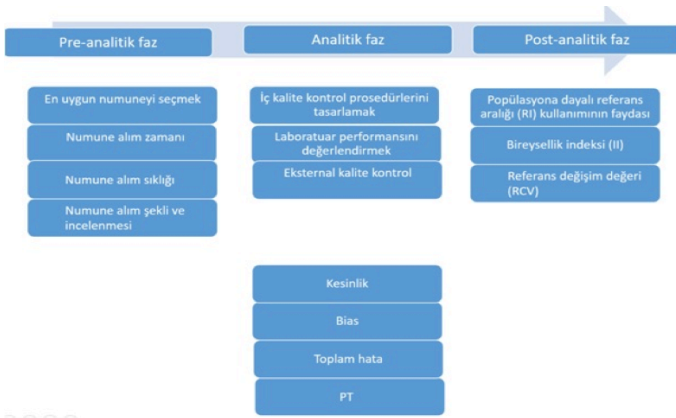
Biyolojik varyasyonun birey içi ve bireyler arası bileşenlerinin

büyükliğini tanımlamak için çok sayıda koşul olmasıyla birlikte aşağıda yer alan basit deneysel yöntem sıklıkla tercih edilmektedir (1).

1. Görünürde sağlıklı gönüllülerden oluşan küçük bir grubu alınır (ya da araştırılan analiti etkileyen herhangi bir hastalığa sahip bireylerden).
2. Her bireyden düzenli aralıklarla bir dizi numune alınır, pre-analitik varyasyon en aza indirilir.
3. Numuneler analiz için saklanır.
4. Analitik varyasyon kaynakları en aza indirgenerek tekrarlı analiz yapılır.
5. Verilerin büyük bölümünden farklı olan sonuçlar dışlanır.
6. Analitik, birey içi ve bireyler arası biyolojik varyasyon bileşenleri varyansın basit istatistik analiz tekniği ile (ANOVA) belirlenir (1).

Biyolojik varyasyon verilerinin kullanım alanları

Bu deneysel teknik kullanılarak üretilen ortalama birey içi ve bireyler arası biyolojik değerler ile ilişkili RCV ve II hakkında bilgi ve yorum yapılabilmektedir (1). Biyolojik varyasyonun bileşenleriyle ilgili veriler, aşağıdaki özelliklerin belirlenmesinde kullanılmaktadır (1). Biyolojik varyasyon verilerinin laboratuvar süreçlerinde çeşitli kullanım alanlarının şematik hali şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Biyolojik varyasyon verilerinin laboratuvar süreçlerinde çeşitli kullanım alanları

- Kesinlik
- Bias
- İzin verilen toplam hata
- Yöntemler arasında izin verilen fark
- Bir bireyin seri sonuçlarında meydana gelen anlamlı değişiklik görülmeden önceki (referans değişiklik değeri) değişiklik tespiti
- Bir kişinin seri sonuçlarındaki bir değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek
- Kalite yönetiminde kullanılmak üzere nesnel delta-kontrol değerlerini üretmek

Birey içi ve bireyler arası biyolojik varyasyonu karşılaştırmak,

- Geleneksel popülasyona dayalı referans değerlerin kullanımının faydası ve uygunluğu değerlendirmeyi; örneğin yaş ve cinsiyete göre tabakalı referans değerlerin neden klinik karar vermeyi geliştirdiğini açıklamayı,
- Test sonuçlarını bildirmenin en iyi yolunu, en iyi numune toplamayı ve en büyük potansiyel kullanımı olan test prosedürünü belirlemeyi,
- Epidemiyolojide kullanılan güvenilirlik katsayısının hesaplanmasını,
- Herhangi bir yeni test prosedürünün geliştirilmesini,
- Belirtilen bir olasılık ile belirli bir yüzde içindeki homeostatik ayar noktasını tahmin etmek için gereken örnek sayısının belirlenmesi ve şekil 9'da yer alan diğer amaçları sağlamak için de kullanılabilir (1).

Sağlık ve hastalık durumlarında Biyolojik varyasyon

Laboratuvarlarda sıkça ölçülen çoğu analitin BV'si ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır (9-12). Bu çalışmalardan bazılarında

serum ve 24 saatlik idrardaki birçok analit değerlerinin CVI'sı incelenmiştir (10). Genel olarak birey sayısı, kullanılan yöntem, popülasyon ve çalışmaya ait zaman ölçeği değişse de CVI tahminlerinin birbirine yakın olduğu gözlenmiş, CVI değerlerinin ise daha çok tekrar sayılarından etkilendiği belirtilmiştir (13). Benzer çalışmalarla hemostatik mekanizmaların yaşlanma süreci boyunca azaldığı ve BV'un yaşla birlikte arttığı gösterilse de, BV'nin genç ve yaşlı popülasyonda farklı olduğuna dair fazla sayıda kanıt bulunamadığı da bildirilmektedir (10). Ricos ve arkadaşları (12) 15 bilimsel dergide yer almış 45 yayından elde edilen ve 34 hastalığa ait yaklaşık 66 parametreyi içeren bir veri tabanı hazırlamışlardır. Vakaların çoğunda hastalık grubundaki CVI değerlerinin sağlıklı grup ile aynı düzeyde olduğu gözlenmiştir. Çalışılan analitlere ait hasta bireylerden elde edilen CVI dağılımlarının, sağlıklı bireylerde gözlenen CVI dağılımının içinde yer aldığı belirtilmiştir. Parametrelerin kullanılabilir ölçümlerinin az sayıda olması ve çalışma yöntemlerinin farklılıklar göstermesi nedeniyle bu veriler sabit istatistiksel karşılaştırma için kullanılmamaktadır. Gözlenen farklılıkların klinik uygulamalar üzerindeki etkisinin az olduğu ve çoğu durumda hastalığa özgü anlamlı farklılıkları belirlemenin gerekmediği de vurgulanmaktadır (13, 14). Bununla birlikte, literatür taramaları sonucunda BV'lerin bir kısmının bazı hastalık tanıları almış kişilerde hesaplandığında, sağlıklı bireylerde olduğu gibi sabit bir değer olduğu da belirtilmektedir. Sole´tormos G. ve ark. yaptığı çalışmada (14) sağlıklı ve prostat kanseri olan bireylerde BV'nin aynı olduğunu bildirmişlerdir. Ricos ve ark. (12) karaciğer hastalıklarında alfa-fetoprotein, paget hastalığında alkalın fosfataz, over kanseri CA125 ve CA15.3, kolorektal kanserde karsinoembriyonik antijen, böbrek hastalığında kreatinin, diabetes mellitusta HbA1c, lipoprotein a ve idrar albümin kreatinin oranı için sağlıklı ve hastalık tanısı alan bireylerde farklı BV değerleri bulunduğuna bildirmişlerdir.

Biyolojik varyasyon verileri üzerine mevcut veritabanları

Biyolojik varyasyonun bileşenleri verilerinin her laboratuvarında üretilmesi gerekmemektedir, çünkü biyolojik varyasyon tahminleri tüm bireyler için sabit kabul edilmektedir. Analit aslında hastalığın etkisinde olsa bile, hastalık kronik ya da kararlı durumdaysa, CVI'nın sağlıklı kişilerle aynı büyüklükte olduğu varsayılmaktadır (1). Ancak homeostatik ayar noktalarında hastalık nedeni değişiklik olabile de etrafındaki varyasyonlar değişmemektedir (1). Bu nedenle biyolojik varyasyon üzerine mevcut veritabanları tüm laboratuvarlarda kullanılabilir. İlk olarak John Ross, 1982'de kesinlik değerlendirmesi üzerine bir makale ile çalışmanın zaman aralığını, CVI ve CVG değerlerini

bunlarla birlikte diğer indeksleri ve referansları listeleyen yayınlanmış verileri derlemiş, Callum Fraser ise 1988'de bu tip bir modeli izleyerek çalışmayı 1992'de güncellemiştir. Günümüze kadar çok sayıda analit için, biyolojik varyasyon hesaplamalarının yapıldığı çalışmaların olduğu bilinmektedir (15-17). Tüm mevcut biyolojik varyasyon hesaplamaları ilk olarak 1999 yılında Ricos ve arkadaşları tarafından derlenmiş ve bu konuyla ilgili her iki yılda bir güncellenen bir veritabanı oluşturulmuştur (17). Veri tabanının güncelleştirilmesi en son 2012 yılında yaklaşık 369 analit için yapılmıştır (<http://www.westgard.com/biodatabase-2012-update.htm>) adresinde yer almaktadır (18). Ayrıca yine European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) tarafından kurulan Biological Variation Working Group da yeni bir veritabanı oluşturmak için çalışmalar yürütmektedir (<https://www.eflm.eu/site/page/a/1148>). Bununla birlikte biyolojik varyasyonları henüz hesaplanmamış yüzlerce analit bulunmaktadır. İleride yapılacak olan çalışmalarda bu özel testlere odaklanmak gerekmektedir (18).

Referans değişim değeri ve bireysellik indeksi

Bir bireyin ardışık iki sonucu arasındaki değişikliğin klinik önemi değerlendirilirken analitik ve biyolojik varyasyon hesaplamaları dikkate alınır (preanalitik varyasyon ihmal edilebilir). Ardışık iki sonuç arasındaki değişikliğin klinik anlamlılığını nicelleştiren sayısal değer klasik olarak kritik fark veya RCV olarak bilinmekte (19) ve aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır:

$$RCV = k \times \sqrt{2} \sqrt{(CVA^2 + CVI^2)}$$

Bu formülde k değeri % 95 güven aralığı için 1,65 olarak belirlenmiştir. Yine CVA ve CVI sırasıyla analitik ve birey-içi varyasyon katsayısıdır (19). Bazı yazarlar bu formülün (karekök içindeki bölüm yerine CV(I+A) da kullanılmaktadır (20). Bu her iki formül ile elde edilen sonuçlar hemen hemen aynıdır. Laboratuvarların istenilen kalite değerlerine ulaşabilmesi için CVA << CVA olması gerektiğinden ve böylelikle esas olarak CVI'ya bağlı olduğundan, RCV değeri bütün laboratuvarlar için aynı kabul edilmektedir (17). Analitlerin çoğunluğunun yüksek bireyselliğinden dolayı (CVI < CVG) sağlık durumundaki değişiklikler için, RCV değerinin kullanılması popülasyona dayalı referans aralıkları kullanımından daha iyi bir yaklaşım olarak görünmektedir (15).

Popülasyona dayalı referans değerlerin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi

Popülasyona dayalı referans değerler bireysellik indeksi (individuality index, II) ile adlandırılmakta olup CVI/CVG veya (CVA+CVI)/CVG oranı ile belirlenmektedir. Bu indeks 1'in altında olduğunda bir bireyin ardışık iki sonucu RCV' nin üzerinde fakat popülasyona dayalı referans aralıklarının içinde

yer alabilmektedir. Bireysellik indeksi 1' in üzerinde olan analitler için tek bir testin sonucunu, yalnızca popülasyona dayalı referans aralıkları ile karşılaştırmak yeterli olabilmektedir. Bu değerlendirme, bireysellik indeksinin 0,6 veya altında ve 1,4 veya üstünde olduğu durumlarda oldukça duyarlı görünmektedir (20).

Sonuç

Klinik olarak değerlendirilen hastalardan istenen ve yapılan analiz neticesinde mevcut durumda topluma dayalı referans aralıkları rehber alınarak düşük-normal-yüksek şeklinde değerlendirme yapılmakta ve gerekli durumlarda ileri araştırmalara yönlendirilmektedir. İleri araştırma gerekmeyen hastalarda ise mevcut sonuçlar göz önünde bulundurularak tedavi başlanmaktadır. Bireysellik İndeksleri ve Referans Değişim Değerlerinin belirlenmesi bir hastanın mevcut durumu hakkındaki değişiklikler konusunda klinisyeni daha doğru yönlendirmesine olanak sağlayacak belirteçler olup, topluma dayalı referans aralıklarının kullanılabilirliğinin, klinik olarak karar verme sürecine katkısını ve bir bireyden alınan ardışık numunelerin sonuçları arasındaki farkın önemini değerlendirmeye katkı sağlayacaktır. Bu uygulamalar yakın gelecekte rutin hizmet veren bütün laboratuvarlarda kullanılmaya başlanacak ve elde edilen laboratuvar sonuçlarının daha doğru yorumlanması ile ilgili faaliyetlerinin geliştirilmesine zemin oluşturacaktır.

Sonuç olarak mevcut derlemede bu ve buna benzer kullanım kolaylıklarının sağlanmasında yer almasından dolayı, biyolojik varyasyon, referans değişim değeri ve bireysellik indeksi hakkında bilgi sunduk.

Çıkar çatışması /finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice: Amer. Assoc. for Clinical Chemistry; 2001.
2. Peterson JC, Hill RH, Black RS, Winkelman J, Tholen D. Review of proficiency testing services for clinical laboratories in the United States—final report of a Technical Working Group. Division of Laboratory Systems, CDC, April. 2008.
3. Menditto A, Patriarca M, Magnusson B. Understanding the meaning of accuracy, trueness and precision. Accreditation and quality assurance. 2007; 12: 45-47.
4. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ. Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi. Ankara, Türk Biyokimya Derneği Yayınları 2000; 106-23.






5. Fraser CG. Inherent biological variation and reference values. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2004; 42: 758-64.
6. Yılmaz FM, Kiral S. An underestimated preanalytical error source: Centrifuge temperature. *Turkish Journal of Biochemistry* 2013; 38.
7. Braga F, Panteghini M. Generation of data on within-subject biological variation in laboratory medicine: an update. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2016; 53: 313-25.
8. Simundic A-M, Kackov S, Miler M, Fraser CG, Petersen PH. Terms and symbols used in studies on biological variation: the need for harmonization. *Clinical chemistry* 2015; 61: 438-39.
9. Ricos C, Jiménez CV, Hernández A, Simón M, Perich C, Alvarez V et al. Biological variation in urine samples used for analyte measurements. *Clinical chemistry* 1994; 40: 472-77.
10. Fraser CG, Cummings ST, Wilkinson SP, Neville RG, Knox J, Ho O et al. Biological variability of 26 clinical chemistry analytes in elderly people. *Clinical chemistry*. 1989; 35: 783-86.
11. Lacher D, Hughes J, Carroll MD. National health statistics reports. National Center for Health Statistic 2010; 21: 1999-2002.
12. Ricós C, Iglesias N, García-Lario J-V, Simón M, Cava F, Hernández A et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Annals of clinical biochemistry* 2007; 44: 343-52.
13. Biosca C, Ricós C, Lauzurica R, Galimany R, Petersen PH. Reference change value concept combining two delta values to predict crises in renal posttransplantation. *Clinical chemistry* 2001; 47: 2146-48.
14. Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 1342-51.
15. Fraser C. Biological variation in clinical chemistry. An update: collated data, 1988-1991. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1992; 116: 916-23.
16. Sebastian-Gambaro MA, Liron-Hernandez FJ, Fuentes-Arderiu X. Intra- and inter-individual biological variability data bank. *European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry* 1997; 35: 845-52.
17. Ricós C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario J, Hernandez A, Jimenez C et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1999; 59: 491-500.
18. Minchinela J, Ricós C, Perich C, Fernández-Calle P, Alvarez V, Domenech M et al. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2014 update. 2012.
19. Petersen PH, Rustad P. Prerequisites for establishing common reference intervals. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2004; 64: 285-92.
20. Ricos C, Cava F, García-Lario J, Hernandez A, Iglesias N, Jimenez C et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2004; 64: 175-84.

To cite this article: Özel Ö, Altunay K, Cesur S, Hatipoğlu ÇA, Arslan K, Kınıklı S. Neisseria meningitidis serogrup B menenjitisi tanısı alan bir olgu nedeniyle alınan enfeksiyon kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesi. Turk J Clin Lab 2019; 10: 533-536.

■ Olgu Sunumu

Neisseria meningitidis serogrup B menenjitisi tanısı alan bir olgu nedeniyle alınan enfeksiyon kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesi

Neisseria meningitidis serogroup B meningitis case and to overview the infection control measures

Özlem ÖZEL¹ , Kerime ALTUNAY² , Salih CESUR*¹ , Çiğdem ATAMAN HATIPOĞLU¹ ,
Kader ARSLAN¹ , Sami KINIKLI¹ 

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

² Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi, Ankara/Türkiye

Öz

Neisseria meningitidis gram negatif diplokok olup ülkemizde toplum kaynaklı menenjitin yaygın etkenlerinden biridir. Meningokok menenjitinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve kemoprofilaksi bulaşın önlenmesi açısından önemlidir. Bu yazıda, Neisseria meningitidis serogrup B'ye bağlı olarak menenjit gelişen, 20 yaşındaki bir asker sunularak askeri birlik ve hastanın yakın temaslılarına yönelik alınan enfeksiyon kontrol önlemleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Neisseria meningitidis, menenjit, enfeksiyon kontrol önlemleri, kemoprofilaksi

Abstract

Neisseria meningitidis is a gram negative diplococcus and is one of the common causes of community-acquired meningitis in our country. In meningococcal meningitis, taking infection control measures and chemoprophylaxis is important for the prevention of transmission. In this article, a 20-year-old military personnel who developed meningitis due to Neisseria meningitidis serogroup B was presented and the infection control measures taken for the military unit and those with close contact with the patient were reviewed.

Keywords: Neisseria meningitidis; meningitis; infection control measures; chemoprophylaxis

Sorumlu Yazar*: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

E-posta: scesur89@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-4960-7375

Gönderim: 21.07.2018 kabul : 12.08.2018

Doi: 10.18663/tjcl.446581

Giriş

Neisseria meningitidis (N. meningitidis)'in neden olduğu meningokok infeksiyonları aşı ile korunulabilen hastalıklar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Meningokokların neden olduğu menenjit ve meningokoksemi Türkiye'de ve tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir [1].

Her yıl dünyada yaklaşık 500.000 invazif meningokok infeksiyonu ve infeksiyona bağlı yaklaşık 50.000 civarı ölüm geliştiği tahmin edilmektedir. Meningokok infeksiyonlarının mortalite oranı %10-14 arasında değişmektedir. Olguların %11-19'unda ise uzun dönemde sekel gelişebilmektedir

[1-3]. N. meningitidis bakteriyel menenjit etkeni olan diğer bakteriler arasında epidemilere neden olması nedeniyle önemlidir. Günümüzde meningokokların 13 serogrubu tanımlanmışsa da, bunların sadece beşi (serogrup A, B, C, W135 ve Y) insanda sık, ikisi (serogrup X ve Z) ise nadiren hastalık yapabilir. Ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde serogrup C'ye bağlı hastalık yaygınken, son yıllarda muhtemelen Hac'dan taşınan suşlara bağlı olarak W135 serogrubuna bağlı infeksiyonlarda artış gözlenmektedir [1]. Meningokok hastalığı geciren hasta ile yakın temas eden kişilerde, hastayla 1 metreden yakın teması olanlarda ve hastaya müdahale eden sağlık personeline infeksiyon gelişme riski artmıştır. Kemoprofilaksi, meningokok hastalığı ile yakın teması olan yüksek risk altındaki aile bireyleri, yakın temaslılar ve sağlık çalışanlarına verilmelidir [2-6]. Bu yazıda, askeri birlikte Neisseria meningitidis serogrup B menenjit gelişen 20 yaşında bir asker olgu sunulmuş, birlikte ve yakın temaslılara yönelik alınan enfeksiyon kontrol önlemleri ve kemoprofilaksi uygulaması gözden geçirilmiştir.

Olgu

Bir aydır Samsun'da asker olan 20 yaşında erkek hasta 4 gündür ateş, baş ağrısı, uykuya meyil şikayetleri ile acil servise başvurmuş. Fizik muayenesinde; ateşi 37.5C, Nabız:76/dk, KB:120/60 mm/Hg, genel durumu bilinç açık koopere, oryante idi. Ense sertliği pozitif, Kernig ve Brudzinski bulguları pozitif. Lomber ponksiyon yapılan hastada beyin omurilik sıvısı (BOS) mikroskopisinde; her alanda yoğun lökosit görüldü. Hastaya BOS ve kan kültürleri alındıktan sonra sonra seftriakson 2x2 gr i.v. başlandı. Beyin omurilik sıvısı biyokimyasında; BOS proteini: 986mg/dl , glukoz:1mg/dl (eş zamanlı kan glukozu:110 mg/dl) olarak saptandı. BOS kültüründe çukolata agar ve kanlı agar besiyerlerinde Gram negatif diplokok üredi. Etken Mikrobiyoloji laboratuvarında konvansiyonel yöntemler (katalaz, oksidaz testi, maltoz fermentasyonu) ve Phoenix otomatize tiplendirme

ve antibiyotik duyarlılık yöntemiyle Neisseria meningitidis (N. meningitidis) olarak tanımlandı. Ankara İl Halk Sağlığı Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi ile temasa geçildi. Hastayla temas eden sağlık personeline, yakın temaslı aile bireylerine, aynı koğuştaki askerlere, hastayla en az 8 saat ve üzeri hastayla birlikte seyahat eden kişilere siprofloksasin veya seftriakson veya rifampisin kemoprofilaksisi başlandı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Solunum Yolu Patojenleri Referans laboratuvarında spesifik antiserumlarla kültürde üreyen etkenin N. meningitidis serogrup B olarak raporlandı, Moleküler Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarında aynı suşun multipleks real time polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile de N.meningitidis serogrup B olduğu saptandı. Seftriakson tedavisi 10 güne tamamlanan ve kliniği düzelen hasta taburcu edildi.

Tartışma

Meningokoklar tüm dünyada ve Türkiye'de önde gelen bakteriyel menenjit etkenlerinden biri olup, mortalite ve morbiditeye neden olabilir [1-3].

İnvaziv meningokokal hastalıklar içerisinde en sık görüleni menenjittir ve olguların yaklaşık olarak %40-65'inde görülür. Meningokoklara bağlı menenjitte ani başlayan baş ağrısı, ateş, kusma, miyalji, fotofobi, ajitasyon, konsantrasyonda azalma, uyuşukluk, döküntüyle birlikte veya döküntü olmaksızın meninks irritasyon bulgularının (ense sertliği, Kernig ve/veya Brudzinski bulguları) meningokokal menenjitin önemli klinik ve muayene bulgularıdır. Çok nadiren kranial sinir tutulumları görülebilir [3,7,8].

Sunduğumuz olguda ateş, baş ağrısı, uykuya eğilim şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenede ateş, ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları pozitif. Sunduğumuz olguda döküntü saptanmadı. Lomber ponksiyonda hastada beyin omurilik sıvısı (BOS) mikroskopisinde; her alanda yoğun lökosit görüldü, Gram boyamada mikroorganizma görülmedi, kültürde Neisseria meningitidis üredi.

Spesifik antiserumlarla ve PZR yöntemiyle kültürde üreyen etkenin N. meningitidis serogrup B olduğu belirlendi. Meningokokların 13 serogrubu tanımlanmışsa da, bunların sadece beşi (serogrup A, B, C, W135 ve Y) insanda sık, ikisi (serogrup X ve Z) ise nadiren hastalık yaptığı bildirilmektedir. Meningokok serotiplerinin dağılımı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde serogrup C'ye bağlı hastalık yaygınken, son yıllarda muhtemelen Hac'dan taşınan suşlara bağlı olarak W135 serogrubuna bağlı infeksiyonlarda artış gözlenmektedir [1]. Neisseria meningitidis serogrup B'nin tüm dünyada salgınlara neden

olduğu, serogrup A ya göre insidansı düşük olmasına rağmen, Yeni Zelanda'daki Pasifik Adalıları ve Maoris bölgelerinde insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir [3].

Ceyhan ve ark. [9] Türkiye'de pediatrik yaş grubunda bakteriyel menenjit etkenlerini prospektif olarak araştırdıkları çok merkezli çalışmada 243 hastada bakteriyel menenjit etkeni saptanırken, etkenlerin dağılımı %56.5 N. meningitidis, %22.5 Streptococcus pneumoniae, %22.5 Haemophilus influenzae olarak belirlenmiştir. Çalışmada en sık bakteriyel menenjit etkeni N. meningitidis olarak belirlenirken, serogrupların dağılımı; %42.7 W135, %31 B, % 2.2 Y ve %0.7 A olarak bildirilmiştir.

Türkiye'den Kadayıfçı ve ark. [10] İstanbul'da 0-79 yaş arası 1000 kişilik bir popülasyonda N. meningitidis nazofareks taşıyıcılığını 6 kişide (%0.6) belirlemişlerdir. Meningokok taşıyıcılığının en fazla olduğu yaş aralığı 21-40 yaşlar arasında belirlenmiş, izolatların biri dışında hepsinin serogrup B olduğu saptanmıştır. Turhan ve ark.[11] bivalan (A/C) aşılanmış iki askerde N. meningitidis W135 serotipi ile gelişen iki menenjit olgusu bildirmişlerdir. Olguların biri mortal seyrederken diğer olgu tedaviyle tamamen iyileşmiştir.

Ülkemizde askere başvuran askerlere A/C/W135/Y serotiplerini içeren tetravalan polisakkarit aşısı veya konjuge aşısı uygulanmaktadır. Mevcut tetravalan aşısı serogrup B'yi içermemektedir. Sunduğumuz olguda tetravalan meningokok aşısı olmasına rağmen menenjit gelişmesinin nedeni aşısı içerisinde serogrup B'yi içermemesidir. Günümüzde serogrup B'ye yönelik yeni aşılar geliştirilmiştir [3]. Meningokok B serotipine karşı geliştirilmiş iki türlü aşı bulunmaktadır. Bunlar, Avrupa, Kanada, Avustralya ve ABD'de onaylanmış Bexsero (MenB-4C) ve ABD'de onaylanmış Trumenba (MenB-FHbp) aşılardır. Bexsero'nun; 4 hafta ara ile 2 doz, Trumenba'nın ise iki doz ya da 3 doz şeklinde uygulanması önerilmektedir [12]. Bu aşılar, serogrup B meningokokal hastalığı için artmış risk altında olan 10 yaş ve üstü kişilere önerilmektedir. Bu risk grubunda; kalıcı kompleman bileşeni eksiklikleri, anatomik veya fonksiyonel asplenisi olan kişiler, N. meningitidis izolatlarına maruz kalan mikrobiyologlar ve okul kampüslerinde olduğu gibi serogrup B meningokokal hastalığı salgını nedeniyle artan risk taşıyan bireyler yer almaktadır. HIV enfeksiyonu olan yetişkinler de serogrup B meningokok enfeksiyonu için artmış risk altındadır ve bu grupta aşılanma yönünden değerlendirilmesi önerilir [3].

Meningokoklar nazofarenk taşıyıcısı olan asemptomatik bireylerden damlacık yoluyla bulaşır.

Meningokokal menenjitli hasta ile yakın teması olanlara

kemoprofilaksi uygulanması bulaştırmacılığın önlenmesinde etkili bir enfeksiyon kontrol yöntemidir. Meningokokal enfeksiyonun önlenmesine yönelik yöntemler arasında bir indeks olgusunun tanımlanmasını takiben antimikrobiyal kemoprofilaksi, Neisseria meningitidis enfeksiyonundan şüphelenilen veya teyit edilen hastalarda, etkili antibiyotik tedavisini takiben 24 saat süreyle damlacık önlemlerinin alınması, maruziyet öncesi aşılanma ve risk faktörlerinin önlenmesini içerir. Yakın temas için ikincil hastalık oranı, indeksli hastadaki hastalığın başlangıcından hemen sonra en yüksek olduğu için, antimikrobiyal kemoprofilaksi mümkün olduğunca erken uygulanmalıdır (ideal olarak indeks olgunun tanımlandıktan sonra 24 saatten daha kısa sürede). Buna karşın, indeks olguya maruz kaldıktan 14 gün sonra uygulanan kemoprofilaksi önerilmez [1-5].

Yakın temaslılar; ev halkı üyeleri, oda arkadaşları, yakın temas eden kişiler, çocuk bakım merkezleri ve anaokulunda bulunanlar, salgın sırasında okul, üniversite veya askeri birlikte bulunanlar, öpüşerek; yiyecek, mutfak eşyaları, gözlük, su şişeleri ya da ağza temas eden herhangi bir şey paylaşarak hastanın oral sekresyonları ile doğrudan temas eden bireylerdir. Hastaya ağızdan ağıza solunum, endotrakeal entübasyon, endotrakeal tüp uygulaması yaparak, direkt hasta sekresyonları ile temas eden sağlık personeli de yakın temaslı grubunda yer alır.

Bir indeks hastasının solunum sekresyonları ile doğrudan temas eden veya uzun süreli bir uçuşta indeks hastasının hemen yanında oturan (örneğin, 8 saatten uzun seyahat edenler) kişilere de kemoprofilaksi önerilir [2-5]. Sunduğumuz olguda da hasta ile temas eden tüm yakın temaslı bireylere kemoprofilaksi uygulandı. Antimikrobiyal profilaksiye yönelik rejimler Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından tanımlanmıştır. Kemoprofilaksiste önerilen ilaçlar; rifampin, siprofloksasin ve seftriaksonu içerir. İnvaziv meningokok hastalığı olan hastalar arasında, seftriakson veya diğer üçüncü kuşak sefalosporinler dışındaki sistemik antimikrobiyal tedavi, N. meningitidis'in nazofaringeal taşıyıcısını güvenilir bir şekilde ortadan kaldırmaz. Bu nedenle, tedavi için başka ilaçlar kullanılmışsa, indeks hastada nazofaringeal taşıyıcının eradikasyonu için kemoprofilaksi alınmalıdır. Rifampin, seftriakson ve azitromisin siprofloksasin direnci söz konusu olduğunda profilaksi için alternatif ajanlardır. Azitromisin kemoprofilaksi için ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Çocuk yaş grubunun profilaksisinde seftriakson veya rifampisin kullanılabilirken, gebelerde seftriakson önerilir [1-5].

Sunduğumuz olguyu tanısı konur konmaz, aynı askeri birlikte temas ettiği askerler, birlikte yolculuk yaptığı otobüste yan yana oturduğu kişiler, yakın temasının olduğu aile bireyleri ve acil servis ve enfeksiyon hastalıkları kliniği personeline 24 saat içerisinde kemoprofilaksi başlandı ve enfeksiyon kontrolüne yönelik önlemler alındı. Bu önlemler; hastanın izole odaya alınması, oda kapısına damlacık izolasyon kartının asılması, hastane personeli ve ziyaretçilerin hastayla temas etmeden önce cerrahi maske takması, temas öncesi ve sonrasında ellerin yıkanması ve diğer kişisel koruyucu ekipmanları (eldiven, önlük vb.) kullanmasını içeriyordu.

Kemoprofilaksi amacıyla erişkin bireylere rifampisin 2x600 mg dozda 2 gün, siprofloksasin 500 mg tek doz veya seftriakson 1x250 mg tek dozda uygulandı. Çocuklara ve gebelere ise tek doz seftriakson kemoprofilaksisi uygulandı.

Sonuç

Meningokok menenjitisi olgularında sağlıklı bireylere bulaşı engellemeye yönelik kemoprofilaksi ile birlikte enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı, ülke genelinde yapılacak sürveyans çalışmalarında serogrup B sıklığında artış saptanması durumunda riskli grupların aşı şemasına yeni uygulamaya giren monovalan serogrup B aşısı da eklenmelidir.

Çıkar Çatışması / Finansal Destek Beyanı

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Ceyhan M. Epidemiyoloji. Meningokok Enfeksiyonları, Tanı, Tedavi ve Korunma. Ceyhan M (Editör), 1. Baskı, Akademi Uluslararası Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Şti, Ankara, 2013:75-90.
2. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-meningococcal-infection> Apicella M. Up to date. Diagnosis of meningococcal infection. Ulaşım tarihi 14 Ağustos 2018.






3. David S. Stephens and Michael A: Apicella. Neisseria meningitidis. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edi, 2015; 213, 2425-2445.e6
4. Çiftçi E: Meningokok Enfeksiyonlarından Genel Korunma Önlemleri. Ceyhan M (Editör), 1. Baskı, Akademi Uluslararası Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2013:92-98.
5. Tülek N, Devci A. Enfeksiyon acillerinde profilaksi. Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics 2009;2:30-42.
6. Salman N: Meningokok Enfeksiyonlarının Tedavisi. Ceyhan M (eds), 1. Baskı, Akademi Uluslararası Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2013:72-76.
7. Stephens DS, Greenwood B, and Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and . Lancet 2007; 369: 2196-10.
8. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001; 344: 1378-88.
9. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerg Infect Dis. 2008;14:1089-96.
10. Kepenekli Kadayıfci E, Güneşer Merdan D, Soysal A et al. Prevalence of Neisseria meningitidis carriage: a small-scale survey in Istanbul, Turkey. J Infect Dev Ctries 2016; 10:413-17.
11. Turhan V, Acar A, Kılıç A et al. Meningococemia and meningitis due to Neisseria meningitidis W135 developed in two cases vaccinated with bivalent (A/C) meningococcal vaccine. Mikrobiyol Bul 2010; 44:473-78.
12. Somer A, Acar M. Meningokok aşılı. Çocuk Dergisi 2017; 17:93-98.

To cite this article: Korkmaz A, Celik C, GURSOY HT, Basyigit G, Guray U. Successful cryoablation of junctional tachycardia in an elderly patient: A case report. Turk J Clin Lab 2019; 10: 537-540.

■ Case Report

Successful cryoablation of junctional tachycardia in an elderly patient: A case report

Yaşlı bir hastada junctional taşikardide başarılı kriyoablasyon: Olgu sunumu

Ahmet KORKMAZ* , Cihat CELIK , Havva Tugba GURSOY , Funda BASYIGIT , Umit GURAY 

Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Ankara/TURKEY

Abstract

Junctional tachycardias (JT) are rare supraventricular tachyarrhythmias observed mainly in infants and children. JT is rare in adult patients, and it is associated with poor outcomes. In general, these supraventricular tachycardias respond insufficiently to pharmacological treatment. In this report, we present the case of a 72-year-old patient with incessant tachyarrhythmia in whom cryoablation of the para-Hisian ectopic focus was successfully performed.

Keywords: Cryoablation; junctional tachycardia

Öz

Junctional taşikardiler (JT), çoğunlukla bebeklerde ve çocuklarda görülen nadir görülen supraventriküler taşiaritmidir. JT erişkin hastalarda nadirdir ve kötü sonuçlarla ilişkilidir. Genel olarak, bu supraventriküler taşikardiler farmakolojik tedaviye yetersiz cevap verirler. Bu yazıda, para-hisian ektopik odağının kriyoablasyonunun başarıyla yapıldığı, sürekli taşiaritmili 72 yaşında bir olguyu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Kriyoablasyon; junctional taşikardi

Corresponding Author*: Ahmet Korkmaz, Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Ankara/TURKEY

E-mail: drahmtrkrmz07@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2672-5109

Received: 24.04.2019 accepted: 16.08.2019

Doi: 10.18663/tjcl.613856

Introduction

Automatic tachycardia from the atrioventricular (AV) junction is a rare form of narrow QRS arrhythmia [1]. Junctional tachycardias (JT) are rare supraventricular tachyarrhythmias and observed mainly in infants and children [2]. JT is usually a self-limited rhythm, associated with acute myocardial infarction, digitalis toxicity, acute rheumatic carditis, previous cardiac surgery, or acute electrolyte imbalance [3-5]. In general, these supraventricular tachycardias respond insufficiently to pharmacological treatment. Although JT is rare among adult or elderly patients, it is associated with poor outcomes, including heart failure and complications of tachyarrhythmia. Recently, selective radiofrequency ablation of the ectopic focus in such cases has had a reasonably good success rate, despite the possibility for the development of a complete AV block as a potential complication [6-7]. We present the case of a 72-year-old patient with incessant tachyarrhythmia in whom cryoablation of the para-Hisian ectopic focus was successfully performed.

Case

A 72-year-old male patient was admitted with palpitation to our clinic. He had no history of angina, myocardial infarction, valvular heart disease or hypertension. Chest X-ray, echocardiogram and coronary angiography were normal.

All resting 12-lead ECGs obtained during hospitalization showed nonparoxysmal junctional tachycardia, with rates ranging from 100 to 110 beats/min (Figure 1). Usually there was 1:1 retrograde atrial capture with a constant interval between QRS complexes and retrograde P waves (Figure 1).

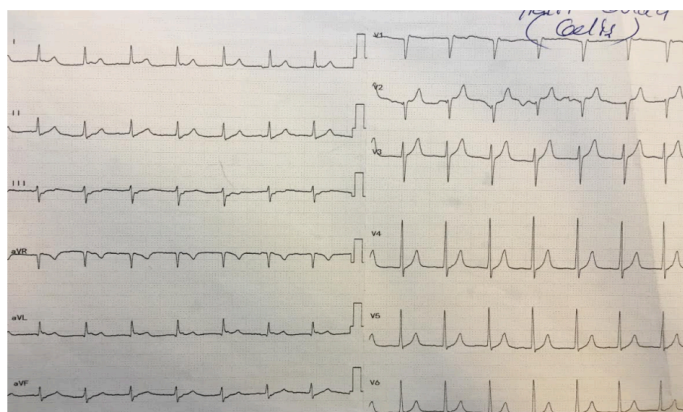


Figure 1. Twelve-lead electrocardiogram showing a narrow QRS complex tachycardia with retrograde atrial activity.

The patient's symptoms and electrocardiographic records dating back to earlier years revealed the presence of similar rhythm abnormalities. Twenty-four-hour ambulatory electrocardiography demonstrated the presence of non-paroxysmal junctional tachycardia as the dominant rhythm. Ablation was planned due to the failure of many antiarrhythmic treatments previously taken by the patient.

For the procedure, antiarrhythmic drugs were discontinued and after an adequate amount of time the patient was taken to the cardiac electrophysiology laboratory. Multipolar catheters were placed in the coronary sinus, right atrium, and right ventricular (RV) apex. The rhythm or tachycardia cycle length was variable (430-570 ms) (Figure 2).

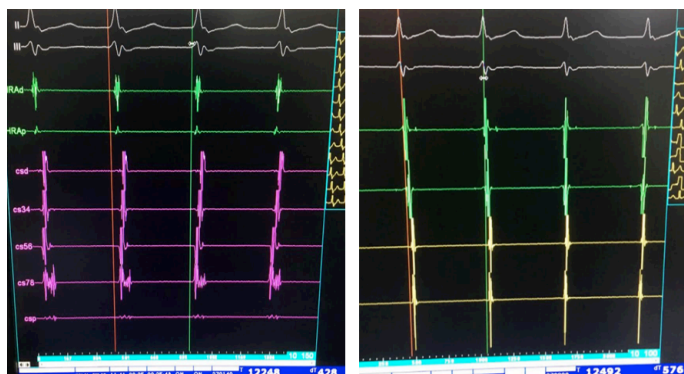


Figure 2. Multipolar catheters were placed in the coronary sinus, right atrium, and right ventricular (RV) apex. The tachycardia cycle length was variable (430-570 ms).

Preablation PR duration was 260 ms. His potentials preceded each ventricular activation. The tachycardia was almost incessant and re-initiation was spontaneous, without requirement for critical AH or AV delay. During ventricular overdrive pacing from the RV apical catheter or ventricular premature contractions was demonstrated retrograde His activation (without conduction to the atrium) and on cessation of pacing there was a VAV response. The intracavity recordings showed that there was a VA linking with a VA interval of ≤ 70 ms, but when overdrive atrial pacing was performed and during catheter induced atrial tachycardia with clear AV dissociation apparent, however our initial tachycardia continued (Figure 3).

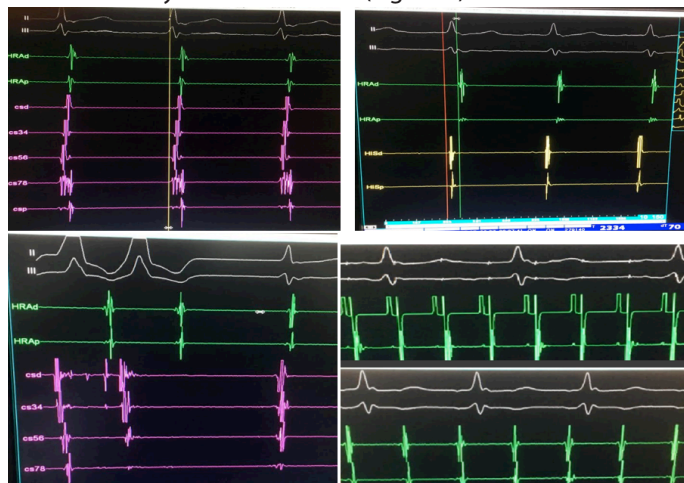


Figure 3. The intracavity recordings showed that there was a VA linking and VA interval ≤ 70 ms, when overdrive RV pacing or spontaneous ventricular premature contractions showed VAV response and atrial overdrive pacing performed and during atrial tachycardia with clear AV dissociation apparent, however our initial tachycardia continued.

Our clinical, ECG, and EPS findings were consistent with JT.

In patients with spontaneous runs of junctional tachycardia, cryomapping (-30°C) was performed in the triangle of Koch, while closely monitoring for the termination of JT within 20 to 30 seconds after reaching -30°C . AV nodal function was also closely monitored by intermittent atrial pacing (higher than the JT cycle length) during cryomapping. Once JT terminated with 20 seconds of cryomapping and no change in AV nodal function was observed, cryoablation (-70°C) was delivered for 4 minutes. An additional 4-minute cryoablation lesion was delivered at the successful site. There was no return of the tachycardia during a 30-minute wait, including with administration of isoproterenol. Post-ablation AH was measured as 140 ms and HV was 48 ms (Figure 4).



Figure 4. Post-ablation AH duration was measured as 140 msec, HV as 48 msec. PR interval at the control ECG after the procedure and 1 year later was 320 msec.

After the procedure and 1 year later, control ECGs showed that the interval was 320 ms and the patient was asymptomatic.

Discussion

Non-paroxysmal junctional tachycardia of the AV junction is an infrequently occurring arrhythmia, initially described in children and infants, and constitutes less than 1% of all tachycardias. [2,8] It is caused by foci within or proximal to the AV junction with abnormal automatism or it may be due to triggered activity, albeit less frequently. [4,9] Heart rate is usually between 120–220 beats/min. Subtypes of this condition include, idiopathic chronic JT, congenital JT and postoperative JT types. [10] JT may also be associated with acute MI, digital toxicity, acute rheumatic carditis, heart surgery, or acute electrolyte imbalance.[3-5]

The literature is limited in terms of data describing non-paroxysmal junctional tachycardia in adults as it is very rare in older patients. However, in adults, it is known that this condition often presents with non-paroxysmal characteristic and

causes lower heart rate (70—130/min). Junctional tachycardia can present with an incessant tachycardia and is usually resistant to usual drug therapies. According to current guidelines, patients are recommended to be started on beta-blockers, diltiazem or verapamil (IIa), flecainide or propafenone (IIb), and when these drugs are ineffective or contraindicated, catheter ablation (IIb) is suggested (Figure 5). [10]

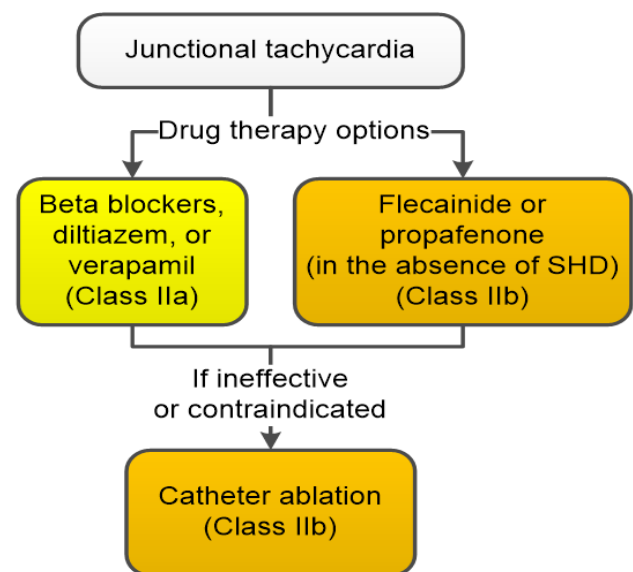


Figure 5. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia

The JT can result in a narrow QRS complex rhythm on electrocardiogram. QRS morphology is similar to sinus or atrial conduction. It may also have a warm-up pattern. There may be a 1:1 VA relationship. The differential diagnosis for this rhythm includes atrioventricular (AV) node reentry tachycardia and orthodromic nodoventricular or nodofascicular reentry tachycardia. In the electrophysiology laboratory, maneuvers including the response to ventricular/atrial extrastimuli and overdrive pacing can be useful in the diagnosis. The presence of AV dissociation excludes AT and accessory pathway. Whereas, if retrograde VA dissociation is present, it may be an irregular rhythm. Adenosine may exclude atrial involvement with VA block. The first escape beat after the last atrial pacing can determine the origin of arrhythmias and the earliest retrograde conduction site should be targeted for ablation.

In cases where drug control cannot be performed, ablation therapy with electroanatomic mapping can be applied. Success with RF or cryoablation is reportedly $> 80\%$. Given the risk of inadvertent AV block, cryoablation should be considered in such cases, although successful radiofrequency ablation has also been reported.



Conclusion

JT is very rare in adult or elderly patients. Cryoablation is a safe and effective treatment for junctional tachycardia resistant to antiarrhythmic therapy, especially when used in conjunction with a catheter navigation system.

*Informed consent was obtained from the patient

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest.

References








1. Law IH, Von Bergen NH, Gingerich JC, Saarel EV, Fischbach PS, Dick M II. Transcatheter cryothermal ablation of junctional ectopic tachycardia in the normal heart. *Heart Rhythm* 2006; 3: 903–907.
2. Sarubbi B, Musto B, Ducceschi V et al. Congenital junctional ectopic tachycardia in children and adolescents: a 20 year experience based study. *Heart* 2002; 88: 188 –90.
3. Konecke L, Knoebel S. Nonparoxysmal junctional tachycardia complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 1972; 45: 367-74
4. Rosen K. Junctional tachycardia: mechanisms, diagnosis, differential diagnosis, and management. *Circulation* 1973; 47: 654-63
5. Haas NA, Plumpton K, Justo R, Jalali H, Pohlner P. Postoperative junctional ectopic tachycardia (JET). *Z Kardiol* 2004; 93: 371–80.
6. Hamdan M, Van Hare GF, Fisher W et al. Selective catheter ablation of the tachycardia focus in patients with nonreentrant junctional tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1292-97.
7. Wu MH, Lin JL, Chang YC. Catheter ablation of junctional ectopic tachycardia by guarded low dose radiofrequency energy application. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1655-58.
8. Garson AJ, Gillette PC. Junctional ectopic tachycardia in children: electrocardiography, electrophysiology and pharmacologic response. *Am J Cardiol* 1979; 44: 298-302.
9. Liu CF, Ip JE, Lin AC, Lerman BB. Mechanistic heterogeneity of junctional ectopic tachycardia in adults. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 7-10.
10. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al; Evidence Review Committee Chair:2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016 Apr 5. 133(14):e471-505.

To cite this article: Özsoy M, Şenol S, Cesur S, Esmer H, Sevim Ş, Kınıklı S, Gül S Wound infection due to *Proteus penneri* after dog bite. Turk J Clin Lab 2019; 10: 541-544.

■ Olgu Sunumu

Köpek ısırığı sonrası *Proteus penneri*'ye bağlı yara enfeksiyonu gelişen olgu

Wound infection due to Proteus penneri after dog bite

Metin ÖZSOY¹ , Selin ŞENOL¹ , Salih CESUR*¹ , Hüseyin ESMER¹ , Şükran SEVİM¹ , Sami KINIKLI¹ , Sultan GÜL² 

¹SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

²SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Öz

Proteus penneri (P.penneri) invaziv enfeksiyon hastalıklarına neden olabilen, nadir görülen bir Gram negatif basildir. P.penneri üriner sistem enfeksiyonu, yara enfeksiyonu, sepsis gibi klinik tablolara neden olabilir. Bu yazıda, köpek ısırığı sonrasında P.penneri'ye bağlı sağ kolunda yara enfeksiyonu ve pürülan akıntı gelişen, amoksisilin-klavunat tedavisine yanıt vermeyen 57 yaşında bir kadın olgu sunuldu. Hastaya antibiyogram sonucuna göre piperasilin-tazobaktam tedavisi 3x4.5 gr dozda intravenöz (i.v.) yolla başlandı, tedavi 7 gün süreyle uygulandı. Tedavi sonrası lezyon bölgesindeki akıntı ve yara yeri enfeksiyonu tamamen düzeldi.

Anahtar kelimeler: *Proteus penneri*, hayvan ısırığı, yara enfeksiyonu

Abstract

Proteus penneri (P.penneri) is a rare Gram negative bacilli that can cause invasive infectious diseases. P. penneri may cause clinical manifestations such as urinary tract infection, wound infection, sepsis.

In this article, a 57-years-old female patient who developed wound infection and purulent discharge in the shoulder due to P. penneri after dog bite was presented and did not respond to amoxicillin-clavunate treatment. According to the antibiogram, piperacillin-tazobactam treatment was started intravenously (i.v.) at a dose of 3x4.5 g. The treatment was administered for 7 days. After treatment, the discharge in the lesion area completely resolved.

Key words: *Proteus penneri*, animal bite, wound infection

Sorumlu Yazar*: Dr. Salih CESUR, SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar cad. Altındağ/ Ankara

E-mail: : scesur89@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-4960-7375

Gönderim: 09.10.2019 Kabul: 23.10.2019

Doi: 10.18663/tjcl.631315

Giriş

Hayvan ısırıklarına bağlı olarak yara infeksiyonu gelişimi oldukça sık karşılaşılan bir durumdur, ancak bu konuda yeterli epidemiyolojik veri mevcut değildir. Isırık yarasında infeksiyona neden olan mikroorganizmalar; hayvanın ağız florasında bulunan bakteriler, kişinin cilt florası veya yaralanma ortamındaki mikroorganizmalardan kaynaklanabilir(1,2)

Hayvan ısırığına bağlı yara infeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar aerob ve anaerob mikroorganizmaların karışımını içerir, bu nedenle hayvan ısırıkları sıklıkla polimikrobiyal infeksiyonlardır (2).

Hayvan ısırığına bağlı yara infeksiyonuna en sık neden olan bakterilerin başlıcaları; stafilokoklar, streptokoklar , anaerob bakteriler, Pasteurella multocida ve Capnocytophaga canimorsus'dur (1,2). Nadiren daha az görülen bazı mikroorganizmalar da hayvan ısırığına bağlı yara infeksiyonuna neden olabilir. Hayvan ısırığına bağlı yara infeksiyonlarında antimikrobiyal tedaviye ilaveten gerekiyorsa cerrahi tedavi ve bazı durumlarda kuduz ve tetanoz profilaksisi de uygulamak gerekebilir (1).

Bu yazıda, köpek ısırığı sonrasında P.penneri'ye bağlı olarak yara infeksiyonu gelişen ve antimikrobiyal tedavi ile tamamen düzelen bir olgu sunarak literatür gözden geçirildi.

Olgu

Elli yedi yaşında kadın hasta 1 hafta önce sağ üst kol arka yüzünden köpek ısırığı yakınması ile dış merkeze müracat etmiş. Hastaya kuduzla yönelik 4 doz aşı ve tetanoza yönelik tek doz aşı profilaksi başlanmış. Hayvan ısırığına yönelik sefaklor 1 gr 2x1 dozda oral yolla başlanmış. Isırık bölgesinde kızarıklık, yeşil renkte kötü kokulu akıntı gelmesi üzerine polikliniğimize başvurmuş. Poliklinikte reçete edilen amoksisilin-klavunat tedavisini 5 gün kullanmasına rağmen akıntısının devam etmesi üzerine hasta kliniğimize yatırıldı.

Anamnezinde altta yatan ek hastalığı yoktu. Fizik muaynede ; ateş 36,7C ; kan basıncı 120/70 mmHg , biyokimyasal testler normaldi. Lökosit sayısı 5210/mm³ ; CRP 11,5 mg/L ; sedim 46 mm/sa idi. Sağ üst kol arka yüzde ısırık bölgesinde 1 cm' den küçük cilt altı dokuyu geçen 0.5 cm derinliğinde pürülan akıntı ile karakterize lezyon saptandı (Resim) .



Resim 1. Sağ üst kol arka yüzde ısırık bölgesinde 1 cm' den küçük cilt altı dokuyu geçen 0.5 cm derinliğindeki lezyonun tedavinin 4.günün-deki görüntüsü

Lezyon bölgesinden aspirasyonla farklı günlerde alınan akıntı örneğinde P.penneri üredi. Etkenin tanımlanması konvansiyonel yöntemler (TSI, IMVIC testleri) ve VITEK 2 Compact (Biomérieux,Fransa) otomatize identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık sistemi ve ile yapıldı. İzole edilen suş amikasin, gentamisin, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, meropenem ve siprofloksasine duyarlı, ampisilin, sefazolin, sefuroksim, tigesiklin ve kolistine dirençli idi. Antibiyogram sonucuna göre hastaya piperasiln-tazobaktam 3x4.5 gr i.v yolla başlandı.

İzole edilen suş amikasin, gentamisin, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, meropenem ve siprofloksasine duyarlı, ampisilin, sefazolin, sefuroksim, tigesiklin ve kolistine dirençli idi. Antibiyogram sonucuna göre hastaya piperasiln-tazobaktam 3x4.5 gr i.v yolla başlandı.

Tartışma

En sık köpek ısırıkları olmak üzere hayvan ısırıkları ve neden olduğu infeksiyonlar tüm dünyada ve ülkemizde karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Kedi ve köpeklerin ağız florasından çeşitli aerob ve anaerob mikroorganizmalar izole edilebilir. Bu hayvanlarla meydana gelen yaralanmalarda gelişen infeksiyonlar çoğunlukla polimikrobiyaldir (1,2).

Köpek ısırığı infeksiyonlarında en çok *Pasteurella multocida*'nın etkinliği üzerinde durulsa da; stafilokok türleri, streptokok türleri, korinebakteri ve anaerob bakteriler de izole edilir (1,2). İnfekte köpek ısırığı yaralarında; *Pasteurella multocida* %0-25, *P. canis* %18, *P. stomatis* %6, *P. dagmatis* %3, *Staphylococcus aureus* %20-40, streptokoklar %50, anaeroblar %33 oranında izole edilmiştir. Bazı yayınlarda *P. multocida* izolasyon oranının daha yüksek olduğu (%50) bildirilmiştir (1).

P. penneri yoğun bakım ünitesi, klinikler ve poliklinik hastalarının idrar, pü, vücut sıvılarından izole edilebilir. *P. penneri*, önemli nozokomiyal salgınlara ve infeksiyon hastalıklarına neden olabilir. *P. mirabilis* ve *P. vulgaris*'le benzer patojenik belirleyicileri taşır. *P. penneri*, genellikle idrar yolu, kan, abdominal yara, kasık, boyun ve ayak bileğini enfekte edebilir ve çoğunlukla idrardan (% 50), yara ve yumuşak doku eksudalarından (% 25) ve kan kültürlerinden (% 15) izole edilir. Bazı olgu sunumlarında cilt altı apseden, diabetes mellitus ve epidural apsesi olan bir ürosepsis olgusundan bu bakterinin izole edildiği bildirilmiştir. *P. penneri*'nin üriner sistem infeksiyonu ve üriner taşı olan hastalar dışında postoperatif dren sıvısı ve pü kültüründen, diyabetik ayak infeksiyonu olan hastalardan da izole edildiği rapor edilmiştir (4-9). Farkındalığın eksik olması ve rutin bakteriyoloji laboratuvarlarının *P. penneri* izolatlarını tanımlamada yetersiz kalması nedeniyle, bu bakterinin izolasyonu, tanımlanmasında ve bildiriminde sorunlar yaşanmaktadır (4).

P. penneri yara infeksiyonlarından nadiren izole edilir. Köpek ısırığı olgularından en sık infeksiyonuna neden olan bakteriler; *Pasteurella multocida*, *Capnophaga canimorsus*, streptokoklar, stafilokoklar ve anaerob bakterilerdir (1,2).

P. penneri ilk izolasyondan buğu fenomeni oluşturmayabilir, bu nedenle dikkatli olmak gerekir. *P. mirabilis* ve *P. vulgaris*'e benzer şekilde hemolizin, proteolitik enzimler ve çeşitli virülans faktörlerine sahiptir. *P. penneri* O antijeni yapısı, biyokimyasal testler, otomatize identifikasyon sistemleri ve moleküler testler ile diğer *Proteus spp.*'den ayrılabilir. *P. penneri*, ornitin dekarboksilaz enzimi üretmez, salisin negatif olmasına rağmen, maltozu asidifiye etmesi önemli bir özelliğidir.

Antimikrobiyal ilaç direncinin temel mekanizması kromozomal olarak kodlanan beta-laktamaz enziminin aşırı üretilmesidir, bazen plazmid kaynaklı da olabilir (4).

P. penneri'ye bağlı üriner sistem infeksiyonu, diyabetik ayak

infeksiyonu bildirilmesine rağmen köpek ısırığı veya hayvan ısırığı sonrası yara infeksiyonu gelişen bir olgu İngilizce literatür tarandığı kadarıyla bildirilmemiştir. Olgumuz bu yönüyle ilginçtir. Pandey ve ark. trafik kazası sonrası boğaz bölgesindeki bası bölgesinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten ve çoklu ilaca dirençli *P. penneri*'ye bağlı yara infeksiyonu gelişen bir olgu bildirilmiştir (10).

İndol testi negatif *Proteus* türlerinin detaylı bir mikrobiyolojik tanımlama yapılmazsa yanlışlıkla *Proteus mirabilis* olarak tanımlandığı ve sıklıkla gözden kaçabildiği bildirilmiştir. İndol negatif türlerin bir kısmı *P. penneri*'dir. *P. penneri* çoklu antibiyotik dirençli gösterebilir, bu durumda tedavide sorunlar yaşanabilir (4).

P. penneri suşları doğal penisilin G, amoksisilin, sefalosporinlere (örneğin; sefaklor, sefazolin, sefuroksim ve sefdinir), oksasilin ve makrolidlerin çoğuna doğal dirençlidir, ancak aminoglikozidler, aztreonam, karbapenemler, kinolonlar ve trimetoprim-sulfametaksazole duyarlıdır (4). Sunduğumuz olguda hastanın yara yeri aspirasyon kültüründen izole edilen *P. penneri* suşu amikasin, gentamisin, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, meropenem ve siprofloksasine duyarlı, ampisilin, sefazolin, sefuroksim, tigesiklin ve kolistin dirençli idi. Sunduğumuz hastaya antianerob etkinliğinin ve üreyen etkenin duyarlı olması nedeniyle piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Hastada 7 günlük tedavi sonrasında akıntı tamamen düzeldi ve yara yeri kapandı.

Kishore ve ark. *P. penneri* suşları ile yaptıkları bir çalışmada izolatların çoğunun amoksisilin-klavunatu da içeren çok sayıda antibiyotik grubuna dirençli çoklu ilaca dirençli izolatlar olduğunu bildirmişlerdir (4). Bir başka çalışmada, çoğunlukla ürogenital infeksiyonu olan hastalarda *P. penneri*'nin penisilinlere ve sefalosporinlere, *P. mirabilis*'ten daha çok dirençli olduğu rapor edilmiştir (11). Bu nedenle *P. penneri*'nin tür düzeyinde tanımlanmasının önemli olduğu vurgulanmıştır.

Sunduğumuz olguda hastaya antibiyogram sonucuna göre piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Tedavinin 7. gününde akıntı ve yara yeri infeksiyonu tamamen düzeldi.

Sonuç olarak, köpek ısırığı sonrası nadir görülen etkenlerinde yara infeksiyonuna neden olabileceği düşünülmeli ve ısırık bölgesinden kültür için örnek alındıktan sonra ampirik tedavi başlanmalıdır.



Kaynaklar

1. Çokca F, Meço O. Hayvan ısırık infeksiyonları. *Flora* 1996;2:131-136
2. Abrahamian FM, Goldstein EJ. Microbiology of animal bite wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24(2):231-46.
3. Drzewiecka D. Significance and Roles of *Proteus* spp. Bacteria in Natural Environments. *Microb Ecol.* 2016; 72(4): 741–758.
4. Kishore J. Isolation, identification & characterization of *Proteus penneri* - a missed rare pathogen. *Indian J Med Res.* 2012; 135(3): 341–345.
5. Cantón R, Sánchez-Moreno MP, Morosini Reilly MI. *Proteus penneri*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(Suppl 1):8–13.
6. Castro ST, Rodríguez CR, Perazzi BE, Radice M, Paz Sticott M, Muzio H, et al. Comparison of different methods in order to identify *Proteus* spp. *Rev Argent Microbiol.* 2006;38:119–24.
7. Krajden S, Fuksa M, Petrea C, Crisp LJ, Penner JL. Expanded clinical spectrum of infections caused by *Proteus penneri*. *J Clin Microbiol.* 1987;25:578–9.
8. Engler HD, Troy K, Bottone EJ. Bacteremia and subcutaneous abscess caused by *Proteus penneri* in a neutropenic host. *J Clin Microbiol.* 1990;28:1645–6.
9. Latuszynski DK, Schoch P, Qadir MT, Cunha BA. *Proteus penneri* urosepsis in a patient with diabetes mellitus. *Heart Lung.* 1998;27:146–8. [PubMed: 9548071]
10. Pandey A, Verma H, Asthana AK, Madan M. Extended spectrum beta lactamase producing *Proteus penneri*: a rare missed pathogen? *Indian J Pathol Microbiol.* 2014 ;57(3):489-91.
11. Stock I. Natural antibiotic susceptibility of *Proteus* spp. with special reference to *P. mirabilis* and *P. penneri* strains. *J Chemother* 2003; 15 : 12-26.

To cite this article: Beyan C, Beyan E. Editöre mektup: Vücut kitle indeksi ile ortalama trombosit hacmi arasında herhangi bir ilişki bulunmayabilir. Turk J Clin Lab 2019; 10: 545-546.

■ Editöre Mektup

Editöre mektup: Vücut kitle indeksi ile ortalama trombosit hacmi arasında herhangi bir ilişki bulunmayabilir

Letter to the editor: There may be no relationship between body mass index and mean platelet volume

Cengiz BEYAN¹ , Esin BEYAN² 

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

Anahtar kelimeler: beden kitle indeksi; kan trombositleri; ortalama trombosit hacmi; testlerin tahmin ettirici değeri

Key words: blood platelets; body mass index; mean platelet volume; predictive value of tests

Sorumlu Yazar*: Cengiz BEYAN, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Çankaya, Ankara

E-mail: cengizbeyan@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-1716-539X

Gönderim: 23.06.2019 Kabul: 03.07.2019

Doi: 10.18663/tjcl.581475

Karakurt ve arkadaşlarının çocuk ve adölesanlarda vücut kitle indeksi ile ortalama trombosit hacmi (MPV) arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarını büyük bir ilgi ile okuduk [1]. Yazarlar retrospektif olarak üç yıllık hastane verilerinden yararlanarak gerçekleştirdikleri araştırmalarında daha önce rapor edilmiş çalışma sonuçlarından farklı olarak MPV değerinin zayıf olan gruba göre obez ve kontrol gruplarında daha yüksek bulunduğunu, ancak hepsinde de normal aralıkta olduğunu saptadıklarını ifade etmişlerdir. Biz bu çalışma hakkında yorum yapmak istiyoruz. Yazarlar iri trombositlerin daha aktif olduğunu, agregasyonda önemli olan tromboksan A₂'yi daha çok ürettiklerini ve bu nedenle trombositlerin büyüklükleri ile fonksiyonlarının korele olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak trombosit fonksiyonlarının belirlenmesi için altın standart test olan turbidimetrik metodun kullanıldığı optik trombosit agregasyonu ile ölçülen trombosit agregasyonu cevapları ile MPV dahil trombosit indeksleri arasında herhangi bir korelasyonun varlığı gösterilememiştir [2,3]. Yazarlar bir çok klinisyenin hemogram yorumlanmasında MPV değerlerini dikkate almadığını, halbuki güncel literatür incelendiğinde MPV değerinin sepsis, inflamatuvar durumlar, kardiyovasküler hastalık riski, venöz tromboembolizm ve diyabet gibi bazı hastalıklarda tanısız faydası olabileceğini belirtmişlerdir. Günümüzde MPV değerleri her ne kadar otomatik kan sayım cihazları tarafından tam kan sayımının bir parçası olarak rutin bir şekilde rapor edilse de, MPV ölçümü kanın alınması sonrası analiz yapılanaya kadar geçen süre, kullanılan analiz metodu, kullanılan antikoagulan, kullanılan otomatik tam kan sayım cihazının modeli gibi bir çok değişkene bağlıdır [4]. Etilediamintetraasetik asit ile temas sonrası geçen süre ile MPV değeri önemli değişkenlik gösterir. Kanın alınması sonrası ilk iki saat içerisinde MPV değeri giderek artar ve farklı araştırmalarda bu artışın %2-50 arasında değiştiği bildirilmiştir. Yazarla-

rın düşüncelerinin aksine, trombosit sayısı, cinsiyet, yaş, etnik farklılıkların yanı sıra MPV ölçümünde kullanılan metodların standardize edilememiş olması nedeni ile MPV değerinin herhangi bir akkiz hastalıkta gerek tanı koymada, gerekse prognozu belirlemede bir rolü olamayacağı vurgulanmıştır [5].

Sonuç olarak, bu çalışmada ve farklı çalışmalarda vücut kitle indeksi ile MPV değerleri arasında olduğu düşünülen ilişkiye dair elde edilen çelişkili sonuçlar, çalışmaların retrospektif olarak planlanmasının da katkıda bulunduğu MPV ölçümünde kullanılan metodların standardize edilememiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kaynaklar

1. Karakurt N, Kendirci HVP. Çocuk ve adölesanlarda vücut kitle indeksi ortalama trombosit hacmini etkiler mi? Turk J Clin Lab 2019; 10: 247-50.
2. Ho CH, Chan IH. The influence of time of storage, temperature of storage, platelet number in platelet-rich plasma, packed cell, mean platelet volume, hemoglobin concentration, age, and sex on platelet aggregation test. Ann Hematol 1995; 71: 129-33.
3. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. J Thromb Thrombolysis 2006; 22: 161-64.
4. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. Blood Rev 1993; 7: 104-13.
5. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? Platelets 2016; 27: 607-12.



Turkish Journal of Clinics and Laboratory - Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz

Amaç ve kapsam: "Turkish Journal of Clinics and Laboratory", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş. ye ait bir dergidir. Hedefimiz uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamaktır. Yılda dört kez çıkan bir bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalar, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılarını yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez.

On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri [dergipark](http://dergipark.gov.tr/tjcl) üzerinden <http://dergipark.gov.tr/tjcl> yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir. Makalelerin "full-text" pdf formuna <http://dergipark.gov.tr/tjcl> linkinden ulaşılabilir.

Açık erişim politikası: Turkish Journal of Clinics and Laboratory açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi: Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi adının kısaltması: Turk J Clin Lab

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, [Dergipark](http://dergipark.gov.tr) ta yer alan Turkish Journal of Clinics and Laboratory linkine girip kayıt olduktan sonra gönderilmelidir.

Makale dili: Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilmelidir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi: Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Değerlendirme: Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarizm açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılmaz.

Basıma kabul edilmesi: Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın hakları devri: <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale genel yazım kuralları: Yazılar Microsoft Word programı (7.0 ve üst versiyon) ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının bölümleri

1. Sunum sayfası: Yazının Turkish Journal of Clinics and Laboratory'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

2. Başlık sayfası: Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmelidir (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs).

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir.

Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale dosyası: (Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır)

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

Özet: Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (150 kelime), Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet 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). Bulunmaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin bölümleri: Orijinal makaleler; Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş, Olgu sunumu, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar 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. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.



Etik kurallar: Klinik araştırmaların protokolü 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. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Turkish Journal of Clinics and Laboratory gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir.

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.

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("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. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 60, olgu sunumlarında 10, editöre mektupta 5 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin [4,5]. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Şekiller: Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilcek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19. Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In:Principles of Addicton Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag;1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel sorumluluk beyanı: Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

a. Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması, analizi ya da ifade edilmesi;

b. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi

c. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: "Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmede olmadığını beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir."

Sponsorluk beyanı: Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı

2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması

3. Raporun yazılması

Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır)

2. Başlık sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası)

3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Özet/anahtar kelimeler, Summary/keywords, makale metni, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller)

4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.

5. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.