

e-ISSN:2146-409X



SAKARYA **TIP DERGİSİ** MEDICAL JOURNAL

Cilt / Vol: 10

Sayı / Issue: 1

Mart / March: 2020

Dergimizin değerli okuyucuları,

Dergimizin de indekslendiği TR Dizin 2020 yılından geçerli olmak üzere bazı değişiklikler yapmıştır. Biz de dergimizin yazım kurallarını bu değişikliklere uygun olacak şekilde güncelledik. Özellikle etik kurul izinleri ile ilgili bölümü dikkatle incelemenizi öneriyorum. Bu şartları yerine getirmeyen ve/veya dergi yazım kurallarına uymayan çalışmalar kesinlikle değerlendirmeye alınmayacaktır. Tüm okurlarımıza iyi çalışmalar diliyorum.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Editör

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

BAŞ EDİTÖR
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

EDİTÖR YARDIMCILARI
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Prof. Dr. Alptekin YASİM
Prof. Dr. Süleyman KALELİ
Prof. Dr. Gamze ÇAN
Prof. Dr. Galip EKUKLU
Prof. Dr. Ufuk BERBEROĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Elif KÖSE
Uzm. Dr. Fulya Aktan KİBAR
Uzm. Dr. Neşe AŞICI
Uzm. Dr. Abdülkadir AYDIN
Arş. Gör. Özgür SANCAR
Arş. Gör. Mine KESKİN
Arş. Gör. Gökhan OTURAK
Arş. Gör. Hilal KARAHAN

BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ

İNGİLİZCE EDİTÖRÜ
Uzm. Dr. Mustafa Baran İNCİ

KAPAK TASARIM DİZGİ
Öğr. Gör. Selçuk SELANİK

SEKRETERYA
Arş. Gör. Mine KESKİN

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

YAYINCI
Sakarya Üniversitesi
Sakarya üniversitesi Esentepe Kampüsü 54187 / SAKARYA

ULUSLARARASI BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

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

GENEL BİLGİLER

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

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

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

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

Değerlendirme Süreci:

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

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

Yayın Hakkı:

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

- Olgu sunumu/serisi ve derleme dışındaki bilimsel çalışmalarda etik kurul onay belgesi sisteme yüklenmelidir.
- Veri toplama süreci Aralık 2010 tarihinden önce tamamlanmış çalışmalar kabul edilmeyecektir.
- Bilimsel çalışmalar, çalışmadaki yazarların isim ve soy isimleri (çalışmaya dahil olan tüm yazar isimleri yazılmalı) ile çalışma başlığındaki tüm kelimelerin (bağlaçlar hariç) sadece ilk harfleri büyük harf olacak şekilde DergiPark sisteminde yüklenmelidir.
- Yazarların aynı sayıda ilkisim oldukları yalnızca bir çalışmaları yayınlanacaktır.
- SCI, SSCI, SCIE, ESCI veya A&HCI'de
- indekslenen dergilerde yayınlanmış çalışmalarında Sakarya Tıp Dergisi'nde yayınlanmış herhangi bir çalışmaya atıfta bulunan yazarların çalışmalarına öncelik verilecektir. (Çalışma bilgilerinin ve varsa linkinin Editöre Sunum Sayfası'nda belirtilmesi gerekmektedir ve hckerbicer@gmail.com adresine mail atılarak hatırlatma yapılmalıdır).
- Yazım dili İngilizce olan bilimsel çalışmaların veya yazım dili Türkçe olan çalışmaların İngilizce özetlerinin yazımında akademik düzenele hizmeti veren profesyonel kurum veya kuruluşlardan yardım alındığının belgelmesi durumunda bu çalışmalara öncelik verilecektir.

Yazımın Hazırlanması

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

İstatistik Bilgi Notu

- Kullanılan istatistiksel yöntem, orijinal veriyeye erişebilecek bilgili bir okuyucunun rapor edilen sonuçları onaylayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır. Kullanılan bilgisayar programı, istatistiksel yöntemle dair açıklama verilmelidir. Çalışma deseni ve istatistiksel yöntemle dair kaynaklar mümkünse belirtilmelidir.
- Sonuçların sunumunda, özellikle ortalama ve yüzdelik verirken, ondalıklı hanelerin gösteriminde virgülden sonra sonra 2 hane kullanılmalıdır (112.2 yerine; 112,20 veya 112,21 gibi). P, t, Z değerleri istisnadır ve virgülden sonra 3 hane verilmelidir (p<0.05 yerine tam değer p=0,001). Tam sayı dışındaki gösterimlerde virgülden sonra iki hane, istatistiksel değerlerin (p,t,z,F,Ki-Kare gibi) virgülden sonra üç hane değerlerin sunulması, p değerlerinin sunumunda p<0,05 veya p>0,05 yerine test istatistiği ile birlikte tam p değerinin (bu değer binde birden küçük olması durumunda p<0,001 biçiminde) gösterilmesi gerekmektedir.

Yazımın Bölümleri

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

Araştırma Makalesi:

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

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

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

Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods): Araştırmanın tipi, etik hususlar (etik onayının alındığı kurum, tarih ve no), kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.

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

Makalenin son sayfasında etik onayının alındığı kurum, tarih ve no ayrıca belirtilmelidir.

Olgu Sunumu/Serisi:

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

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

Giriş (Introduction)

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

*Olgu sunumlarında, bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunun imzalandığına dair bilgiyi makalede yer verilmesi gereklidir.

Derleme:

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

Giriş (Introduction) Konu İle İlgili Başlıklar Sonuç (Conclusion) Kaynaklar (References)

Editöre Mektup:

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

Anahtar Kelimeler

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

Kaynaklar

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

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

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

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

Örnek:

- Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;
- Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and Chronic Pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide. 6 st ed. New York: McGraw-Hill Co; 2005. p.573-577.
- Türkçe kitaplar için; Gökçe Ö. Peptik ülser. Dilek ON, editör. Mide ve Duedonum.
- 1. Baskı. Ankara: Anıt Matbaası; 2001. s.265- 276.
- On-line yayınlar için format; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler

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

Çıkar İlişkisi: Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi varsa bu açıklanmalıdır.

Teşekkür: Bu bölümde yazar olarak ismi geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır. Yayınlanmak Üzere Gönderilen Çalışmalar İçin Kontrol Listesi

Çalışmalar tam olmalı ve şunları kapsamalıdır:

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

Kontrol listesinde belirtilen koşulları sağlamayan çalışmalar için değerlendirme süreci başlatılmayacaktır.



General Information:

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

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

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

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

Scientific Policies and Ethics Responsibility:

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

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

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

Review Process:

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

Copyright Statement:

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

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

Statistical Note:

- The statistical method that used should be stated in detail that a knowledgeable reader can confirm the reported results.
- Statistical terms, abbreviations and symbols must be defined. The computer program and statistical method that used should be described completely.
- References to the study design and statistical method should be indicated if possible.
- In the presentation of the results, especially when giving the average and the percentage, 2 digits should be used after the comma in the display of the decimal places (instead of 112.2, such as 112.20 or 112.21).
- The values of p, t and z are exceptions and 3 digits should be given after the comma (instead of $p < 0.05$, exact value like $p = 0.001$).
- Two digits after comma in non-integer representations, three digits after comma in the presentation of statistical values (p, t, z, F, chi-square) and in the presentation of p values, it is necessary to show the exact p value with the test statistic instead of $p < 0.05$ or $p > 0.05$ (if this value is less than one thousandth, like $p < 0.001$ format).

Article Sections:

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

Original Research Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the study.

Abstracts should be divided into Objective, Materials and Methods, Results and Conclusion and should not exceed 250 words.

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

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

Materials and Methods: The type of research, ethical issues (the institution, date and number from which the ethical approval was obtained), statistical analysis methods used should be specified.

Results Discussion References

On the last page of the article, the institution, date and number of which the ethical consent was obtained should also be specified.

Case Report/Series/Articles:

Abstract: Turkish and English abstracts should be given with the title of the article. Abstracts

should be single-paragraph and must be 100-150 words.

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

Introduction Case report Discussion References

*In case reports, informative volunteer / consent form should be included in the article.

Review Articles:

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

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

Introduction

Topic related titles Conclusion References

Letter to the Editor:

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

Keywords:

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

References:

The authors are required to cite only those references that they can submit to the Journal in the event they are requested to do so. References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (www.icmje.org). Only list the literature that is published, in press (with the name of the publication known) or with a doi number in references. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 10 for case reports.

Follow the styles shown in examples below (please give attention to punctuation): Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated. Example: Dilek ON, Yilmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH. The use of a vessel sealing system in thyroid surgery. *Acta Chir Belg* 2005;105(4):369-72.

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

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

Figures, Pictures, Tables and Graphics:

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

Conflict of Interest:

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

Acknowledgment:

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

Checklist for Submitted Articles:

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

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

DERGİ HAKEM HEYETİ

Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR	Doç. Dr. Orçun ÇELİK
Prof. Dr. Kemal MEMİŞOĞLU	Doç. Dr. Yasin AY
Prof. Dr. Nurçin GÜLHAŞ	Doç. Dr. Ahmet KAYA
Prof. Dr. Çiğdem ARIKAN	Doç. Dr. Ersin NAZLICAN
Prof. Dr. Onur YAPRAK	Doç. Dr. Ayşe Nur DEĞER
Prof. Dr. Rahim HORUZ	Doç. Dr. Ali KURT
Prof. Dr. Mustafa KOPLAY	Doç. Dr. Tayfur TOPTAŞ
Prof. Dr. Mehmet KILIÇ	Doç. Dr. Emre EŞKAZAN
Prof. Dr. Ramazan ŞEKEROĞLU	Doç. Dr. Mesut ÖZGÖKÇE
Prof. Dr. Rasih YAZKAN	Doç. Dr. Abdullah ÖZER
Prof. Dr. Murat ARAL	Doç. Dr. Davut CEYLAN
Prof. Dr. Süleyman KALELİ	Doç. Dr. Mehmet OKUMUŞ
Prof. Dr. Bilgehan KARADAĞ	Dr. Öğr. Üyesi Gülfem BAŞOL
Prof. Dr. Ufuk BERBEROĞLU	Dr. Öğr. Üyesi Oğuz KONUKOĞLU
Doç. Dr. Zehra Dilek KANMAZ	Dr. Öğr. Üyesi Orhan BOZOĞLAN
Doç. Dr. Gülfidan KAYGUSUZ ARAS	Dr. Öğr. Üyesi Yavuz Emre ŞÜKÜR
Doç. Dr. Özgür SAMANCILAR	Dr. Öğr. Üyesi Ayça Türer CABBAR
Doç. Dr. Tevfik İlker AKÇAM	Dr. Öğr. Üyesi Başak BÜYÜK
Doç. Dr. Erhan TENKEKECİOĞLU	Dr. Öğr. Üyesi Nurhan ERKAYA
Doç. Dr. Perim Fatma TÜRKER	Uzm. Dr. Elif AKTAN
Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK	Uzm. Dr. Hatice Damla AYDEMİR
Doç. Dr. Arife ZEYBEK	Uzm. Dr. Sevim TÜRAY
Doç. Dr. Ender ONUR	Uzm. Dr. Banu KARA KIVANÇ
Doc. Dr. Ufuk KUYRUKLUYILDIZ	Uzm. Dr. Berrin YALINBAŞ
Doç. Dr. M. Fatih KIŞLAL	

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES (1-127)

- 1 **Meslek Yüksekokulunda Eğitim Gören Birinci Sınıf Öğrencilerinin, Sağlık Çalışanlarına Bulaşan Enfeksiyon Hastalıkları Konusundaki ve Kendi Bağışıklıkları Hakkındaki Bilgi ve Farkındalık Düzeyleri**
The Level of Knowledge and Awareness Levels of 1. st Year Students Studying, in Vocational School About Infectious Diseases Transmitting to Health Workers and Their Own Immune Status
Ergin Sarar, Figen Kadakal, Özgür Çelik, Sema Saraç, Barış Yılmaz
- 11 **Toraks Travmalarında İleri Yaş Neleri Değiştirmektedir?**
What are The Differences in Elderly Patients with Chest Trauma?
Önder Kavurmacı, Onur Akçay
- 17 **Relationship Between Fragmented QRS Complex and Maternal Demographic Features and Echocardiographic Parameters in Pregnancy**
Gebelikte Fragmente QRS Kompleksi ile Maternal Demografik Özellikler ve Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki
Veciha Özlem Bozkaya
- 23 **A New Knot Pusher Used in Laparoscopic Appendectomy; Karman Cannula**
Laparoskopik Apendektomide Kullanılan Yeni Bir Düğüm Oturtucu; Karman Kanülü
Barış Mantoğlu, Fatih Altıntoprak, Emre Gönüllü, Emrah Akın, Kayhan Özdemir1, Ali Muhtaroglu
- 28 **Malatya İlinde Çalışan Öğretmenlerin Sağlık Okuryazarlığı Düzeylerinin ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi**
Determination of Health Literacy Levels and Related Factors of Teachers Working in Malatya
Serdar Deniz, Recep Bentli, Merve Tuğçe Kalkanlı, Betül Fıncı, Fatih Yılmaz, Ekrem Demir, Ayşe Ferdane Oğuzöncül, Muhsin Akbaba
- 37 **Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2018 Yılları Arasında Tanı Alan Erişkin Çölyak Hastalarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of Adult Celiac Patients Diagnosed in Erzincan Mengücek Gazi Training and Research Hospital Between 2010 and 2018
Mahir Tayfur
- 44 **Tıp Fakültesi Birinci Sınıf Öğrencilerinde Probleme Dayalı Öğrenme Sürecinin Anksiyete Düzeyi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of The Effect of Problem Based Learning Process on Anxiety Level in Medicine Faculty Students in First Class
Nazan Bedir, Elif Köse, Esra Yazıcı, Hasan Çetin Ekerbiçer, Haldun Şükrü Erkal, Nurettin Cengi
- 52 **Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı ve Obstetrik Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi**
Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Evaluation of Obstetric Outcomes
Hilal Uslu Yuvacı, Mehmet Musa Aslan, Merve Keskin Pakar, Selçuk Özden
- 57 **Üst Üreter Taşlarının Tedavisinde Semirigid Üreterorenoskopik Litotripsi ve Vücut Dışı Şok Dalga Litotripsi Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve Başarı Üzerine Etkili Faktörler**
Comparison of Semirigid Ureterorenoscopic Lithotripsy and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy In The Management of Upper Ureteral Stones and Factors Affecting Treatment Success
Hüseyin Aydemir, Osman Köse, Salih Budak, Deniz Gül
- 65 **Factors Affecting Mortality and Morbidity After Endovascular Aortic Repair for Abdominal Aortic Aneurysms**
Abdominal Aort Anevrizmalarına Yönelik Uygulanan Endovasküler Aort Tamiri Son- rası Mortalite ve Morbiditeye Etki Eden Faktörler
Hakan Saçlı, İbrahim Kara
- 74 **2-Aminoetoksidifenil Borat'ın Akut Serebral İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerindeki Etkisi: Deneysel Bir Çalışma**
Effect of 2-Aminoethoxydiphenyl Borate on Acute Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury: An Experimental Study
Tuba Demirci, Nuray Bilge, Özlem Özgül Abuç, Nuh Çağrı Karaavcı
- 82 **Association Between Plasma Levels of Fibrinogen and the Presence and Severity of Coronary Artery Ectasia**
Plazma Fibrinojen Düzeyleri ile Koroner Arter Ektazisinin Varlığı ve Ciddiyeti Arasındaki İlişki
Cem Özde, Osman Kayapınar, Hamdi Afşin
- 93 **A Promising Marker for Carotid Artery Disease: Monocyte to High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio**
Karotis Arter Hastalığı için Umud Verici Marker: Monosit Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranı
Mehmet Kirişçi
- 99 **Factors Affecting Optimal Continuous Positive Airway Pressure Level in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome**
Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Optimal Sürekli Pozitif Havayolu Basınç Düzeyini Etkileyen Faktörler
Hulya Gunbatar, Havva Sayhan Kaplan
- 107 **Imatinib Mesylate Treatment in Chronic Myeloid Leukemia**
Kronik Miyeloid Lösemide İmatinib Mesilat Tedavisi
Demet Cekdemir, Mehmet Gunduz
- 113 **The Importance of ROLL Technique at Surgical Treatment of Parathyroid Adenomas-Our Clinical Experiences**
Paratiroid Adenomlarının Cerrahi Tedavisinde "Radioguided Occult Lesion Localization-ROLL" Tekniğinin Önemi-Klinik Tecrübemiz
Fadime Güven, Erdem Karadeniz, Mustafa Filik, Mecit Kantarcı
- 121 **Impact of Smoking on Clinical Outcomes in ST-Elevated Myocardial Infarction Patients with Small Infarct Related Coronary Vessels**
İnfarktla İlişkili Küçük Koroner Damarları Olan ST-Yükselmeli Miyokard İnfarktüsli Hastalarda Sigara İçiminin Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisi
Kahraman Cosansu, Cagin Mustafa Ureyen

OLGU SUNUMU / CASE REPORTS (128-151)

- 128 **Tanı Karmaşasına Yol Açan İki Olgu: Rett Sendromu**
Two Cases Leading To Diagnostic Confusion: Rett Syndrome
Hilal Aydın, İbrahim Hakan Bucak, Haydar Bağış
- 133 **Atipik Klinik Prezantasyonu Olan Süperior Mezenterik Arter Sendromu: Olgu sunumu**
Süperior Mesenteric Artery Syndrome With Atypical Clinical Presentation: Case report
Hatice Hamarat, Tülay Bakar, Şafak Meriç Özgenel
- 138 **Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Ekstrahepatik Hepatoselüler Karsinom Nüksü**
Recurrence of Extrahepatic Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation
Şencan Acar, Murat Akyıldız
- 143 **Soliter Fibröz Tümör; Nadir Bir Göğüs Duvarı Tümörü Olgusu**
Solitary Fibrous Tumor; A Rare Case Of Chest Wall Tumor
Hakan Keskin, Emin Ünal, İnanç Elif Güler, Emel Gündüz, Elif Ocak Gedik, Makbule Ergin
- 148 **As a Result of Gunshot Wounds That Bullet in the Cervical Canal: A Case Report**
Ateşli Silah Yaralanması Sonucu Servikal Kanal İçinde Bir Kurşun: Olgu Sunumu
Fatma Duran Memiş

DERLEME / REVIEW (152-182)

- 152 **Acil Serviste Hereditör Anjioödem'e Güncel Yaklaşım**
Current Approach to Hereditary Angioedema at Emergency Department
Öner Özdemir
- 162 **Diyetle K vitamini Alımı Bilişsel Performansı Etkiler mi?**
Does Vitamin K Intake with Diet Affect Cognitive Performance?
Ayşegül Uğural, Aylin Ayaz
- 171 **Mitokondriyal Disfonksiyon ve Otizm**
Mitochondrial Dysfunction and Autism
Mikail Yeniçeri

Meslek Yüksekokulunda Eğitim Gören Birinci Sınıf Öğrencilerinin, Sağlık Çalışanlarına Bulaşan Enfeksiyon Hastalıkları Konusundaki ve Kendi Bağışıklıkları Hakkındaki Bilgi ve Farkındalık Düzeyleri

The Level of Knowledge and Awareness Levels of 1. st Year Students Studying, in Vocational School About Infectious Diseases Transmitting to Health Workers and Their Own Immune Status

Ergin Sarar¹, Figen Kadakal¹, Özgür Çelik¹, Sema Saraç², Barış Yılmaz¹

¹ Avrupa Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi / Correspondence:

Figen Kadakal

Avrupa Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

T: +90 532 727 70 77 E-mail: : figenkadakal@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 16.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 03.01.2020

Orcid :

Figen Kadakal <https://orcid.org/0000-0003-0762-5671>

Ergin Sarar <https://orcid.org/0000-0002-4695-661x>

Özgür Çelik <https://orcid.org/0000-0002-5660-2831>

Sema Saraç <https://orcid.org/0000-0002-1629-7035>

Barış Yılmaz <https://orcid.org/0000-0001-9827-0620>

(Sakarya Tıp Dergisi / *Sakarya Med J* 2020, 10(1):1-10) DOI: 10.31832/smj.659533

Öz

Amaç	Enfeksiyon hastalıkları; sağlık işkolunda çalışanların mesleki riskleri arasında çok önemli bir rol oynar. Bu çalışmada, bir meslek yüksekokulundaki sağlık programlarında eğitim gören, birinci sınıf öğrencilerinde, sağlık çalışanlarına bulaşan enfeksiyon hastalıkları konusundaki bilgi ve farkındalık düzeyleri ile kendi bağışıklık durumları hakkındaki bilgi düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Araştırma, bir meslek yüksekokulunda bulunan sağlık alanındaki programlarda eğitim gören öğrencilerin, bulaşıcı hastalıklar konusundaki bilgilerini belirlemek amacıyla, kesitsel, tanımlayıcı olarak planlanmıştır. Araştırmanın evreni, çalışmanın yapıldığı tarihlerde meslek yüksekokulunda eğitim almakta olan 1. Sınıf öğrencilerinden (n=192) (%55.20'si kadın, %44.80'i erkek) oluşturulmuştur. Veriler, frekans, yüzdeler dağılımları, tanımlayıcı istatistiksel metodlar ve Ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir.
Bulgular	Öğrencilerin, daha önce bulaşıcı hastalık geçirip geçirmediikleri sorusuna (%13) oranında "evet", (%21.40) oranında "hayır" ve (%65.60) oranında ise "bilmiyorum" yanıtını verdikleri belirlenmiştir. Öğrencilerin (%27.60)'ının ise hangi bulaşıcı hastalıkları geçirdiklerini bilmedikleri saptanmıştır. Öğrencilerin "Hepatit A aşısı olup olmadıkları" ile ilgili soruya verdikleri yanıtlar incelendiğinde (%32.30)'unun "evet", (%44.30)'unun "hayır", (%23.40)'ının ise "bilmiyorum" yanıtını verdikleri görülmektedir. Aynı soru Hepatit B için sorulduğunda, (%39.60) "evet", (%36.50) "hayır", (%24) ise "bilmiyorum" yanıtı belirlenmiştir.
Sonuç	Bu çalışmanın sonucunda, meslek yüksekokulu birinci sınıfta okuyan öğrencilerin, sağlık çalışanlarına bulaşan enfeksiyon kontrolü konusundaki bilgi ve farkındalık düzeylerinin ve kendi bağışıklık durumları hakkındaki bilgilerinin çok yeterli olmadığı belirlenmiştir.
Anahtar Kelimeler	Enfeksiyon; Meslek Yüksekokulu; Sağlık çalışanları; Bulaşıcı hastalık

Abstract

Objective	Infectious diseases play a very important role in the occupational risks of workers in the health sector. In this study, it was aimed to investigate the knowledge and awareness levels of infectious diseases transmitted to health workers and their own immune status among the first year students who were educated in health programs in a vocational school.
Materials and Methods	The research was planned as a cross-sectional identifier to determine the knowledge of infectious diseases of the students who are in vocational school and who are trained in health programs. The universe of the study was formed from the first year students (n=192) (55.20% female and 44.80% male) who were studying at the vocational school at the time of the study. The data was analyzed using frequency, percentile distributions, descriptive statistical methods, and Chi-square test.
Results	the students had been asked whether they had infectious disease before and (13%) answered "yes", (21.40%) answered "no" and (65.60%) answered that they did not know. In addition, (27.60%) of the students who answered "yes" did not know what infectious diseases they had. The students had been asked whether they had vaccination for Hepatitis A before the responses were, (32.30%) "yes", (44.30%) "no", and (23.40%) mentioned they did not know. When the same question was asked for Hepatitis B, the answer was (39.60%) "yes", (36.50%) "no", and (24%) (no) knowledge about it.
Conclusion	As a result of this study, it was determined that the level of knowledge and awareness about infection control transmitted to health workers by the students studying in the first grade of vocational school and their knowledge about their own immune status were found as insufficient
Keywords	Infection; Vocational School; Health workers; Infectious disease

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sağlık çalışanı, “toplumun sağlığını iyileştirme, koruma ve geliştirme işiyle uğraşan tüm insanlar” olarak tanımlanmıştır.¹ Sağlık çalışanlarının sağlığını etkileyen tehlike ve riskler literatürde; kimyasal, fiziksel, biyolojik, ergonomik ve psikososyal olarak gruplandırılmıştır. Sağlık çalışanlarının, çalışma koşulları sebebiyle risk altında kaldıkları en önemli etkenlerden biri de biyolojik olanlardır. Biyolojik ajanlar, birçok enfeksiyon hastalığının sebebi olarak gösterilmektedir.^{2,3} Amerika Birleşik Devletlerinde yayımlanan 1983 tarihli raporda, sağlık çalışanlarının diğer çalışanlara göre enfeksiyon hastalıklarına 10 kat daha fazla yakalandıkları bildirilmiştir.⁴ Sağlık işkolunda görev yapanların bu enfeksiyonların özelliklerini, bulaşma yollarını, bu enfeksiyonlardan korunma yollarını, kendi bağışıklık durumlarını bilmeleri ve bu yöntemleri doğru uygulamaları, onların hastalanmalarını önleyen en etkin yoldur. Sağlık alanında eğitim gören öğrencilerin de bu enfeksiyonları, kendi bağışıklık durumlarını ve korunma yöntemlerini yeterince bilmeleri ve mesleklerine başlamadan önce bu konudaki farkındalıklarının artması, sağlık işkolunda çalışmaya başladıklarında, enfeksiyon hastalıklarından korunmalarını sağlayacaktır. Bu durum sağlık çalışanının sağlığı ile beraber toplumun sağlığı açısından da koruyucu olacaktır.

Çalışmamızda, meslek yüksekokulunda sağlık programlarının birinci sınıflarında eğitim gören öğrencilerin bu konudaki bilgileri, kendi bağışıklık durumu hakkındaki bilgileri ve farkındalık düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek sonuçlar, sağlık alanında çalışmaya başlamadan önce, öğrencilerin bu konu hakkındaki eğitiminde yol gösterici olacaktır.

Gereç ve Yöntemler

Araştırma, meslek yüksekokulunda bulunan, sağlık alanındaki programlarda eğitim gören öğrencilerin bulaşıcı hastalıklar ve kendi bağışıklıkları konusundaki bilgilerini belirlemek amacıyla, kesitsel tanımlayıcı olarak planlanmıştır. Araştırmanın evreni, çalışmanın yapıldığı tarih-

lerde (Nisan 2019-Haziran 2019) meslek yüksekokulunda eğitim almakta olan 1. Sınıf öğrencilerinden (n=192) (%55.20'si kadın, %44.80'i erkek) oluşturulmuştur. Veri toplama aracı olarak literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından hazırlanan ve çoktan seçmeli olan toplam 26 sorudan oluşan değerlendirme formu kullanılmıştır. Değerlendirme formunda, 7 adet demografik verileri içeren soru, 5 adet yakın çevre bilgisini içeren soru, 14 adet hastalıklarla ilgili (5 adet bilgi düzeyini ölçen) soru mevcuttur. Veriler sınıf ortamında, öncelikle öğrencilere araştırmanın amacı hakkında bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden öğrencilere değerlendirme formu uygulanarak toplanmıştır. Bu çalışma, gerekli yasal ve etik izinler (25.07.2019 tarih 116.2017.099 sayılı) sonrasında yapılmıştır. Veriler, tanımlayıcı istatistiksel metodlar ve ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular

Katılımcıların yaş değişkenine göre dağılımları incelendiğinde en fazla yaş dağılımının “20-21” yaş arasında olduğu saptanmıştır. (%38.50) Cinsiyet değişkenine göre incelendiğinde kadın sayısının erkek sayısından fazla olduğu belirlenmiştir. (%55.20)

Katılımcıların eğitim durumu değişkenine göre dağılımları incelendiğinde, %28.60'ının sağlık meslek lisesi, %71.40'ının ise diğer liselerden mezun oldukları görülmektedir (Tablo 1).

Katılımcıların çalışma durumlarına göre dağılımları incelendiğinde %77.60'ının (n=149) çalışmadığı, diğer %22.40'ının (n=43) ise çeşitli işlerde çalıştıkları görülmektedir.

Katılımcıların okumakta oldukları programa göre dağılımları incelendiğinde en fazla (%23.40) oraniyle fizyoterapi, daha sonra (%21.90) oraniyle tıbbi laboratuvar teknikleri programlarında okumakta oldukları görülmektedir (Tablo 2).

Tablo1. Demografik Veriler; öğrencilerin “yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna” göre dağılım oranları		
Yaş	Frekans (N)	Yüzde (%)
18 den küçük	9	4.70
18-19	53	27.60
20-21	74	38.50
21 üzeri	56	29.20
Toplam	192	100.00
Cinsiyet	Frekans (N)	Yüzde (%)
Kadın	106	55.20
Erkek	86	44.80
Toplam	192	100.00
Eğitim Durumu	Frekans (N)	Yüzde (%)
Sağlık Meslek Lisesi	55	28.60
Diğer Liseler	137	71.40
Toplam	192	100.00

Tablo 2. Öğrencilerin okulda katıldıkları programlara göre dağılım oranları		
Okudukları program	Frekans (N)	Yüzde (%)
Tıbbi Görüntüleme Teknikleri	24	12.50
Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik	17	8.90
İlk ve Acil yardım	24	12.50
Fizyoterapi	45	23.40
Ağız ve Diş Sağlığı	25	13.00
Çocuk Gelişimi	11	5.70
Odyometri	4	2.10
Tıbbi Laboratuvar Teknikleri	42	21.90
Toplam	192	100.00

Yaşama şekli ve yakın çevre bilgilerine bakıldığında öğrencilerin yaşadıkları çevre ile ilgili olarak %12'sinin (n=23) evde tek başına, %10.90'nın (n=21) evde arkadaşlarıyla, %63.50'sinin (n=122) evde ailesiyle, %13.50'sinin (n=26) yurttan kaldığı görülmektedir.

Öğrencilerin anne eğitim durumuna göre dağılımları incelendiğinde, %56.80'inin ilkökul ve altı, baba eğitim durumuna göre dağılımları incelendiğinde, %54.20'sinin ortaokul ve üzeri düzeyinde eğitime sahip oldukları görülmektedir (Tablo 3), (Tablo4).

Tablo 3. Öğrencilerin, anne eğitim durumuna göre dağılım oranları		
Anne eğitim durumu	Frekans (N)	Yüzde (%)
İlkokul ve altı	109	56.80
Ortaokul ve üzeri	83	43.20
Toplam	192	100.00

Tablo 4. Öğrencilerin, baba eğitimi durumuna göre dağılım oranları		
Baba eğitimi durumu	Frekans (N)	Yüzde (%)
İlkokul ve altı	88	45.80
Ortaokul ve üzeri	104	54.20
Toplam	192	100.00

Öğrencilerin anne mesleğine göre dağılımları incelendiğinde, %19.80'inin (n=38) çalışan, %80.20'sinin (n=154) ise ev hanımı oldukları görülmektedir.

Öğrencilerin baba mesleğine göre dağılımları incelendiğinde, %33.30'unun (n=64) işçi, %1.60'nın (n=3) çiftçi, %18.20'sinin (n=35) memur, %22.90'nın (n=44) esnaf, %24'ünün (n=46) ise diğer mesleklerle sahip oldukları görülmektedir.

Hastalık durumuyla ilgili sorularda, daha önce herhangi bir bulaşıcı hastalık geçirip geçirmediğiyle ilgili soruda, öğrencilerin %65.60'nın (n=126) (bilmiyorum) yanıtını verdikleri görülmektedir (Tablo5).

Tablo 5. Öğrencilerin “bulaşıcı hastalık geçirdiniz mi?” sorusuna göre verdikleri yanıtların oranı		
Bulaşıcı hastalık geçirdiniz mi?	Frekans (N)	Yüzde (%)
Evet	25	13.00
Hayır	41	21.40
Bilmiyorum	126	65.60
Toplam	192	100.00

Öğrencilerin, daha önce hangi bulaşıcı hastalıkları geçirdikleri ile ilgili olan soruya, %19.80'inin (n=38) kızamık, %35.40'nın (n=68) suçiçeği, %6.30'unun (n=12) kızamık-çık yanıtını verdikleri görülmektedir. Buna karşılık öğrencilerin %27.60'nın (n=53) ise hangi bulaşıcı hastalıkları

geçirdiklerini bilmedikleri belirlenmiştir.

Öğrencilerin, bulaşıcı hastalıklardan hangilerine karşı aşıları olduğuna ilişkin olan soruya verdikleri yanıtlar incelendiğinde, %50'sinin (n=96) hangi hastalıklara karşı aşıları olduğunu bilmediği saptanmıştır. En fazla yanıt kızamık ve tetanoz aşısı olduğu belirlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Öğrencilerin “hangi aşıları yaptırdınız?” sorusuna göre verdikleri yanıtların oranı		
Öğrencilerin hangi aşıları yaptırdınız?	Frekans (N)	Yüzde (%)
Kızamık	20	10.40
Kızamıkçık	2	1.0
Kabakulak	2	1.0
Tetanoz	38	19.80
Suçiçeği	6	3.10
Çocuk felci	3	1.60
Grip	9	4.70
Bilmiyorum	96	50.0
Kızamık, Kabakulak	1	0.50
Kızamık, Tetanoz	1	0.50
Kızamık, Suçiçeği	1	0.50
Kızamık, Grip	1	0.50
Kızamıkçık, Tetanoz	1	0.50
Tetanoz, Suçiçeği	1	0.50
Suçiçeği, Çocuk felci	1	0.50
Kızamık, Kabakulak, Tetanoz	1	0.50
Kızamık, Tetanoz, Suçiçeği	6	3.10
Kızamık, Suçiçeği, Grip	1	0.50
Kabakulak, Suçiçeği, Grip	1	0.50
Toplam	192	100.00

Öğrencilerin Hepatit A aşıları olup olmadıkları ile ilgili soruya verdikleri yanıtlar incelendiğinde %23.40'ının (n=45) “bilmiyorum” yanıtını verdikleri görülmektedir. Hepatit B aşıları olup olmadıkları ile ilgili soruya verdikleri yanıtlar incelendiğinde %24'ünün (n=46) “bilmiyorum” yanıtını verdikleri görülmektedir (Tablo 7).

Öğrencilerin, (Hepatit B taşıyıcılığı ile ilgili kan testi yaptırdınız mı?) sorusuna %32.80'inin (n=46) “evet”, %67.20'si-

nin (n=129) ise “hayır” yanıtını verdikleri görülmektedir. Öğrencilerin Hepatit B taşıyıcısı olup olmadıklarına ilişkin yanıtları incelendiğinde ise %2.10'unun (n=4) “evet”, %63.50'sinin (n=122) “hayır” ve %34.40'ının (n=66) ise “bilmiyorum” yanıtını verdikleri belirlenmiştir.

Tablo 7. Öğrencilerin Hepatit A aşısı ve Hepatit B aşısı olma durumları hakkındaki bilgi düzeylerinin oranı		
Hepatit A aşısı var mı?	Frekans (N)	Yüzde (%)
Evet	62	32.3
Hayır	85	44.30
Bilmiyorum	45	23.40
Toplam	192	100.0
Hepatit B aşısı var mı?	Frekans (N)	Yüzde (%)
Evet	76	39.60
Hayır	70	36.50
Bilmiyorum	46	24.00
Toplam	192	100.00

Öğrencilerin “kan yolu ile bulaşan hastalıklar açısından risk altında olup olmadıklarına” ilişkin soruya verdikleri yanıtları incelendiğinde %2.60'ının (n=5) “evet”, %97.40'ının (n=187) ise “hayır” yanıtını verdikleri görülmektedir.

Öğrencilerin, “hangi hastalıklara karşı aşı uygulandığına” dair bilgilerini saptayan soruya verdikleri yanıt incelendiğinde %44.80'inin (n=86) doğru yanıt olan (Hepatit A, Hepatit B, Tetanoz, Grip) yanıtını verdikleri belirlenmiştir. Diğerlerinin yanıtlarında Hepatit C, AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), Kırım Kongo Kanamalı Ateş hastalıklarını içeren şıklar mevcuttu. %10.40'ı (n=20) sadece grip aşısı seçeneğini işaretlemişti.

Öğrencilerin “akciğer tüberkülozunun bulaşma şekli” ile ilgili soruya verdikleri yanıtlar incelendiğinde %81.30'unun (n=156) “solunum yolu ile bulaşır” yanıtını verdikleri saptandı (Tablo 8).

Öğrencilerin (verem aşısı her zaman veremden korur mu?) sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %27.60'ının

(n=53) “evet”, %72.40’ının (n=139) ise “hayır” yanıtını verdikleri belirlenmiştir.

Tablo 8. Öğrencilerin “akciğer tüberkülozu nasıl bulaşır?” sorusuna verdikleri yanıtların oranı ve lise türleri değişkenine göre yanıt oranları		
Akciğer Tüberkülozu nasıl bulaşır?	Frekans (N)	Yüzde (%)
Solunum yolu	156	81.30
Kan yoluyla	21	10.90
Bilmiyorum	15	7.80
Toplam	192	100.00
Akciğer Tüberkülozu nasıl bulaşır? (Doğru yanıt verenler)	Grup n - %	p
Eğitim durumu (Sağlık Meslek Lisesi/ Diğer Liseler)	51/105 - (92.70/76.60)	p=.002

Öğrencilere, “bulaşıcı hastalığı olan bir hasta ile temasta yapılması gereken kişisel koruyucu önlemler” sorulduğunda (Eldiven, Maske, Önlük, El yıkama, El dezenfektanı) yanıtıyla %53.10 (n=102) oranında doğru yanıt verdikleri belirlenmiştir.

Hepatit A aşısı olduklarını ifade eden öğrencilerin cinsiyet, anne eğitim durumu, baba eğitim durumu ve lise türleri değişkenine göre yanıtları Ki-kare testi ile analiz edildiğinde anlamlı farklılık meydana gelmediği ($p>.194$; $p>.05$) görülmektedir.

Hepatit B aşısı olduklarını ifade eden öğrencilerin cinsiyet, anne eğitim durumu, baba eğitim durumu ve lise türleri değişkenine göre yanıtları Ki-kare testi ile analiz edildiğinde sadece cinsiyet değişkenine göre anlamlı farklılık meydana geldiği (erkek/kadın oranı 29/47 (%33.70/%44.30) ($p=.000$; $p\leq.0.05$), buna karşılık anne eğitim durumu, baba eğitim durumu ve eğitim türü değişkenlerine göre anlamlı farklılık meydana gelmediği ($p>.258$; $p>.0.5$) görülmektedir.

“Hangi hastalıklara karşı aşı geliştirilmiştir?” sorusuna doğru yanıt veren öğrenciler okudukları programlar açısından incelendiğinde ilk ve acil yardım, odyometri ve tıbbi laboratuvar teknikleri bölümlerindeki öğrencilerin

doğru yanıt yüzdelерinin daha yüksek olduğu görülmektedir. “Tüberküloz hastalığı nasıl bulaşır?” sorusuna doğru yanıt veren öğrencilerin, lise türleri ve okudukları program değişkenine göre yanıtları Ki-kare testi ile analiz edildiğinde anlamlı farklılık meydana geldiği ($p=.002$; $p\leq.0.05$) görülmektedir. Yanıtlar incelendiğinde sağlık meslek lisesi öğrencilerinin doğru yanıt verme oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 8).

“Bulaşıcı hastalığı olan hastaya yaklaşırken hangi kişisel koruyucu önlemleri almak gerekir?” sorusuna doğru yanıt veren öğrencilerin, lise türleri ve okudukları program değişkenine göre yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık meydana geldiği ($p=.000$; $p\leq.0.05$) görülmektedir. Yanıtlar incelendiğinde sağlık meslek lisesi öğrencilerinin doğru yanıt verme oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Öğrencilerin “Bulaşıcı hastalığı olan hastaya yaklaşırken hangi önlemleri almak gerekir?” sorusuna, lise değişkeni ve okudukları program değişkenine göre yanıt oranları		
Bulaşıcı hastalığı olan hastaya yaklaşırken hangi önlemleri almak gerekir? (Doğru yanıt verenler)	Grup n - %	p
Eğitim durumu (Sağlık Meslek Lisesi/ Diğer Liseler)	31/71 - (56.40/51.80)	p=0.000
Okuduğu program (Tıbbi görüntüleme/Tıbbi Dokümantasyon/ İlk ve Acil Yardım/Fizyoterapi/ Ağız ve Diş Sağlığı/Çocuk Gelişimi/Odyometri/ Tıbbi Laboratuvar Teknikleri)	11/8/15/32/14/2/2/18 - (45.80/47.10/62.0/ 71.10/56/18.20/ 50/42.90)	p=0.00

Tartışma

Sağlık işkolunda çalışanların karşılaştıkları önemli risklerden biri de enfeksiyon hastalıklarıdır. Tüm sağlık kuruluşlarında, özellikle hastanelerde, çalışma ortamının çalışanlar ve hastalar açısından sağlıklı ve güvenli olması, meslek hastalıkları ve toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Genel olarak, mesleki maruziyete bağlı enfeksiyon hastalıklarının en sık hemşirelerde görüldüğü, daha sonra sırasıyla hekim ve laboratuvar çalışanlarında görüldüğü bildirilmektedir.^{5,6} Günümüzde de enfeksiyon hastalıklarının, sağlık çalışanları arasında en sık mesleki ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir.

Bu hastalıklardaki enfeksiyon etkenleri, bakteri, virüs, mantar veya parazit olabilir. Enfeksiyon hastalıkları, sağlık çalışanlarına, hastalardaki etkenlerin solunum yolu, kan veya temas yoluyla bulaşması sonucu oluşmaktadır.^{7,8} Sağlık çalışanlarında görülen, mesleki biyolojik etkenler sonucu oluşan hastalıklar, AIDS, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, meningokoksik menenjit, gastrointestinal sistem enfeksiyonu, lejyoner hastalığı, difteri, boğmaca, sarıhumma, Hepatit B, tüberküloz ve herpes enfeksiyonu (uçuk) olarak bildirilmiştir.⁹

Erişkinlerde ciddi ve ölümcül tablolarla seyredabilen kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi, birçok aşıyla önlenabilir hastalık etkeninin, sağlık personeline bulaşarak, hastanelerde önemli salgınlara neden olduğu gösterilmiştir.^{10,11}

Meslek yüksekokulunda 1. sınıfa devam eden öğrencilerin bulaşıcı hastalıklar ve aşılardan konusundaki bilgi düzeylerini ölçmeyi amaçladığımız çalışmamızda, daha önce bulaşıcı hastalık geçirip geçirmediğiyle ilgili sorulan soruda öğrencilerin %13'ünün (evet), %21.40'ının (hayır) yanıtı verdikleri ve %65.60'ının ise (bilmiyorum) yanıtını verdikleri görülmektedir. Öğrencilerin daha önce hangi hastalıkları geçirdikleri sorgulandığında %19'unun kızamık, %35.40'ının suçiçeği, %6.30'unun kızamıkçık hastalıklarını geçirdiklerini ifade ettikleri belirlenmiştir. Buna karşılık öğrencilerin %27.60'ının ise hangi hastalıkları geçirdiğini bilmedikleri saptanmıştır.

Şengöz ve arkadaşları tarafından 384 sağlık personelinde yapılan bir çalışmada, daha önceden kızamık geçirme sorusuna (bilmiyorum) yanıtı %25, kızamıkçık geçirme sorusuna (bilmiyorum) yanıtı %46.10, kabakulak geçirme sorusunda (bilmiyorum) yanıtı %22.70, suçiçeği geçirme sorusunda (bilmiyorum) yanıtı ise %22.70 olarak bildirilmiştir.¹¹

Koruk ve arkadaşları tarafından, bir üniversite eğitim

araştırma hastanesinde çalışanlara yapılan çalışmada, çalışanların kızamık, kızamıkçık, suçiçeği geçirme durumları sorgulandığında, kızamık geçirme durumunu bilmeyenler %39.50, kızamıkçık geçirme durumunu bilmeyenler %51.30, kabakulak geçirme durumunu bilmeyenler %30.90, suçiçeği geçirme durumunu bilmeyenler ise %37.20 olarak bildirilmiştir.¹²

Bizim çalışmamız, bu konuda eğitim almamış öğrencilere yapılan bir çalışmadır ve sağlık alanında çalışanlarda yapılan araştırmalardakine benzer^{11,12} sonuçlar belirlenmiştir. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından, sağlık çalışanlarına uygulanması gereken aşı ve şemaları yönetmeliğinde, sağlık konusunda eğitim gören öğrencilerin eğitimleri döneminde, sağlık kuruluşlarında staj ve sağlık hizmetinde bulundukları için, çalışan sağlık personelinde olduğu gibi bulaşıcı hastalıklar için artmış karşılama riski taşıdıkları belirtilmiştir.¹³

Bu nedenle, mesleki riski azaltmaya yönelik olarak tetanoz, difteri, kızamık, kızamıkçık kabakulak, mevsimsel influenza, Hepatit A, Hepatit B, suçiçeği ve özel durumlarda meningokok aşılarını yaptırmaları gerekliliği de belirtilmiştir.¹³ Ayrıca, 2017 yılında yapılan sağlık çalışanlarının sağlığı kongresinde yine aynı yönetmelik doğrultusunda sağlık çalışanlarına yapılması gereken aşılardan bildirilmiştir.¹⁴ Karacaer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, sağlık alanında çalışan personelin %66,70'i hayatının bir döneminde kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısı olduğunu bildirmiştir. Fakat bu üç hastalık için serolojik olarak antikor pozitifliği saptanan personel oranı ise %5,50 olarak bulunmuştur. Böylece aşılama bilgisinin doğruluk oranının yetersiz olduğu belirlenmiştir.¹⁵

Çalık ve arkadaşlarının 84 tıp fakültesi öğrencisinde yaptıkları bir çalışmada ise suçiçeği geçirip geçirmediği ve aşısı olup olmadığını bilmeyen öğrenci oranı (%42.80), aynı şekilde kızamık için (%75) kızamıkçık için (%84.50), kabakulak için (%70.30) olarak bildirilmiştir.¹⁶

Cılız ve arkadaşlarının 309 sağlık çalışanında yaptıkları bir çalışmada, çalışanların çocukluk dönemi aşılara ait bilgi durumları incelendiğinde, çocukluk döneminde yapılan aşılarından en çok tetanozu (%71.50) hatırladıkları, daha sonra sırasıyla kızamık (%48.50) ve difteri (%48.20) aşılarını hatırladıkları belirlenmiştir.¹⁷

Çalışmamızda, öğrencilerin hatırladıkları aşıları sorgulandığında sadece tetanoz aşısı olduğunu bildirme oranı %19.80, kızamık aşısı olduğunu bildirme oranı %10.40, hangi hastalıklara karşı aşısı olduğunu bilmediğini ifade eden öğrenci oranı ise %50 olarak belirlenmiştir.

Yapılan çalışmaların çoğunda araştırma grubu, sağlık işkolunda çalışanlar veya tıp fakültesinde okuyan öğrencilerdir, bu konuda bizim öğrenci grubumuzdan daha bilinçli, farkındalık düzeyleri yüksek ve eğitilmiş olmaları gerekmektedir, fakat bu çalışmalarda da bilgi ve farkındalık düzeyleri yeterli bulunmamış, hastalık geçirme ve aşılama öyküsü ile seroprevalans çalışması yapıldığında aşılama öyküsünün yetersiz olduğu saptanmıştır.^{12,15,17} Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalar^{12,15,16} gibi çalışmaya katılan grubun, geçirdikleri hastalıklar ile ilgili bilgilerinin ve yapılan aşılar hakkındaki bilgi düzeylerinin eksik olduğu belirlenmiştir.

Bu konuda, henüz meslek yaşamına başlamadan, hatta staj öncesi dönemde, öğrencilerin sorgulanması ve gerekirse seroprevalans çalışması yapıp aşılama oranlarının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre, sağlık işkolunda çalışanların mesleki temas riski; Hepatit B ve Hepatit C için %40 oranında bildirilmiş ve HIV/AIDS için bu oranın %2.50 olduğu belirtilmiştir. Mesleki temasın %90'ı gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Sağlık işkolunda görev yapanlarda, Hepatit B enfeksiyon sıklığının diğer meslek gruplarına göre en az 3-6 kat fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁸

Dünya Sağlık Örgütü tarafından Hepatit B hastalığının endemik olduğu, ülkemiz gibi bölgelerde çalışan sağlık personelinde, hastanede çalışan her yıl başına Hepatit B virüs enfeksiyon riski % 0.6-1.4 olarak saptanmıştır. Hepatit C seroprevalansının ise dünyada %0,5-2, ülkemizde ise sağlık personelinde yaklaşık %1,6, kan donörlerinde %0,3-0,5 olduğu bildirilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde de sağlık emekçilerinin mesleki bulaşıcı hastalıklara bağlı mortalitesi milyonda 17-57 olarak hesaplanmıştır.^{9,18,19}

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre sağlık çalışanlarında iğne ucu ve perkütan yaralanma sayısı her yıl artmakta, hastane çalışanlarında yılda 385 bin enjektör yaralanması ve günde ortalama 1000 kesici-delici alet yaralanması olduğu bildirilmektedir. Yine kesici-delici alet yaralanmalarının %60'ı rapor edilmemektedir.^{9,20}

Bu konu hakkında farkındalık ve bilgi düzeylerini belirlemeyi amaçladığımız çalışmamızda öğrencilerin hepatit A aşıları olup olmadıkları ile ilgili soruya verdikleri yanıtlar incelendiğinde %32.30'unun (evet), %44.30'unun (hayır), %23.40'ının ise (bilmiyorum) yanıtını verdikleri görülmektedir. Çalışmamızda öğrencilerin Hepatit B aşıları olup olmadıkları ile ilgili soruya verdikleri yanıtlar incelendiğinde %39.60'ının (evet), %36.50'sinin (hayır), %24'ünün ise (bilmiyorum) yanıtını verdikleri görülmektedir. Öğrencilerin kan yolu ile bulaşan hastalıklar açısından risk altında olup olmadıklarına ilişkin yanıtları incelendiğinde %2.60'ının (evet), %97.40'ünün ise (hayır) yanıtını verdikleri saptanmıştır.

Gülberman ve ark. tarafından 219 tıp fakültesi öğrencisinde yapılan bir çalışmada öğrencilerin Hepatit B hakkındaki bilgileri, aşı durumları, preklinik ve klinik öğrencilerinde sorgulanmıştır. Klinik dönemdeki öğrencilerin bilgi düzeylerinin ve aşılama oranlarının, preklinik düzeyindeki öğrencilerden daha fazla olduğu belirlenmiştir.²¹

Uzun ve ark. tarafından, bir tıp fakültesinde aktif çalışan 222 araştırma görevlisinin Hepatit B ile ilgili durumlarını, bilgi ve davranışlarını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, Hepatit B aşılama oranı %68.40 olarak belirlenmiştir. Çalışmada araştırma görevlilerinin Hepatit B'ye karşı aşı olma ve kendilerinin bağışık durumlarını öğrenme konusunda gerekli duyarlılığı göstermedikleri gözlemlendiği bildirilmiştir.²² Yapılan birçok çalışmada, sağlık çalışanlarının ve sağlık programında eğitim gören öğrencilerin, hepatit hastalığı konusunda farkındalık ve bilgilerin az olduğu, aşılama konusunda da oranların istenen düzeye ulaşılmadığı belirlenmiştir.^{9, 12, 23, 24}

Göktalay ve ark. tarafından, tıp fakültesi, sağlık yüksekokulu ve sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu 1. sınıfına devam eden 392 öğrencide, Hepatit B'den korunma ve hastalığın bulaşma yolları ile ilgili yapılan bir çalışmada, öğrencilerin Hepatit B konusundaki bilgilerinin yeterli düzeyde olmadığı görülmüştür. Tıp fakültesi öğrencilerinin diğer fakülte ve yüksekokul öğrencilerinden daha fazla oranda doğru yanıt ortalamasına sahip oldukları saptanmıştır.²⁵

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak^{9,23,24,25,26} benzer sonuçlar bulunmuştur. Özellikle kan yolu ile geçen hastalıklar konusunda kendini risk altında görmeyenlerin oranı çalışma grubumuzda çok yüksektir. Öğrencilerin 1. Sınıfta olması ve bu konuda yeterli bilgilerinin ve eğitimlerinin olmaması bu durumu açıklayabilir.

Tüberkülozla ilgili olarak, gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, sadece mesleki maruziyete atfedilen risk %3 iken, sağlık çalışanlarında %5 olarak gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda tüberküloz insidansının sağlık çalışanlarında 2 ile 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁹

Ülkemizde sağlık çalışanlarında, tüberkülozun topluma göre daha fazla görüldüğü değişik çalışmalarda gösterilmiştir.²⁷ Hastanelerde basil ile en fazla karşılaşan çalışanların, hemşireler ve hizmetli personel olduğu belir-

lenmiştir.²⁷ Sağlık çalışanlarında, Türkiye rakamına göre, toplumun 10 katı daha fazla tüberküloz görülmektedir.²⁸

Tüberkülozda BCG (Bacille Calmette-Guerin) aşısı, kanla ve lenfatik sistemle tüberküloz basilinin yayılmasını engellemektedir. Böylece hayatı tehdit eden milyler, menenjit tüberküloz gibi durumların ortaya çıkışını azaltmaktadır.²⁷ Kohort çalışmasının değerlendirildiği bir meta analizde BCG'nin akciğer tüberkülozundan koruyuculuğu bir çalışmada %44-99 arasında bulunmuş, bir çalışmada ise koruyucu olmadığı belirtilmiştir.²⁹

Demir ve ark. tarafından, tüberküloz hakkında bilgi düzeyi konusunda 293 tıp fakültesi öğrencisinde yapılan bir çalışmada, öğrencilerin çoğunun (%62,80) tüberkülozun damlacık yoluyla bulaştığını, %85'inin en sık akciğerde hastalığa yol açtığını bildiği belirtilmiştir, ayrıca tüberkülozla ilgili eğitim almış öğrencilerin almayanlara göre, hastalığın nasıl bulaştığı, risk faktörleri, semptomları, tanısının nasıl konulduğu ve tedavisi ile ilgili konularda anlamlı olarak daha fazla bilgiye sahip oldukları belirtilmiştir.³⁰ Aynı çalışmada 42 öğrencinin (%14,30) tüberkülozla ilgili hiçbir fikri olmadığı ve bütün katılımcıların %84,60'ının, BCG aşısının tüberkülozu önlediğini düşündükleri saptanmıştır.³⁰

Göğüs hastalıkları hastanesinde çalışan hemşirelerde yapılan bir çalışmada ise (%98.10) oranında tüberkülozun solunum yoluyla bulaştığı şeklinde yanıt verilmiştir. Tüberküloz kliniğinde çalışanlar, diğer birimlerde çalışanlara göre daha bilgili bulunmuştur.³¹

Çalışmamızda, yine en önemli enfeksiyon hastalıklarından biri olan tüberküloz hastalığının bulaşma şekli ile ilgili olarak öğrencilerin verdikleri yanıtlar incelendiğinde %81.30'u solunum yolu, %10.90'ı kan yoluyla bulaştığını ifade etmekte iken, %7.80'i ise bulaşma yolunu bilmediklerini belirtmişlerdir. Öğrencilerin (verem aşısı her zaman veremden korur mu?) sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde %27.60'ının (evet), %72.40'ının ise (hayır) ya-

nıtını verdikleri görülmektedir.

(Tüberküloz hastalığı nasıl bulaşır?) sorusuna doğru yanıt veren öğrencilerin lise türleri ve okudukları program değişkenine göre, yanıtlarında anlamlı farklılık meydana geldiği ($p \leq 0.05$) görülmektedir. Yanıtlar incelendiğinde, sağlık meslek lisesi öğrencilerinin doğru yanıt verme oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda tüberküloz konusunda bilgi düzeyinin yetersiz olmadığı, eğitim alan öğrencilerin daha doğru yanıtlar verdikleri ve literatürdekine benzer^{30,31} sonuçlara ulaşıldığı görülmüştür. Ülkemizde ilk olarak 1947 yılında gerçekleştirilen tüberküloz eğitimi ve propaganda haftasında; radyo konuşmaları, film gösterileri ile halkı bilgilendirme çalışmaları, halkevlerinin çalışmaları ve BCG aşısının kullanımının yaygınlaştırılması çalışmaları yapılmıştır. Bu etkinlikler okullarda, toplum içinde, iletişim araçları da kullanılarak hala devam etmektedir.³² Tüberküloz konusunun, diğer hastalıklara göre toplumsal eğitiminin daha fazla yapılmasının da alınan sonuçlarda etkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda, öğrencilere bulaşıcı hastalığı olan bir hasta ile temasta yapılması gereken kişisel koruyucu önlemler ile ilgili soru sorulduğunda (Eldiven, Maske, Önlük, El yıkama, El dezenfektanı) yanıtıyla %53.10 oranında doğru yanıt verildiği belirlenmiştir.

“Bulaşıcı hastalığı olan hasta ile temasta, hangi önlemleri almak gerekir?” sorusuna doğru yanıt veren öğrencilerin lise türleri ve okudukları program değişkenine göre yanıtlarda anlamlı farklılık meydana geldiği ($p \leq 0.05$) görülmektedir. Yanıtlar incelendiğinde sağlık meslek lisesi öğrencilerinin doğru yanıt verme oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Literatürde incelenen çalışmaların çoğunda, kişisel koruyucu ekipman kullanım oranının oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir³³⁻⁴¹ Eğitim verilmeden önceki oranların, eğitim verildikten sonraki oranlara göre daha düşük olduğu, klinik deneyimleri olmayan öğrencilerin kişisel koruyucu ekipman kullanım bilgilerinin eksik olduğu belirtilmiş-

tir.³⁵⁻⁴¹ Çalışmamızda bu konuda saptanan bilgi düzeyinin de orta düzeyde olduğu görülmüştür, eğitimin sonuçları etkilediği belirlenmiştir.

Sonuç olarak, sağlık işkolunda çalışacak öğrencilerin geçirmiş oldukları bulaşıcı hastalıklar, staj öncesi dönemde sorgulanmalı, eksik olan aşıları belirlenmeli ve gerekirse seroprevalans çalışması yapılarak aşılanmaları sağlanmalıdır. Hastalıkların bulaşma yollarının öğretilmesi, alınması gereken tüm koruyucu önlemler konusunda eğitim verilmesi, önemli oranda mesleki enfeksiyon hastalıkları riskini azaltacak, iş verimini etkileyecek ve toplum sağlığı açısından önemli olacaktır. Çalışmamızın kısıtlılığı tek okulda yapılmış olmasıdır, ama kesitsel olduğu halde literatürde de sonuçların benzer olduğu gözlenmiştir. Mesleki enfeksiyon hastalıklarını önlemek için tüm eğitimlerin erken dönemde yapılması ve gereken koruyucu önlemlerin, eğitim dönemi başlarken alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmanın kısıtlılığı

Tek bir meslek yüksekokulunda yapılmış olması çalışmanın kısıtlılığı olarak düşünülmüştür.

Kaynaklar

- Oğan H. Sağlık Çalışanı. Sağlık Çalışanlarının Sağlığı Çalışma Grubu, Sağlık Çalışanları İçin işçi Sağlığı ve Güvenliği. 1. Baskı. Ankara: TTB Yayınları.2014.s:10-14.
- Meydanlıoğlu A. Sağlık çalışanlarının sağlığı ve güvenliği. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi 2013;2(3),192-199.
- Beşer A. Sağlık Çalışanlarının Riskleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi 2012,5(1),39-44.
- Sağlık çalışanları bulaşıcı hastalıklar açısından risk altında mıdır? Sağlık Çalışanlarının Meslek Riskleri.1. Baskı. Ankara: TTB Yayınları.2008.s:9-10.
- Hasde M, Öğür R. Occupational infectious diseases among healthcare workers. TAF Prev Med Bull 2011; 10(4): 495-500.
- Waclawik J, Gasiorowski J, Ingloł M, Andrzejak R, Gladysz A. Epidemiology of occupational infectious diseases in health care workers. Med Pr 2003; 54(6): 535-541.
- Emiroğlu C, Sağlık sektöründe mesleki riskler ve hukuksal düzenlemeler. Türk Tabipler Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi 2012;43: 16-25.
- Akarsu H, Güzel M. Biyolojik Tehlike ve Riskler. Sağlık Sektöründe Tehlike ve Riskler. Ankara: ÇASGEM Yayını 2016.s:18-21.
- Şengöz M, Mesleki bulaşıcı hastalıklar: Sağlık çalışanlarının sağlığı örneği. Türk Tabipleri Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi 2014; 60-9.
- Botelho-Nevers E, Gautret P, Biellik R, Brouqui P. Nosocomial transmission of measles: an updated review. Vaccine. 2012; 30(27):3996-4001.
- Şengöz M, Pişkin N, Aydemir H ve ark. Sağlık Personelinde Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak ve Suçiçeği Seroprevalansının Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2019; 32(1): 46-51.
- Koruk I ve ark, Sağlık Çalışanlarında Mesleki Bulaşıcı Hastalıklara Karşı Aşılama. Klimik Dergisi 2014; 27(2): 48-56.
- Risk Grubu Aşılama. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2016. Sayı: 21001706/131.99 Erişim Tarihi: 28.06.2018.
- Aktaş F. Olgularla Eksik Aşılı; Nasıl Tamamlayalım? Eksik Aşılı Sağlık Çalışanı. 33. Ankem Kongresi Bildiri Kitabında; 2-6 Mayıs 2018; İstanbul, Türkiye 2018.s:35-36.
- Karaca Z, Öztürk H, Çiçek H ve ark. Sağlık çalışanlarının bulaşıklanma ile ilgili bilgi düzeyleri, tutum ve davranışları. TAF Prev Med Bull 2015;14:353-363.
- Çalık Ş, Tosun S, Başoğlu MT, Sayın S. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Kızamık Kızamıkçık, Kabakulak ve Suçiçeği Seroprevalansının Araştırılması. Flora 2017;22(2):73-75.
- Cılız N, Gazi H, Ececi T, Şenol Ş, Akçalı S, Kurutepe S. Sağlık çalışanlarında kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, difteri, tetanos ve hepatit B seroprevalansı. Klimik Dergi 2013; 26(1): 26-30.
- Mazıcan N, Türk M. Sağlık Çalışanlarında Biyolojik Risk Etkenleri Kaynaklı Meslek Hastalıkları. Sağlık Çalışanlarının Sağlığı 6. Ulusal Kongre kitabında; 21-22 Ekim 2017; İstanbul, Türkiye. Türk Tabipleri Birliği Yayınları.2018.s:227-229.
- Sepkowitz KA, Eisenberg L. "Occupational deaths among healthcare workers". Emerging Infectious Diseases.2005;11 (7):1003-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Workbook for designing, implementing, and evaluating a sharps injury prevention program. 2004: 3-13.
- Gülerman H F, Güven B, Katircioğlu M, Akyüz E. Tıp Fakültesi Öğrencileri Hepatit B Farkındalık Düzeyleri. K.Ü Tıp Fak Derg 2017; 19(2): 66-72.
- Uzun E, Akçam F, Zengin E, Kişioğlu A, Yaylı G. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Görevlilerinin Hepatit B enfeksiyonu ile ilgili durumlarının, bilgi düzeylerinin ve tutumlarının değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;15(1): 22-27.
- Karataş B, Çelik S, Koç A. Hemşirelik Öğrencilerinin Kesici-Delici Aletlerle Yaralanmaya İlişkin Bilgi Düzeylerini ve Tutumlarının İncelenmesi, Bozok Tıp Dergisi 2016;6(4):21-9.
- Gülaçtı U. Elazığ Harput Devlet Hastanesi Çalışanlarında Hepatit B ve C Seroprevalansı. Konuralp Tıp Dergisi 2013;5(3):5-8.
- Gökaltay T, Özyurt B. Celal Bayar Üniversitesinde Sağlık Personeli Yetiştiren Fakülte ve Yüksekokul Öğrencilerinde Hepatit B Seroprevalansı ve Hepatit B Bilgi Düzeyleri. Viral Hepatit Dergisi 2010;15(1):13-21.
- Yıldırım A, Özpulat F. Sağlık Meslek Lisesi Öğrencilerinin Mesleki Riskler Konusunda Bilgi ve Farkındalık Düzeyleri. Sürekli tıp eğitimi dergisi 2015; 24(1):18-25.
- Tüberküloz tam ve tedavi rehberi. Kara F,editör.2.Baskı. Ankara:Artı6 Medya Tanıtım Mat-baa;2019.s:195-203.
- Özkar Ş. Sağlık Çalışanlarında Meslek Hastalığı Olarak Tüberküloz; Dünya'daki ve Türkiye'deki Durumu. Sağlık Çalışanlarının Sağlığı 6. Ulusal Kongre kitabında 21-22 Ekim 2017; İstanbul, Türkiye. Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2018.s: 31-40.
- Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, et al. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. Health Technol Assess. 2013;17(37):1-372.
- Demir M, Aslan E, Taylan M. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tüberküloz Bilgi Düzeyleri. Dicle Tıp Dergisi.2016; 43(2): 265-270.
- Yılmaz F T, Tuna A G, Çevik Y, Kılıçaslan N. Göğüs Hastalıkları Hastanesinde Görev Yapan Hemşirelerin Tüberküloz İlişkin Bilgi Düzeyleri. I.Ü.F.N. Hem. Derg. 2011;19(1):37-44.
- İlter H, Kabasakal E, Yıldırım A, Mutlu S.M, Baykal F. Türkiye'de Verem Savaşı 2017 Raporu. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. Ankara, 2017.
- Kepenek E, Şahin-Eker HB. Bir Devlet Hastanesinde Çalışanlarda Meydana Gelen Kesici ve Delici Alet Yaralanmalarının Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2017; 30(2):78-82.
- Beşer A, Topçu S. Sağlık Alanında Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi 2013;6(1):241-247. <http://www.deuhyoedergi.org>
- Karabiber C, Sarb G, Kerman B, Savaş N. Bir Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlık Çalışanlarında İş Sağlığı-Güvenliği Durumu ve Risk Faktörleri. Sağlık Bilimleri Ve Meslekleri Dergisi 2018;5(3):3.
- Savcı C, Şerbetçi G, Kılıç Ü. Sağlık Disiplini Öğrencilerinin İş Sağlığı ve Güvenliği Konusunda Eğitim Alma ve İş Kazasına Maruz Kalma Durumu. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi 2013;6(1):241-247.
- Hakyemez H F, Demir B, Özkalp H, Özkalp B. Paramedik Öğrencilerinin Çalışan Güvenliği Konusundaki Görüşlerinin İncelenmesi. Hastane Öncesi Dergisi 2018;3(2):91-102.
- Savcı C, Şerbetçi G, Kılıç Ü. Sağlık Disiplini Öğrencilerinin İş Sağlığı ve Güvenliği Konusunda Eğitim Alma ve İş Kazasına Maruz Kalma Durumu. Sağlık ve Hemşirelik Yönetim Dergisi 2018;1(5):36-47.
- Çelik Y, Akduman D, Kıran S. Sağlık çalışanları ve öğrencilerin kan ve vücut sıvılarıyla bulaşan enfeksiyonlar, enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyleri, temas sıklıkları, serolojik durumları ve hepatit B aşılama durumlarının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(4):1246-55.
- Kim KM, Kim MK, Chung YS, Kim NC. Knowledge and performance of the universal precautions by nursing and medical students in Korea. Am J Infect Control 2001;29(5):295- 300.
- Doğu Ö, Karabay O. Hemşirelik ve Ebelik İktör Öğrencilerine Enfeksiyon Kontrol Eğitim Programı. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2016;2(1):1-10.

Toraks Travmalarında İleri Yaş Neleri Değiştirmektedir?

What are The Differences in Elderly Patients with Chest Trauma?

Önder Kavurmacı¹, Onur Akçay²

¹ SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Bölümü, İzmir

² T.C. Sağlık Bakanlığı Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Bölümü, İzmir

Yazışma Adresi / Correspondence:

Onur Akçay

Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi 8780/1 Sk. No:18 Yeni Mah. Ata Sanayi/Çiğli/İZMİR
T.C. Sağlık Bakanlığı Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Bölümü, İzmir
T: 05362160525 E-mail: : onur_akcay@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 01.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 03.01.2010

Orcid :

Önder Kavurmacı <https://orcid.org/0000-0002-9644-8218>

Onur Akçay <https://orcid.org/0000-0002-7233-2122>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):11-16) DOI: 10.31832/smj.627502

Öz

Amaç	Yaşam süresinin uzaması, travmatik yaralanmayla başvuran yaşlı hasta sayısında artışa neden olmuştur. Geriatrik hastalarda sık görülen kronik hastalıkların, travma tablosunu ağırlaştıracağı, morbidite ve mortalite artışına sebep olacağı akla yatkın görünmektedir. Çalışmamızda göğüs travması ile takip edilen geriatrik hastalar, genç travma popülasyonu ile mukayese edildi.
Gereç ve Yöntemler	Ocak 2018-Eylül 2018 tarihleri arasında, toraks travması nedeniyle, iki farklı eğitim ve araştırma hastanesine başvuran, tamamı göğüs bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen ve iki göğüs cerrahisi tarafından takip edilen hastaların verileri incelendi. Altmış beş yaşından küçük hastalar Grup I, 65 yaş ve üzeri olan hastalar ise Grup II olarak belirlendi.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen 277 hastanın 209'u (%75,5) Grup I, 68'i (%24,5) Grup II olarak belirlendi. Grup I' de en sık travma nedeni yüksekten düşme iken 70 (%33,5), Grup II' de 36 hasta (%52,94) ile basit düşme idi ve basit düşme oranı Grup II' de anlamlı oranda yüksek saptandı (p<0,001). Grup I hastalarında daha yüksek oranda pnömotoraks izlendiği (p=0,013) ve daha yüksek oranda cilt altı amfizemin bulunduğu görüldü (p<0,001). Grup II' de kot fraktürü olan hasta sayısı sayısı Grup I'e göre anlamlı olarak daha fazla idi (p<0,001). Grup II' de kafa yaralanması anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0,019).
Sonuç	Geriatrik ve genç popülasyonda, torasik travma etiyolojileri önemli farklılıklar göstermektedir. Yaşlı hastalar sıklıkla basit düşme gibi düşük enerjili travmalar ile başvurmakta buna rağmen daha yüksek oranda kot fraktürü ve kraniyo-fasial kemik kırığı ile karşılaşılmaktadır. Bu hasta grubunda düşük enerjili travmalar dahi, genç hasta nüfusu ile benzer sürede tedavi edilebilmektedir.
Anahtar Kelimeler	Geriatri; Hemotoraks; Travma; Pnömotoraks

Abstract

Objective	The prolongation of life leads to an increase in the number of elderly patients presenting with traumatic injury. It can be considered that chronic diseases which can often present in elderly patients will aggravate trauma effects and increase morbidity and mortality. In our study, elderly trauma patients compared with the young trauma population.
Materials and Methods	The data of the patients who were admitted to two different training and research hospitals, were evaluated by chest computed tomography and treated by two thoracic surgeons between January 2018 and September 2018, analyzed retrospectively. Patients under the age of 65 were Group I, and those with 65 years of age or older were Group II.
Results	Total of 277 patients included in the study, 209 (75.5%) were Group I and 68 (24.5%) were Group II. The most common cause of trauma was "falling from height" 70 (33.5%) in Group I while "simple fall" in Group II with 30 patients (52.9%). Simple fall was significantly higher in Group II (p < 0.001). A higher rate of pneumothorax was observed in Group I patients (p=0.013) and a higher rate of subcutaneous emphysema accompanied (p<0.001). The patients who have rib fractures are in a significantly higher in Group I (p<0,001). The number of cranio-facial injury was significantly higher in Group II (p= 0.019).
Conclusion	In the geriatric and young population, the etiology of thoracic trauma has significant differences. Elderly patients often present with low-energy traumas such as simple falls; but frequent fractures of the thorax, head and facial bone are encountered. Even low-energy traumas can be treated in a similar period with the young patient population.
Keywords	Geriatrics; Hemothorax; Trauma; Pneumothorax

Giriş

Yaşam süresinin uzaması ve toplamdaki yaşlı insan popülasyonunun artması, travma sebebi ile başvuran ileri yaşlı hasta sayısında artışı da beraberinde getirmektedir.¹⁻³ Geriatrik yaş grubunda travmatik yaralanmaların daha yüksek mortalite ve morbidite ile seyrettiği ve ileri yaşın komplikasyonlar ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁻⁶ Atektazi, pnömoni gibi pulmoner komplikasyonlar da göz önünde bulundurulduğunda, göğüs travmalı hastalarda, ileri yaşın önemi bir kat daha artmaktadır.^{6,7} Literatürde, geriatrik toraks travmalı hastaların prognozunda ciddi pulmoner komplikasyonların gelişebildiğini, ileri yaşın; kırık kaburga sayısı, deplase kot fraktörü varlığı gibi prognozu belirleyen önemli parametrelerden biri olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.⁷⁻⁹

Çalışmamızda toraks travması ile başvuran hastalar 65 yaş altı ve 65 yaş ve üzeri olmak üzere ayrıldı. İki grup arasında travma etyolojileri, tedavi sonuçları, ek organ yaralanmaları, yatış süreleri, uygulanan cerrahi tedavileri gibi değişkenlerde izlenen farklılıklar ortaya konmaya çalışıldı.

Gereç ve Yöntemler

Tanımlayıcı türde, çok merkezli ve retrospektif olarak planlanan çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 22.05.2019, Karar No:03). Ocak 2018-Eylül 2018 tarihleri arasında, toraks travması nedeni ile, iki farklı hastaneye başvuran, bu merkezlerde görev alan birer göğüs cerrahına acil servisten bilgisayarlı tomografi çekimi sonrası konsulte edilen ve bu iki göğüs cerrahı tarafından takip edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların travma etyolojileri, yaş-cinsiyet gibi demografik özellikleri, tüm radyolojik inceleme sonuçları incelendi. Kot fraktörü sayıları, hemotoraks, pnömotoraks, pnömomediastinum, akciğer kontüzyonu, sternum fraktörü, perikardiyal yaralanma, diafragma yaralanması varlığı gibi bulguları kayıt altına alındı. Hastayı değerlendiren diğer kliniklerin konsültasyonları ve tedavileri de incelenerek baş-boyun, batin,

ekstremiteler yaralanmaları ve bu yaralanmalara yönelik uygulanan tedavileri incelendi. Operasyona alınan hastaların ameliyat raporları kayıt altına alındı. Tüp torakostomi uygulanan hastaların drenaj süreleri belirlendi. Tüm hastaların toplam yatış süreleri, ek hastalıkları ve bu hastalıklarına yönelik almakta oldukları tedavileri kayıt altına alındı. Takip sürecinde gelişen pulmoner komplikasyonlar kayıt altına alındı. Hastaların ek hastalıkları kayıt altına alındı. Taburcu edilen tüm hastalar 7-10 gün sonra akciğer grafisi ve fizik muayene ile değerlendirildi ve bulguları kayıt altına alındı. Verilerin toplanması ardından, 65 yaşından küçük hastalar Grup I, 65 yaş ve üzeri olan hastalar ise Grup II olarak belirlendi.

İstatistik

Toplanan veriler gruplar arasında karşılaştırılarak, istatistiksel olarak anlamlı olan farklılıklar ortaya konmaya çalışıldı. İstatistiksel analiz için "SPSS for Windows 22.0" paket programı kullanıldı. İki grup ortalamaları independent-samples T test ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilirken, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan $p < 0,005$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmaya katılan hastaların tamamından klinik bilgilerinin yazılı onam alındı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 222'si erkek (%) 55'i kadın (%) olup yaş ortalaması 50,01±18,68 (median yaş 49, 15-95) idi. Çalışmaya dahil edilen 277 hastanın 209'u (%75,45) Grup I, 68'i (%24,55) Grup II olarak belirlendi. Grup I' de yer alan 209 hastanın 174'ü (%83,3) erkek, 35'i (%16,7) kadın, Grup II'de yer alan 68 hastanın 48'i (%70,6) erkek, 20'si (%29,4) kadındı. Her iki grupta cinsiyet karşılaştırması yapıldığında Grup II'de kadın cinsiyet sayısının istatistiksel olarak anlamlılık ifade eden oranda daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,02$).

Travma etyolojileri yüksekten düşme, basit düşme, araç içi trafik kazası (AİTK), araç dışı trafik kazası (ADTK), motorsiklet kazası (MK), kesici delici alet yaralanması

(KDAY), ateşli silah yaralanması (ASY) ve diğer toraks travmaları olarak ayrıldı. Diğer toraks travmalarını basit çarpma, hayvan tepmesi, darp oluşturdu. Grup I' de en sık travma nedeni 70 hasta (%33,5) ile yüksekten düşmedir. Grup II ile karşılaştırıldığında (8-%11,8), Grup I'de yüksekten düşmenin istatistiki olarak anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptanmıştır ($p<0,001$). Grup II' de en sık travma nedeni ise 36 (%52,94) hasta ile basit düşme idi ve istatistiksel olarak Grup I' den daha yüksek oranda saptandı ($p<0,001$). Ayrıca MK (sırasıyla 16-7,7%;0-0%; $p:0,01$), KDAY (sırasıyla 22-10,5%; 0-0%; $p:0,02$) ve diğer toraks travmalarının (sırasıyla 15-7,2%;0-0%; $p:0,013$) Grup I'de istatistiki olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu görüldü. Araç içi trafik kazasında (sırasıyla 42-20,1%; 14-20,6%; $p:0,527$), araç dışı trafik kazasında (sırasıyla 20-9,6%; 10-14,7%; $p:0,168$) ve ateşli silah yaralanmasında (sırasıyla 1-0,5%; 0-0%; $p:0,755$) iki grup arasında bir fark saptanamamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Travma etyolojilerinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1 (n=209)	Grup 2 (n=68)	P
Künt Travma			
Yüksekten düşme	70 (33,5%)	8 (11,8%)	<0,001
Basit düşme	23 (11%)	36 (52,9%)	<0,001
AİTK	42 (20,1%)	14 (20,6%)	0,527
ADTK	20 (9,6%)	10 (14,7%)	0,168
MK	16 (7,7%)	0 (0%)	0,01
Diğer	15 (7,2%)	0 (0%)	0,013
Penetran Travma			
KDAY	22 (10,5%)	0 (0%)	0,02
ASY	1 (0,5%)	0 (0%)	0,755
AİTK: Araç içi trafik kazası, ADTK: Araç dışı trafik kazası, MK: Motorsiklet kazası, KDAY: Kesici-delici alet yaralanması, ASY: Ateşli silah yaralanması			

Gruplar klinik ve radyolojik bulgulara göre karşılaştırıldığında; grup I'de pnömotoraks (sırasıyla 92-44%; 19-27,9%; $p=0,013$) ve cilt altı amfizeminin (sırasıyla 133-63,6%; 14-20,6%; $p<0,001$), Grup II'de kot fraktürü (sırasıyla 126-60,3%; 58-85,3%; $p<0,001$) ve pnömomediastinumun (sırasıyla 0-0%; 6-8,7%; $p<0,001$) istatistiki olarak anlamlı derecede daha fazla görülmüştür. Hemotoraks (sırasıyla

65-31,1%; 19-27,9%; $p=0,391$), kontuzyon (sırasıyla 42-20,1%; 12-17,4%; $p=0,382$), sternum fraktürü (sırasıyla 11-5,3%; 4-5,9%; $p:0,525$), perikardiyal yaralanma (sırasıyla 1-0,5%; 1-1,5%; $p=0,431$) ve diafragma yaralanması (sırasıyla 2-1%; 0-0%; $p=0,569$) oranlarında anlamlı olarak fark saptanmadı. Grup II'de sağ hemitoraks travması sınırda bir anlamlılık göstererek daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca grup II'de travmatik pnömomediasten anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 2).

Hasta grubumuzda torasik yaralanmalar haricinde 13 hastada (4,7%) kafa travması, 40 hastada (14,4%) vertebra fraktürü, 40 hastada (14,4%) üst ekstremitte yaralanması, 14 hastada (5%) alt ekstremitte yaralanması, 11 hastada (3,9%) pelvis yaralanması ve 22 hastada (7,9%) batin yaralanması eşlik ediyordu. Her iki grup karşılaştırıldığında sadece kafa travmasında (sırasıyla 6-2,9%; 7-10,3%; $p=0,019$) istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olup Grup II'de artmış olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Travma sonrası gelişen torasik ve toraks dışı patolojilerin gruplara göre dağılımı

	Grup 1 (n=209)	Grup 2 (n=68)	P
Taraf			
Sağ	70 (33,5%)	31 (45,6%)	0,050
Sol	104 (49,8%)	27 (39,7%)	0,096
Bilateral	35 (16,7%)	10 (14,7%)	0,426
Pnömotoraks	92 (44%)	19 (27,9%)	0,013
Hemotoraks	65 (31,1%)	23 (33,8%)	0,391
Kontuzyon	42 (20,1%)	12 (17,4%)	0,382
Kot fraktürü	126 (60,3%)	58 (85,3%)	<0,001
Cilt altı amfizemi	133 (63,6%)	14 (20,6%)	<0,001
Sternum fraktürü	11 (5,3%)	4 (5,9%)	0,525
Perikardiyal yaralanma	1 (0,5%)	1 (1,5%)	0,431
Diafragma yaralanması	2 (1%)	0 (0%)	0,569
Pnömomediastinum	0 (0%)	6 (8,7%)	<0,001
Kafa travması	6 (2,9%)	7 (10,3%)	0,019
Vertebra fraktürü	33 (15,8%)	7 (10,3%)	0,179
Üst ekstremitte yaralanması	29 (13,9%)	11 (16,2%)	0,385
Alt ekstremitte yaralanması	11 (5,3%)	3 (4,4%)	0,536
Pelvis fraktürü	8 (3,8%)	3 (4,4%)	0,536
Batin yaralanması	20 (9,6%)	2 (2,9%)	0,059

Uygulanan girişimsel tedavilere baktığımızda 63 hastaya (22,7%) tüp torakostomi, 3 (1,1%) hastaya torakotomi, 1 hastaya sternotomi (0,4%), 9 hastaya laparotomi (3,3%),

4 hastaya kraniotomi (1,4%) ve 28 hastaya (10,1%) ortopedik girişim uygulanmıştır. Median drenaj süresi ve median yatış süresi karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 3). Grup I'de 11 hastada (5,3%), Grup II'de 65 hastada (95,6%) ek hastalıklar mevcut olup Grup II'de istatistiki olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). Her iki grupta gelişen torasik komplikasyonlar ve ölüm oranları arasında anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 3).

Tablo 3: Uygulanan tedaviler ve takip sonuçları

	Grup 1 (n=209)	Grup 2 (n=68)	P
Tüp torakostomi	52 (%)	11 (16,2%)	
Torakotomi	3 (1,4%)	0 (0%)	0,428
Sternotomi	1 (0,5%)	0 (0%)	0,755
Laparotomi	8 (3,8%)	1 (1,5%)	0,307
Kraniotomi	3 (1,4%)	1 (1,5%)	0,678
Ortopedik girişimler	24 (11,5%)	4 (5,9%)	0,134
Median drenaj süresi	5 (2-11)	6 (3-8)	0,399
Median yatış süresi	3 (1-57)	3 (1-27)	0,327
Ek Hastalık	11 (5,3%)	65 (95,6%)	<0,001
Torasik komplikasyon	17 (8,2%)	10 (14,7%)	0,093
Ölüm	4 (1,9%)	1 (1,5%)	0,642

Tartışma

Göğüs travması, her yaş grubu için hayati tehdit eden ve ciddi morbidite-mortaliteye sebep olabilen bir yaralanmadır.¹⁰⁻¹¹ İleri yaş, deplase kot fraktürü-yelken göğüs varlığı, kardiyak-solunumsal ek hastalıkların bulunması gibi durumların tabloyu ağırlaştırdığı ve morbidite-mortalite artışına neden olduğu bilinmektedir.¹²⁻¹⁵ Yaşlı hastalar; gerek ek hastalıkları, gerek çoklu ilaç kullanımları, gerekse kemik kırılabilirliklerinin yüksek olması gibi, birden fazla bağımsız risk faktörünü bir arada bulundurmakta, bu sebeple göğüs travmalarının önemi, yaşlı hastalarda bir kat daha artmaktadır. Bu aşamada çözülmesi gereken ilk sorun, hangi yaş grubunun, travma hastaları için "ileri yaşlı hasta" olarak kabul edileceğidir. Benzer çalışmalar incelendiğinde "ileri yaş" kavramı için net bir sınırın bulunmadığı ve yazarların farklı (45'den 80 yaşına kadar) yaş sınırlarını referans aldıkları görülmektedir.¹²⁻¹⁶ Holcomb JB ve ark. ile Adams

ve ark. 45 yaş ve üstü hastaları morbidite-mortalite artışı ile ilişkilendirirken, Caterino ve ark. artmış morbidite için 70-74 yaş aralığını anlamlı bulmuşlardır.¹⁴⁻¹⁶ Literatürde her ne kadar farklı yaş sınırları kullanılsa da, çalışmaların 65 yaş üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir.¹⁷⁻¹⁸ Çalışmamızda, literatürdeki çoğunluğa sadık kalınarak, yaş sınırı "65 yaş" olarak seçilmiştir.

Çalışmamızda dikkat çeken ilk sonuç travma etiyolojileri arasında saptanan farklardır. Yaşlı hastalarda basit düşmenin önemli bir travma nedeni olduğu bilinmektedir.^{12-14,19,20} Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak Grup II hastalarında en sık göğüs travması nedeni basit düşme olarak saptanmıştır. Travma etiyolojilerinde saptanan bir diğer fark; ileri yaş hasta grubunda penetran toraks travmasının bulunmayışıdır. Kesici-delici alet yaralanması ve ateşli silah yaralanması gibi şiddet olaylarını içeren penetran yaralanmaların, ileri yaşlı hastalarda bulunmaması, toplumun sosyal değerleri ile uyumlu bir bulgu gibi görünmektedir. İki grup arasında araç içi ve araç dışı trafik kazalarının benzer oranda olması da literatür ile uyumlu görünmektedir. Geriatrik hasta grubunun, daha deneyimli sürücülerden oluştuğu ve tehlikeli şartlarda araç kullanmadıkları bilirse de, gerek yolcu iken, gerekse yaya iken maruz kaldıkları kazalar nedeni ile, motorlu taşıt kazaları (araç içi-araç dışı trafik kazaları) geriatrik hastalar için de önemli bir travma sebebi olmaya devam etmektedir.^{4,21,22} Literatürde ileri yaşta, azalan refleksler nedeni ile, araç dışı trafik kazalarına daha sık maruz kalındığı bildirilmiştir.^{4,21,22} Çalışmamızda da Grup II hastalarında ikinci en sık travma sebebi motorlu taşıt kazası olarak saptanmıştır ancak araç dışı trafik kazalarında (yaya halinde iken) 2 grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Çalışmamızda motosiklet kazaları arasında saptanılan fark da beklenen bir bulgu gibi görünmektedir. Grup II'de MK'nın görülmemesi yaşlı bireylerin daha düşük oranlarda motosiklet kullanımı ile açıklanabilir görünmektedir.

Yaşlı hastalarda en sık travma nedeninin basit düşme olmasına rağmen baş ve yüz kemik kırıklarının daha fazla

görülmesi çalışmamızda dikkat çeken ve tartışmaya açılması gereken diğer bir konudur ($p=0,019$). Yaşlı hastaların basit düşmeler sırasında, zayıf refleksleri nedeni ile kendilerini koruyamadığı ve düşerken ek sistem yaralanmalarına da maruz kaldıkları bilinmektedir.¹⁹⁻²⁰ Bu açıdan yaşlı hastalarda, basit düşme sonrası nörolojik muayenenin önemini ve gereğinde kranial radyolojik incelemelerin de yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Travma ve ileri yaş ilişkisini inceleyen bir çok çalışmada; ileri yaşın uzamış hastane kalışı, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{11,18,23} Özellikle 65 yaş üzeri hastalarda var olan kardiyak ve pulmoner hastalıkların morbidite ve mortalite artışına neden olduğu bildirilmiştir.^{9,18,23} Çalışmamızda ek yaralanmalar, komplikasyonlar ve mortalite arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç literatür ile uyumsuz görünse de, yaşlı hasta grubunun büyük bir kısmının basit düşme gibi, düşük şiddetli travmalar ile başvurduğu, buna rağmen Grup I ile benzer oranda ek yaralanma, morbidite, hastanede yatış süresi saptandığı unutulmamalıdır. Yine retrospektif olarak yürütülen çalışmamızda, hastalara standart bir tedavi verilmediği de göz ardı edilmemelidir. Elde edilen benzer tedavi sonuçları; hastaların takibini yapan cerrahların, yaşlı hasta grubunda, (literatürü göz önünde bulundurarak) solunum egzersizi ve ateletazi ile mücadele gibi konularda daha koruyucu bir tavır sergilemeleri ile kısmen açıklanabilir. Uygulanan bu tedavi farklılıkları, yaşlı hastalarda olumlu sonuçlar elde edilmesine katkı sağlamış olabilir. Çalışmamızın çift merkezli olarak yürütülmesine rağmen, hasta sayısındaki kısıtlılık da, gruplar arasında benzer komplikasyon oranlarının çıkmasına neden olabilir.

Geriatrik hasta grubunda mevcut fizyolojik değişikliklere sekonder kemik kırılabilirliğinin arttığı bilinmektedir.^{9,24,25} Çalışmamızda dikkat çeken diğer bir özellik, düşük enerjili travma ile başvurmalarına rağmen, Grup II hastalarında daha fazla sayıda hastada kot fraktürünün saptanmasıdır ($p<0.001$). Hem ileri hasta yaşının hem de kot fraktürü sa-

yısındaki artışın pulmoner komplikasyonları beraberinde getirdiği bilinmektedir. Geriatrik hastalar, gerek kaburgalarının daha kolay kırılabilir olmaları, gerekse ileri yaşları nedeni ile kot fraktürü ile ilişkili komplikasyonlara daha açık halde bulunmaktadır. Fakat çalışmamızda pnömotoraks Grup I'de daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum Grup II'de penetran travmanın olmaması ve Grup I hastalarında daha fazla sayıda yüksek enerjili travma sayısına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Acil serviste hasta kayıtlarının tam olarak tutulmaması, çalışmanın iki merkezde yapılması en önemli kısıtlılıklarımızdır.

Sonuç olarak, yaşlı hastalarda göğüs travmalarının etiyolojileri farklılıklar göstermektedir ve basit düşmeler önemli bir yer tutmaktadır. Travma şiddetleri düşük olsa da kafa travması sıklıkla eşlik etmektedir. Yine bu hasta grubunda basit travmalar sonrası dahi kaburga kırıkları ile sık karşılaşılmaktadır. Mevcut ek hastalıkları nedeni ile basit travmalarda dahi benzer yatış süresi saptanmaktadır.

Not

- Bu çalışma herhangi bir kongre, sempozyum, çalıştayda sunulmamıştır.
- Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur.
- Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmalarının olmadığını beyan eder.
- Yazarlar herhangi bir maddi destek kullanılmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Kahl J, E, Calvo R, Y, Sise M, J, Sise C, B, Thorndike J, F, Shackford S. R. The changing nature of death on the trauma service. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2013;75(2),195–201.
2. Pape HC, Friess T, Liener U, Ruchholtz S, Schmuker U, Sturm JA et al. Development of geriatric trauma centers-An effort by the German Society for Trauma and Orthopaedics. *Injury* 2014;45(10):1513-1515.
3. Rhee P, Joseph B, Pandit V, Aziz H, Vercruysee G, Kulvatunyou N et al. Increasing trauma deaths in the United States. *Ann Surg* 2014;260(1):13-21.
4. Reske-Nielsen C, Medzon R. Geriatric trauma *Emerg Med Clin North Am* 2016;34(3):483-500.
5. Holleran RS. Elderly trauma. *Crit Care Nurs Q* 2015;38(3):298-311.
6. Caterino JM, Valasek T, Werman HA. Identification of an age cut off for increased mortality in patients with elderly trauma. *Am J Emerg Med* 2010;28(2):151-158.
7. Hildebrand F, Pape HC, Horst K, Andruszkow H, Kobbe P, Simon TP et al. Impact of age on the clinical outcomes of major trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016;42(3):317-332.
8. Bergeron E, Lavoie A, Clas D, Moore L, Ratte S, Tetreault S et al. Elderly trauma patients with rib fractures are at greater risk of death and pneumonia. *J Trauma* 2003;54(3):478–485.
9. Bulger EM, Arneson MA, Mock CN, Jurkovich GJ. Rib fractures in the elderly. *J Trauma* 2000;48(6):1040-1046.
10. Schweigert M, Beron M, Dubecz A, Stadlhuber R, Stein H. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for posttraumatic hemothorax in the very elderly. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60(7):474–479.
11. Hanafi M, Al-Sarraf N, Sharaf H, Abdelaziz A. Pattern and presentation of blunt chest trauma among different age groups. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2011;19(1):48–51.
12. Hruska K, Ruge T. The tragically hip: Trauma in elderly patients. *Emerg Med Clin North Am* 2018;36(1):219-235.
13. Jacobs DG, Plaisier BR, Barie PS, Hammond JS, Holevar MR, Sinclair KE et al. Practice management guidelines for geriatric trauma: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 2003;54(2):391–416.
14. Holcomb JB, McMullin NR, Kozar RA, Lygas MH, Moore FA. Morbidity from rib fractures increases after age 45. *J Am Coll Surg* 2003;196(4):549-555.
15. Adams SD, Cotton BA, McGuire MF, Dipasupil E, Podbielski JM, Zaharia A et al. Unique pattern of complications in elderly trauma patients at a Level I trauma center. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72(1):112–118.
16. Caterino JM, Valasek T, Werman HA. Identification of an age cutoff for increased mortality in patients with elderly trauma. *Am J Emerg Med* 2010;28(2):151–158.
17. Perdue PW, Watts DD, Kaufmann CR, Trask AL. Differences in mortality between elderly and younger adult trauma patients: Geriatric status increases risk of delayed death. *J Trauma* 1998;45(4):805–180.
18. Battle CE, Hutchings H, Evans PA. Risk factors that predict mortality in patients with blunt chest wall trauma: A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2012;43(1):8-17.
19. Cunningham TD, Martin BC, DeShields SC, Romero CC. The impact of osteoporotic fractures compared with other health conditions in older adults living in Virginia, United States. *Osteoporos Int* 2016;27(10):2979-2988.
20. Pape HC, Schemmann U, Foerster J, Knoke M. The “Aachen Falls Prevention Scale” – development of a tool for self- assessment of elderly patients risk for ground level falls. *Patient Saf Surg* 2015;9:7.
21. Lee WY, Cameron PA, Bailey MJ. Road traffic injuries in the elderly. *Emerg Med J* 2006;23(1):42–46.
22. Ang BH, Chen WS, Lee SWH. Global burden of road traffic accidents in older adults: A systematic review and meta-regression analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;72:32-38.
23. Alexander JQ, Gutierrez CJ, Mariano MC, Vander Laan T, Gaspard DJ, Carpenter CL et al. Blunt chest trauma in the elderly patient: How cardiopulmonary disease affects outcome. *Am Surg* 2000;66(9):855–857.
24. Müller C, Hatz R. Strategies in the diagnosis and treatment of chest trauma. *Viszeralchirurgie* 2005;40:368–373
25. Bilotta C, Bergamaschini L, Nicolini P, Case A, Pina G, Rossi SV et al. Frailty syndrome diagnosed according to the Study of Osteoporotic Fractures criteria and mortality in older outpatients suffering from Alzheimer’s disease: a one-year prospective cohort study. *Aging Ment Health* 2012;16(3):273–280.

Relationship Between Fragmented QRS Complex and Maternal Demographic Features and Echocardiographic Parameters in Pregnancy

Gebelikte Fragmente QRS Kompleksi ile Maternal Demografik Özellikler ve Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki

Veciha Özlem Bozkaya

Keçiören Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

Veciha Özlem Bozkaya

Department Of Cardiology, Keçiören Training and Research Hospital, Keçiören, Ankara

T: +90 312 356 90 00 E-mail : vobozkaya@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.11.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 10.01.2020

Orcid :

Veciha Özlem Bozkaya <https://orcid.org/0000-0002-2876-9239>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):17-22) DOI: 10.31832/smj.645580

Abstract

Objective	The aim of this study was to investigate the relationship between the presence of fragmented QRS (f-QRS) complex on electrocardiography (ECG) and maternal demographic characteristics and left ventricular systolic and diastolic dysfunction on echocardiography.
Materials and Methods	473 pregnant women enrolled in this study and divided into two groups. (f-QRS positive group n=77, f-QRS negative group n=396). Maternal demographic features and echocardiographic parameters of all participants were recorded and compared between two groups.
Results	The mean age of the study population was 27.70 ± 5.62 and mean gestational week was 7.37 ± 1.55 . Parity in f-QRS positive group was higher than in control group ($p=0.01$). There was a statistically significant trend between fragmentation frequency and parity number ($p=0.002$). There were no significant differences between two groups in terms of age, gestational week, heart rate, body mass index. Left ventricle end-systolic and diastolic diameters and left ventricular ejection fraction were similar between the two groups
Conclusion	The presence of f-QRS was correlated with increase in number of parity and we suggest that multiparity may be a risk factor for cardiac events during pregnancy. Pregnant women with f-QRS on their rest ECG need extra attention in terms of cardiovascular disease. By demonstrating clinical significance of f-QRS, this simple tool might be used to determine women who could be at risk for developing cardiac dysfunction in pregnancy.
Keywords	QRS fragmentation; pregnancy; echocardiography

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı, elektrokardiyografide (EKG) fragmente QRS (f-QRS) kompleksi varlığı ile maternal demografik özellikler ve ekokardiyografide sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyonları arasında ilişkiyi araştırmaktır
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya 473 gebe dahil edildi ve iki gruba ayrıldı (f-QRS pozitif grup n=77, f-QRS negatif grup n=396). Tüm katılımcıların maternal demografik özellikleri ve ekokardiyografik parametreleri kaydedildi ve iki grup arasında karşılaştırıldı.
Bulgular	Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 27.70 ± 5.62 , gebelik haftası ortalama 7.37 ± 1.55 idi. f-QRS pozitif gruptaki parite kontrol grubundan daha yüksekti ($p = 0.01$). Fragmentasyon sıklığı ve parite sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir eğilim vardı. ($p=0.002$). İki grup arasında yaş, gebelik haftası, kalp hızı, vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu. Sol ventrikül end sistolik ve diastolik çaplar ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu iki grup arasında benzerdi
Sonuç	F-QRS varlığı parite sayısındaki artışla korele idi ve multiparitenin gebelikte kardiyak olaylar için bir risk faktörü olabileceğini düşünüyoruz. İstirahatinde f-QRS olan gebelerin EKG'si kardiyovasküler hastalıklar açısından ekstra dikkat gerektirmektedir. f-QRS'nin klinik önemini göstererek, bu basit araç gebelikte kardiyak disfonksiyon gelişimi riski taşıyan kadınları belirlemek için kullanılabilir.
Anahtar Kelimeler	QRS fragmentasyonu; gebelik; ekokardiyografi

INTRODUCTION

Fragmented QRS complex (f-QRS) on electrocardiogram (ECG) was first detected in patients with coronary artery disease. The f-QRS is an easily evaluated non-invasive electrocardiographic parameter and has been suggested as a marker of myocardial fibrosis and scar tissues associated with arrhythmic events and worse prognosis in patients with hearts diseases.¹ Heterogeneous activity caused by myocardial fibrosis and scar tissue in the ventricles may be a possible cause of fragmentation in patients with heart disease. On the other hand, this ECG sign can be found in healthy persons too and underlying mechanisms and clinical implications of f-QRS among healthy people remain unknown. Pregnancy is a physiological clinical condition with some changes in the cardiovascular system such as a 50% increase in plasma volume, a 17% increase in heart rate, and a 50% increase in cardiac output.^{2,3} The incidence and severity of arrhythmias increase during pregnancy. Although the exact mechanism is unclear, increased plasma volume, increased sympathetic activity and hormonal changes were suspected.⁴ Because of dyspnoea, palpitation and limitation in effort capacity are common complaints among pregnant women; diagnosis of cardiac diseases is disingenuous during pregnancy. Since cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of death during pregnancy and findings can be masked with normal pregnancy complaints, early diagnosis of CVD may be difficult.⁵ Therefore, it is important to evaluate the findings predicting cardiac risk at the beginning of pregnancy and to reveal the relationship between these findings and maternal characteristics. For this purpose, we evaluated f-QRS as a non-invasive, easily and cheap method and a predictive marker for arrhythmogenesis and cardiac events. It would be interesting that the marker, which can be easily evaluated with surface ECG, can identify pregnant women with high cardiac risk at the beginning of pregnancy. In previous studies, some of ECG parameters have been evaluated.⁶ To the our knowledge this is the first study investigates the relationship f-QRS and maternal demographic and echocardiographic parameters.

Material And Methods

This cross-sectional study was conducted between December 2018 and March 2019 in a tertiary delivery center, Ankara, Turkey. 473 pregnant women who admitted cardiology outpatient clinic enrolled in this study and divided into two groups (f-QRS positive group n=77, f-QRS negative group n=396). A written and verbal consent was obtained from all patients. The study protocol was approved with ethical committee number 41/2019. All patients' medical history and demographic features (age, gravida, parity, weight, height, body mass index, systolic and diastolic blood pressure) were recorded. Patients with a history of chronic systemic disease, prior cardiovascular disease (CVD), multiple pregnancies and cases with high-risk pregnancy were excluded from the study. A 12-lead ECG (AT-102, Schiller AG, Switzerland) was recorded for each pregnant at rest while in the supine position. Additionally, patients who observed any arrhythmia, pre-excitation syndrome, complete/incomplete right or left bundle branch block, left posterior or anterior fascicular block, intraventricular conduction delay (QRS duration >120 ms) or significant repolarization abnormalities and long- or short-QT syndrome on the routine 12-lead ECG were excluded from the study. Fragmentation of QRS is defined as presence of an additional R wave (R') or notching in the nadir of the S wave, or the presence of > 1 R' in at least two contiguous leads, corresponding to a major coronary artery territory on the resting 12-lead ECG.⁷ Recordings were acquired at a paper speed of 25 mm/s, with 1 mV/cm standardization. Transthoracic Echocardiography (TTE) (Vivid S5 System, GE Health-care, USA) was performed and following data were recorded; left ventricle end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricle end-systolic diameter (LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF%), right atrium diameter (RAEDD), right ventricle end diastolic diameter (RVEDD), left atrium end diastolic diameter (LAEDD), mitral E wave velocity (cm/s), mitral A wave velocity (cm/s), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), isovolumic relaxation time (IVRT), isovolumic contraction time (IVCT), TAPSE. Left ventricular dimen-

sions were determined using two-dimensional directed M-Mode echocardiography in the long axis of parasternal view. Systolic function was assessed by the left ventricular ejection fraction according to the Teicholz formula. Left ventricular diastolic function was evaluated by transmitral Doppler using the pulsed-Doppler technique with 2D guidance in the apical four-chamber view. All echocardiography recordings were analyzed using standard techniques.⁸

All analyses were conducted using SAS JMP v11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989-2019). Numeric variables were given as mean $\pm$ standard deviation (SD). Normality of distributions was evaluated with Shapiro-Wilk W Test. Parameter comparison was performed with Student's t-test form normally distributed parameters and Mann-Whitney U test were used for non-normal distributions.

Results

The mean age of study population was 27.70 ± 5.62 and mean gestational week was 7.37 ± 1.55 . The demographical features and echocardiographic findings of study population were listed in table 1 and table 2.

Table1. The demographical features of study population

Characteristic	f-QRS(-) (n=396)	f-QRS(+) (n=77)	p Value
Age, years	27,54 $\pm$ 5,61	28,53 $\pm$ 5,65	0,18
Parity, n	0,87 $\pm$ 0,95	1,25 $\pm$ 1,14	0,01
Weight, kg	65,44 $\pm$ 12,59	68,25 $\pm$ 13,18	0,07
Height, cm	161,04 $\pm$ 6,60	161,28 $\pm$ 6,37	0,86
BMI, kg/m2	25,24 $\pm$ 4,71	26,29 $\pm$ 5,18	0,14
Gestational week	7,34 $\pm$ 1,47	7,56 $\pm$ 1,92	0,57
HR, bmp	79,27 $\pm$ 10,80	77,62 $\pm$ 11,39	0,20
Values are presented as mean $\pm$ SD. * Mann-Whitney U test Abbreviations: Body mass index (BMI), Heart rate (HR), QRS fragmentation negative (f-QRS (-)), QRS fragmentation positive (f-QRS (+))			

Table2. The echocardiographic parameters in study population

Characteristic	f-QRS(-) (n=396)	f-QRS(+) (n=77)	p value
LVEF, %	67,63 $\pm$ 2,31	67,99 $\pm$ 2,31	0,32
E, m/s	0,99 $\pm$ 0,14	0,95 $\pm$ 0,12	0,03
E', cm/s	13,34 $\pm$ 2,06	13,07 $\pm$ 2,00	0,35
E/E'	7,56 $\pm$ 1,55	7,44 $\pm$ 1,47	0,55
A, m/s	0,77 $\pm$ 0,13	0,73 $\pm$ 0,12	0,03
A', cm/s	9,68 $\pm$ 2,31	10,29 $\pm$ 2,61	0,22
DT, msn	189,20 $\pm$ 47,22	208,38 $\pm$ 49,69	<0,01
IVRT, ms	76,98 $\pm$ 15,74	80,38 $\pm$ 11,13	0,05
LVEDD, cm	2,83 $\pm$ 0,32	2,92 $\pm$ 0,32	0,11
LVEDD, cm	4,33 $\pm$ 0,29	4,34 $\pm$ 0,28	0,65
RAEDD, cm	2,95 $\pm$ 0,33	2,97 $\pm$ 0,36	0,92
RVEDD, cm	2,12 $\pm$ 0,22	2,12 $\pm$ 0,21	0,91
LAEDD, cm	2,87 $\pm$ 0,34	2,84 $\pm$ 0,31	0,48
TAPSE, cm	2,21 $\pm$ 0,27	2,19 $\pm$ 0,16	0,53

Values are presented as mean $\pm$ SD. * Mann-Whitney U test

Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), Mitral E wave velocity (E), Mitral A wave velocity (A), Deceleration Time (DT), Isovolumic Relaxation Time (IVRT), Left Ventricle End-diastolic Diameter (LVEDD), Left Ventricle End-Systolic Diameter (LVESD), Right Atrium End-diastolic Diameter (RAEDD), Right Ventricle End-diastolic Diameter (RVEDD), Left Atrium End-diastolic Diameter (LAEDD), Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), Early diastolic mitral annular velocity (E'), Late diastolic mitral annular velocity (A'), QRS fragmentation negative (f-QRS (-)), QRS fragmentation positive (f-QRS (+))

There were no significant differences between two groups in terms of age, gestational week, heart rate, Body mass index. Left ventricle end-systolic and diastolic diameters and LVEF were similar between the two groups. Parity number in f-QRS positive group was higher than in control group ($p=0.01$). The prevalence of fragmentation increases with increasing number of parity (Figure 1).

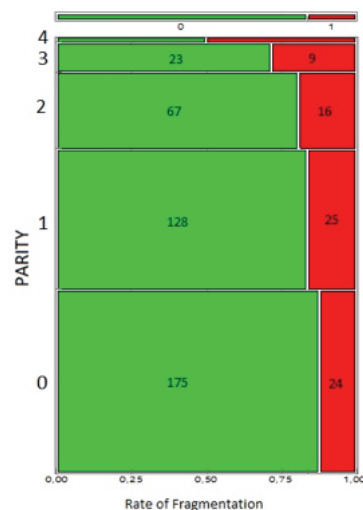


Figure 1. Mosaic Plot of the fragmentation rates by parities

Values in table 3 shows that there is a statistically significant trend between fragmentation frequency and parity number ($p=0.002$).

Table3. Change of Fragmentation frequency with number of parity			
Parity	N (%)		p value
	f-QRS (-)	f-QRS (+)	
0	175 (87,94)	24 (12,06)	0.002*
1	128 (83,66)	25 (16,34)	
2	67 (80,72)	16 (19,28)	
3	23 (71,88)	9 (28,13)	
4	3 (50,00)	3 (50,00)	
Total	396 (83.72)	77 (16.18)	
* Cochran Armitage Trend Test QRS fragmentation negative (f-QRS (-)), QRS fragmentation positive (f-QRS (+))			

Discussion

This study demonstrated that the prevalence of f-QRS among pregnant women was 16.18 % and the presence of f-QRS was correlated with the number of parity in pregnant women. When the two groups (f-QRS negative group and f-QRS positive group) were compared, no statistically significant difference was observed in terms of clinical echocardiographic parameters.

During pregnancy, a number of changes in the cardiovascular system occur as follows: heart rate, cardiac output and intravascular volume are increased; blood pressure diminishes in the first trimester and returns to its normal level during the third trimester.⁹ Incidence of maternal cardiac arrhythmias increases during pregnancy.¹⁰ Although the exact mechanism is not clear; increased plasma volume, increased sympathetic activity and hormonal changes were suspected.³ Some changes may occur on ECG during pregnancy, such as deviation of the QRS axis, a small Q wave and an inverted P wave in lead III, an increased R/S ratio in leads V2 – V6, changes in the ST segment and T wave.¹¹ In the literature, some studies suggest that electrocardiographic parameters may be predictive for cardiovascular diseases and poor obstetric prognosis in pregnancy

such as P Wave dispersion and QT dispersion.¹² However, there is no information about f-QRS in pregnant women. Fragmented QRS on ECG has been found a marker of myocardial scarring or fibrosis in various diseases.¹³ The f-QRS is cheap and readily available electrocardiographic index of myocardial fibrosis. In the pregnancy, which is a physiological condition accompanied by cardiovascular changes, it may be useful to determine easily evaluated parameters in pregnancy in terms of the reaction of pregnant women with cardiac risk in the early period. Based on this hypothesis, we investigated f-QRS in pregnant women and determined that the frequency of fragmentation on rest ECG of pregnant women was 16.18 % ($n=77/496$). In a previous study, Ying T et al. found that the prevalence of f-QRS in healthy adult was 5.1%.¹⁴ Since there are no studies examining the frequency of fragmentation in the pregnant population in the literature, we found higher prevalence than the general population, making the presence of fragmentation more interesting in this patient group. Additionally, we found higher number of parity in f-QRS positive group than f-QRS negative group and there was a statistically significant trend between fragmentation frequency and parity number. Previous epidemiological studies suggest that multiparity (multiple pregnancies) increases the risk of cardiovascular disease.¹⁵ The mechanisms underlying these findings remain to be elucidated.¹⁶ The mechanism of the association of parity and CVD is not well understood. Estrogen is considered as a protective factor against the developing of CVD. The secretion of estrogen is discontinued during normal pregnancy depending on the reset of ovarian function. More parity and pregnancy mean more exposure to estrogen reduction.¹⁷ Number of parity is also reported to be associated with carotid artery atherosclerosis in elderly women.^{18,19}

There is no data as to whether the presence of f-QRS predicts pronounced LV systolic and diastolic dysfunction in pregnant women. In a previous study, the presence of f-QRS on ECG was associated with higher E/E' ratio and lower E' velocity, indicating pronounced diastolic dysfunction.

ction among patients with metabolic syndrome.²⁰ Our study demonstrated that in f-QRS positive group compared to f-QRS negative group, showed a longer deceleration time. Future studies are needed to investigate the clinical significance of this relationship.

In conclusion, the presence of f-QRS was associated with number of parity and we suggest that multiparity may be a risk factor for arrhythmia and other cardiovascular events. Pregnant women with f-QRS on their rest ECG need extra attention in terms of cardiovascular disease. Future studies which investigate association between presence of f-QRS and pregnancy outcomes and clinical significance of f-QRS in pregnancy are needed. This simple tool might help to identify pregnant women who could be at risk for developing overt cardiac dysfunction.

Conclusions

The presence of f-QRS was correlated with increase in number of parity. Pregnant women with f-QRS on their rest ECG need extra attention in terms of cardiovascular disease. By demonstrating clinical significance of f-QRS, this simple tool might be used to determine women who could be at risk for developing cardiac dysfunction in pregnancy.

Limitations

One of the limitations of our study is that we did not assess prospectively association between the presence of f-QRS and pregnancy outcomes. Secondly, since we used echocardiography as imaging method we did not show cardiac fibrosis with other imaging modalities.

The author received no specific funding for this work and declares no competing interests.

References

1. Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart rhythm* 2007;4(11):1385-92. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.06.024. PubMed PMID: 17954396.
2. Franklin WJ, Benton MK, Parekh DR. Cardiac disease in pregnancy. *Texas Heart Institute journal* 2011;38(2):151-3. PubMed PMID: 21494524; PubMed Central PMCID: PMC3066821.
3. O'Kelly AC, Sharma G, Vaught AJ, Zakaria S. The Use of Echocardiography and Advanced Cardiac Ultrasonography During Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019 Nov 21;21(11):71. doi: 10.1007/s11936-019-0785-5. PMID: 31754837
4. Adamson DL, Nelson-Piercy C. Managing palpitations and arrhythmias during pregnancy. *Heart* 2007;93(12):1630-6. doi: 10.1136/hrt.2006.098822. PubMed PMID: 18003696; PubMed Central PMCID: PMC2095764.
5. Bouvier-Colle MH, Mohangoo AD, Gissler M, Novak-Antolic Z, Vutuc C, Szamotulska K, et al. What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2012;119(7):880-9; discussion 90. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03330.x. PubMed PMID: 22571748; PubMed Central PMCID: PMC3472023.
6. Akdemir N1, Akarsu S, Türe S, Ozlem Akcinar V, et al. Evaluation of the relationship between heart type fatty acid binding protein levels and the risk of maternal cardiac ischemia in low risk obstetric population during delivery. *Med Glas (Zenica)*. 2012 Aug;9(2):256-61. PMID: 22926360
7. Pietrasik G, Zareba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiology journal* 2012;19(2):114-21. PubMed PMID: 22461043.
8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2005;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005. PubMed PMID: 16376782.
9. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular journal of Africa* 2016;27(2):89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021. PubMed PMID: 27213856; PubMed Central PMCID: PMC4928162.
10. Cordina R, McGuire MA. Maternal cardiac arrhythmias during pregnancy and lactation. *Obstetric medicine* 2010;3(1):8-16. doi: 10.1258/om.2009.090021. PubMed PMID: 27582834; PubMed Central PMCID: PMC4989762.
11. Wenger NK, Hurst JW, Strozier VN. Electrocardiographic Changes in Pregnancy. *The American journal of cardiology* 1964;13:774-8. doi: 10.1016/0002-9149(64)90426-6. PubMed PMID: 14175532.
12. Ozmen N, Cebeci BS, Yiginer O, Muhcu M, Kardesoglu E, Dincturk M. P-wave dispersion is increased in pregnancy due to shortening of minimum duration of P: does this have clinical significance? *The Journal of international medical research* 2006;34(5):468-74. doi: 10.1177/147323000603400503. PubMed PMID: 17133775.
13. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006;113(21):2495-501. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595892. PubMed PMID: 16717150.
14. Seong CS, Gwag HB, Hwang JK, Park SJ, Park KM, Kim JS, et al. Clinical significance of fragmented QRS complexes or J waves in patients with idiopathic ventricular arrhythmias. *PloS one* 2018;13(4):e0194363. doi: 10.1371/journal.pone.0194363. PubMed PMID: 29694354; PubMed Central PMCID: PMC5919047.
15. Shen L, Wu J, Xu G, Song L, Yang S, Yuan J, et al. Parity and Risk of Coronary Heart Disease in Middle-aged and Older Chinese Women. *Scientific reports* 2015;5:16834. doi: 10.1038/srep16834. PubMed PMID: 26607032; PubMed Central PMCID: PMC4660373.
16. Dhawan V, Brookes ZL, Kaufman S. Long-term effects of repeated pregnancies (multiparity) on blood pressure regulation. *Cardiovascular research* 2004;64(1):179-86. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.06.018. PubMed PMID: 15364626.
17. Bernstein L, Pike MC, Ross RK, Judd HL, Brown JB, Henderson BE. Estrogen and sex hormone-binding globulin levels in nulliparous and parous women. *Journal of the National Cancer Institute* 1985;74(4):741-5. PubMed PMID: 3857369.
18. Skilton MR, Serusclat A, Begg LM, Moulin P, Bonnet F. Parity and carotid atherosclerosis in men and women: insights into the roles of childbearing and child-rearing. *Stroke*. 2009;40(4):1152-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.535807. PubMed PMID: 19211493.
19. Vaidya D, Bennett WL, Sibley CT, Polak JF, Herrington DM, Ouyang P. Association of parity with carotid diameter and distensibility: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2014;64(2):253-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03285. PubMed PMID: 24842921; PubMed Central PMCID: PMC4184976.
20. Oner E, Erturk M, Birant A, Kalkan AK, Uzun F, Avci Y, et al. Fragmented QRS complexes are associated with left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in patients with metabolic syndrome. *Cardiology journal* 2015;22(6):691-8. doi: 10.5603/CJ.a2015.0045. PubMed PMID: 26202657.

A New Knot Pusher Used in Laparoscopic Appendectomy; Karman Cannula

Laparoskopik Apendektomide Kullanılan Yeni Bir Düğüm Oturtucu; Karman Kanülü

**Barış Mantoğlu¹, Fatih Altıntoprak², Emre Gönüllü¹, Emrah Akın¹,
Kayhan Özdemir¹, Ali Muhtaroglu²**

¹ Sakarya Educating and Research Hospital, Department of General Surgery

² Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery

Yazışma Adresi / Correspondence:

Barış Mantoğlu

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi A.B.D. 54100 Sakarya/TURKEY

T: +90 505 815 93 79 E-mail : barismantoglu@gmail.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 26.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 10.01.2020

Orcid :

Barış Mantoğlu <https://orcid.org/0000-0002-2161-3629>

Fatih Altıntoprak <https://orcid.org/0000-0002-3939-8293>

Emre Gönüllü <https://orcid.org/0000-0001-6391-4414>

Emrah Akın <https://orcid.org/0000-0003-0224-3834>

Kayhan Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-8041-198X>

Ali Muhtaroglu <https://orcid.org/0000-0001-5412-2175>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):23-27) DOI: 10.31832/smj.638492

Abstract

Objective	Laparoscopic appendectomy is now becoming the gold standard for the treatment of acute appendicitis. Besides, high-cost devices used during the process, the reliability, availability, and cost of the materials used in closing the appendix stump are also important. In this study, we aim to prove that the appendix stump can be secured reasonably and effectively by the guidance of the Karman cannula with a hand-prepared knot.
Materials and Methods	In our descriptive study, the Karman cannula used as a knot pusher which can be easily found in every operating room in laparoscopic appendectomies performed between March 2018 and September 2018 in our clinic.
Results	157 males (64,9%) and 85 females (35,1%) included in the study. All patients underwent laparoscopic appendectomy, and the mean operation time was 31.9 ± 10 minutes. All patients discharged on the first postoperative day. Surgical site infection observed in five (2%) patients.
Conclusion	The Karman cannula can be used as a safe and inexpensive knot pusher in laparoscopic appendectomies.
Keywords	Laparoscopic Appendectomy; Stump closure; Knot Pusher; Karman Cannula

Öz

Amaç	Laparoskopik apendektomi günümüzde, akut apandisit tedavisinde altın standart olma yolunda ilerlemektedir. Bunun yanı sıra işlemin gerçekleşmesi sırasında maliyeti yüksek cihazlar kullanılmaktadır. Apendiks güdüğünün kapatılması noktasında da kullanılan malzemelerin güvenilirliği, bulunabilirliği ve maliyeti önem arz etmektedir. Bu çalışmada, apendiks güdüğünü elle hazırlanmış düğüm ve Karman kanülünü düğüm oturtucu olarak kullanarak, apendiks güdüğünün güvenli bir şekilde kapatılabileceğini göstermeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Tanımlayıcı türde olan çalışmamızda, kliniğimizde Mart 2018 ve Eylül 2018 tarihleri arasında yapılan laparoskopik apendektomilerde, apendiks güdüğünü kapatmak için kullandığımız ve her ameliyathanede kolaylıkla bulunabilen Karman kanülü düğüm oturtucu olarak kullanıldı.
Bulgular	Çalışmaya 157 erkek (%64,9) 85 kadın (%35,1) toplam 242 hasta dahil edildi. Tüm hastaların ameliyatları laparoskopik olarak yapıldı ve açık ameliyata konversiyon olmadı. Ortalama ameliyat süresi 31,9 ± 10 dakikaydı. Hastaların tümü post operatif birinci gün taburcu edildi. Beş hastada (%2) cerrahi alan enfeksiyonu oluştu.
Sonuç	Karman kanülü laparoskopik apendektomide diğer güdük kapama yöntemleri gibi güvenli ve ucuz bir düğüm oturtucu olarak kullanılabilir.
Anahtar Kelimeler	Laparoskopik apendektomi; Güdük kapama; Düğüm oturtucu; Karman kanülü

INTRODUCTION

Acute appendicitis is a common surgical emergency condition, and appendectomy is one of the most frequently performed surgical emergency procedures all over the world.¹ Laparoscopic appendectomy (LA), which was first described by Semm in 1983, and in 1987 Schreiber carried out LA for acute appendicitis, has increased in popularity, and its ability to offer a definitive outcome advantage over open appendectomy remains unproven.^{2,3} However, we can not ignore the advantages of LA, such as better cosmesis, short hospital stay, early return to work, some studies have shown equal advantages of both techniques. As it is known, LA is performed with featured instruments. Malfunction or absence of any of these devices may complicate or make it impossible to perform LA. For sure that the endpoint of LA is to ligation of appendicular meso and closure of appendicular stump. While the appendicular meso, which is ligated by mostly ligasure, harmonic, clips, and electrocautery, the stump is closed with stapler, hem-o-lok clips, extracorporeal or intracorporeal knots. The Karman cannula is a soft, flexible cannula (or curette) popularized by Harvey Karman in the early 1970s and specially used in gynecological operations. This study aims that the Karman Cannula is a safe, feasible and a cost effective device while closing the appendicular stump with a self-prepared knot as a knot pusher.

Materials and methods

Between March 2018 and September 2018, we performed 242 laparoscopic appendectomies in Sakarya University Educating and Research Hospital General Surgery Clinic with Karman cannula. Patients under the age of 16 and over 75 and pregnant patients were not included in this descriptive study. Under general anesthesia, after 1cm infra-umbilical incision, pneumoperitoneum was performed with a Veres needle and a 10 mm trocar introduced into the abdomen. A 10 mm, 30 degrees laparoscope was inserted, and other trocars (5 mm trocar at the suprapubic area and 12 mm trocar at 7 cm right to the umbilicus) were inserted under vision. After the exploration of the whole abdomi-

nal cavity and confirmation of the diagnosis, Meso-appendix was ligated and divided with a harmonic scalpel (Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, OH, USA). A Karman cannula was taken, and a hole was made with a needle at the top of the cannula (figure 1-2).

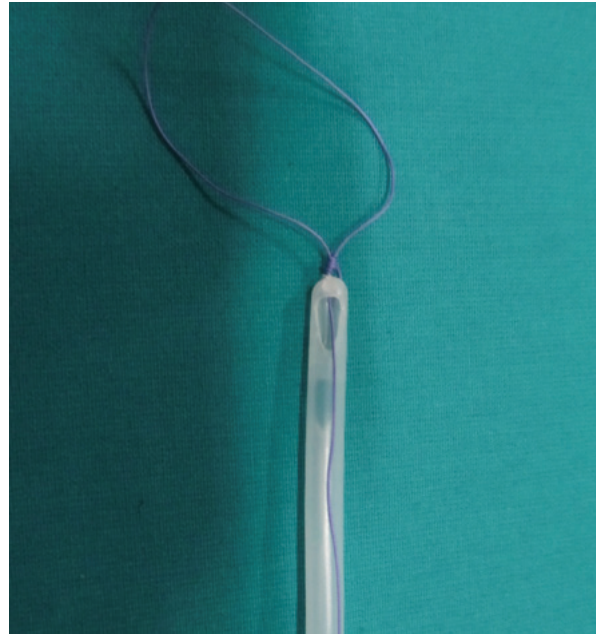


Figure 1: Prepared loop with Karman Cannula



Figure 2: Different sized Karman Cannulas

Two extracorporeal loops were prepared with Vicryl 0/suture and pushed the knot with the help of Karman cannula No: 8 to the base of the appendix (figure 3). The reason we prefer Karman Cannula number 8 is that it is the most suitable cannula that has the stiffness to create a safe force during pushing of the knot. Cannulas with a cannula number less than 8, can be bent when excessive amounts of repulsion and tension are applied, which may pose a problem in securing the knot securely. After an appendectomy, the appendix was taken out from the abdominal cavity with an endo-bag. Ethics committee approval of our study was obtained from our university (Ethics committee approval no: 71522473/050.01.04/80). Signed informed consent forms were obtained from all patients. Data were analyzed by descriptive statistics, percentage and numbers were used for categorical data.

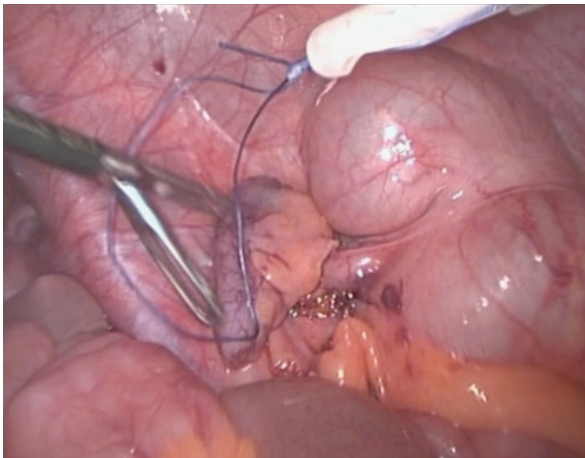


Figure 3: Intraoperative view

Results

There were 157 men (64,9 %) and 85 women (35,1 %) in this study. The mean age was $31,8 \pm 5$ years. The average operation time was $31,9 \pm 10$ minutes. The histopathological diagnosis was phlegmonous appendicitis in 146 patients (60,4%), catarrhal in 25 patients (10,3%), gangrenous in 44 patients (18,2%) and lymphoid hyperplasia in 27 patients (11,1%). In 11 patients, a soft drainage tube was placed to the right paracolic area according to condensed fluid collection to avoid intrabdominal abscess and taken

out at the first operative day. All patients were discharged on the first operative day. Port site infection developed in 5 patients and treated with appropriate antibiotic and drainage procedures (2%). (Table 1)

Table 1 : Descriptive statistics of various variables

Variables	Detailed Variables	n	Mean $\pm$ Standard deviation and percentiles
Age	Male+female	242	$31,8 \pm 5$
Gender	male	157	64,9%
	female	85	35,1%
Surgery Type	Laparoscopic	242	100%
	Open		0 0%
Operative time		242	$31,9 \pm 10$ m
Hospitalization		242	1 day
Pathology	Phlegmon	242	146 60,4%
	Catharal	242	25 10,3%
	Gangrenous	242	44 18,2%
	Lymphoid Hyperpalsia	242	27 11,1%
Complication	Surgical site infection	242	5 2%

Discussion

Even LA has not yet been the gold standard of acute appendicitis because of many advantages such as faster recovery, shorter hospital stay, and diagnostic advantage of the whole abdominal cavity, and simplifying the appendectomy in obese patients will surely become the LA as a gold standard soon.⁴ As it is known, the main steps of LA are to ligate and cut appendicular meso, and closure of stump. Using a stapler, endoloops, titanium clips or polymer clips while closing the appendicular stump is surgeon dependent.^{5,6,7} Nowadays using hem-o-lok clips to close the appendicular stump has been reported.^{8,9} The TICAP-study (titanium clips for appendicular stump closure) also introduced a new titanium clip specially produced for the closure of the appendix stump.¹⁰ While the unit prices of these materials are quite high, hem-lok clips, staplers, thick suture material endo-loops, titanium clips can be preferred as safe methods.¹¹ In our cases, we preferred to use hand-prepared endoloop when closing the appendix

stump. Another advantage of hand-prepared loops is that it allows the selection of suture material according to the width of the appendix stump. Some limitations notably increased the width of bases of the appendix due to acute inflammation, which may not permit safely closer of the stump.¹² At this point, the stump should be covered with a reliable material so that it does not cause fistula or leakage from the stump. When the appendix is highly inflamed, especially when the thickness of the appendicular stump exceeds 10 mm, the use of polymer or titanium clips may not be appropriate, but the use of stapler is considered the best method; nevertheless, the stapler stands out with its high cost.^{13,14,15} Cost-effectiveness is an essential part of LA. Using endo-staplers is feasible in the base width of appendicitis.^{13,16} Most surgeons use a linear stapler (endo GIA) or an endo loop to secure the appendix stump. Two systematic reviews have compared these two techniques. The endo loop technique was significantly less costly, and endo loops may safely be used even the appendicular stump is the width.^{13,17} Nevertheless, endoloop prices vary between 20 € -30 € per unit in our country; besides this, linear stapler and hem-o-lok unit prices are between 200€-300€ and 25€-35€ respectively, and the social security institution's reimbursement for a laparoscopic appendectomy is 160€. Considering the above data, there is a cost of 40€-300€ for the closure of the appendix stump. In addition to the suitability of hand-prepared endoloop cost (less than 1€ per unit, including Karman Cannula), the appendicular stump requires a propelling device for safe closure. Although some hospitals have stainless steel knot pushers, the absence of this tool should not interfere with hand-made endoloop use, and the operation can be completed safely with the Karman cannula usage, which we have above described and can be found in every operating theater. Appendicular stump leakage or fistula may be the result of failure to securely close the appendix stump.^{18,19} With the Karman cannula, we safely used the endo-loops we prepared, and none of our patients had any complications.

In LA, pre-prepared endo loops and surgeon prepared

endo loops can be used. In our study, endo-loops were prepared with 0/ vicryl by the surgeon, and Karman cannula was prepared as a knot pusher, and that makes these knots most cost-effective (approximately 1€-per unit) the knots safely pushed to the appendix stump with this instrument.

Conclusion

As a result, we, the surgeons who perform surgery, should consider the costs of our operations and take appropriate measures accordingly. In this study, we used Karman cannula as a knot pusher in 242 patients successfully and Karman cannula can be used safely in laparoscopic appendectomies.

References

1. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 910-925.
2. Novak E. The diagnostic and therapeutic application of uterine suction curette. *Surgery* 1937;1:610-612.
3. Adinma JIB, Okpala OC. Hysterosalpingogram in the management of infertility: bilateral tubal occlusions. *West African Journal of Radiology* 1993.
4. Mantoğlu B, Karip B, Mestan M, et al. Should appendectomy be performed laparoscopically? Clinical prospective randomized trial. *Ulus Cerrahi Derg* 2015;31(4):224-28.
5. Arcovedo R, Barrera H, Reyes HS. Securing the appendiceal stump with the Gea extracorporeal sliding knot during laparoscopic appendectomy is safe and economical. *Surg Endosc* 2007;21:1764-7.
6. Wagner M, Aronsky D, Tschudi J, Metzger A, Klaiber C. Laparoscopic stapler appendectomy: a prospective study of 267 consecutive cases. *Surg Endosc* 1996;10:895-9.
7. Partecke LI, von Bernstorff W, Karrasch A, Cziupka K, Glitsch A, Stier A, et al. Unexpected findings on laparoscopy for suspected acute appendicitis: a pro for laparoscopic appendectomy as the standard procedure for acute appendicitis. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:1069-76.
8. Delibegovic S, Matovic E. Hem-o-lok plastic clips in securing of the base of the appendix during laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc* 2009; 23:2851-4.
9. Delibegovic S. The use of a single Hem-o-lok clip in securing the base of the appendix during laparoscopic appendectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22:85-7.
10. Rickert A, Krüger CM, Runkel N, et al. The TICAP-Study (titanium clips for appendicular stump closure): A prospective multicentre observational study on appendicular stump closure with an innovative titanium clip. *BMC Surg* 2015;15:85.
11. Hüseyin Kerem Tolan, Gürhan Baş, Fikret Ezberci, Tolga Canbak, Adnan Özpek, Abdullah Şişik, Metin Yücel, İlyas Kudaş, İbrahim Atak. The safety and efficacy of different methods used for the closure of the appendiceal stump in laparoscopic appendectomy. *Laparosc Endosc Surg Sci* 2017; 24(3):77-80.
12. Chang Sik Hue, Jin Su Kim, Ki Hoon Kim, et al. The usefulness of Hem-o-lok clips for the closure of appendicular stump during laparoscopic appendectomy. *J Korean Surg Soc* 2013; 84:27-32.
13. Kazemier G, in't Hof KH, Saad S, Bonjer HJ, Sauerland S. Securing the appendiceal stump in laparoscopic appendectomy: Evidence for routine stapling? *Surg Endosc* 2006; 20:1473-6.
14. Strzałka M, Matyja M, Rembiasz K. Comparison of the results of laparoscopic appendectomies with application of different techniques for closure of the appendicular stump. *World J Emerg Surg* 2016 6;11:4.
15. Swank, H.A., van Rossem, C.C., van Geloven, A.A.W. et al. *Surg Endosc* 2014; 28:576.
16. Beldi G, Vorburger SA, Bruegger LE, Kocher T, Inderbitzin D, Candinas D. Analysis of stapling versus endoloops in appendiceal stump closure. *Br J Surg* 2006; 93:1390-3.
17. Sajid MS, Rimple J, Cheek E, Baig MK. Use of endo-GIA versus endo-loop for securing the appendicular stump in laparoscopic appendectomy: a systematic review. *SurgLaparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19:11-15.
18. Ali N, Javaid A: Role of tube cecostomy in preventing post appendectomy abscess and fistula formation. *Pak J Med Sci* 2005; 21:285-8.
19. Finlay DJ, Doherty GM: Acute abdominal pain and appendicitis. In: *Washington Manual of Surgery* Washington University School of Medicine. Lippincott Williams & Wilkins; 2002; 265

Malatya İlinde Çalışan Öğretmenlerin Sağlık Okuryazarlığı Düzeylerinin ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi

Determination of Health Literacy Levels and Related Factors of Teachers Working in Malatya

Serdar Deniz¹, Recep Bentli¹, Merve Tuğçe Kalkanlı¹, Betül Fırıncı², Fatih Yalınız¹, Ekrem Demir³, Ayşe Ferdane Oğuzöncül⁴, Muhsin Akbaba⁵

¹ Malatya İl Sağlık Müdürlüğü, Malatya, Türkiye

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

³ Malatya Milli Eğitim Müdürlüğü, Malatya, Türkiye

⁴ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

⁵ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Serdar Deniz

Malatya İl Sağlık Müdürlüğü, İzzetiye Mh. İnönü Cd. No:5/1 Battalgazi / MALATYA

T: +90 507 233 34 73 E-mail: dr.serdardeniz@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 02.01.2020

Orcid :

Serdar Deniz <https://orcid.org/0000-0002-6941-4813>

Recep Bentli <https://orcid.org/0000-0002-7205-0379>

Merve Tuğçe Kalkanlı <https://orcid.org/0000-0002-5328-2668>

Betül Fırıncı <https://orcid.org/0000-0001-5685-4142>

Fatih Yalınız <https://orcid.org/0000-0002-9194-7683>

Ekrem Demir <https://orcid.org/0000-0002-4936-0790>

Ayşe Ferdane Oğuzöncül <https://orcid.org/0000-0002-9820-9720>

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

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):28-36) Doi: 10.31832/smj.636313

Çalışma (özet olarak) 26-30 Kasım 2019 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen olan 3. Uluslararası 21. Ulusal Halk Sağlığı Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç	Sağlık okuryazarlığı (SOY) sağlığa ilişkin bilgilere erişim, bu bilgilerin anlaşılması ve uygulanması süreçlerini kapsayan bilişsel ve sosyal bir beceridir. Öğretmenlerin SOY düzeyleri, çalıştıkları ve içinde bulundukları sosyal ortam nedeni ile hem kendileri hem toplum açısından oldukça önemlidir. Kesitsel nitelikteki bu çalışmada Malatya ilinde çalışan öğretmenlerin SOY düzeyinin ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışma, Malatya İl Milli Eğitim Müdürlüğü'ne bağlı okullarda çalışan öğretmenlere uygulandı. Malatya'da Milli Eğitim Müdürlüğüne bağlı okullarda çalışan toplam öğretmen sayısı 11.851'di. Toplam 1000 kişiye ulaşılmaya hedeflenen çalışmada 875 katılımcının cevapları değerlendirildi. Anket formu 4 bölümden oluşmaktaydı. Birinci bölümünde; 16 sorudan oluşan sosyo - demografik sorular bulunmaktaydı. İkinci (47 soru), üçüncü (12 soru) ve dördüncü (11 soru) bölümlerinde veri toplama aracı olarak Sağlık-Sen Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması için Türkçe'ye çevrilen Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Araştırması Anketi (HLS-EU-Q) kullanıldı.
Bulgular	Çalışma grubunun yaş ortalaması 37,69±7,95 yıl, %52,57'si kadındı. Genel SOY indeksi puan ortalaması 33,36±8,44 olarak tespit edilen grubun %49,60'ı yetersiz veya sorunlu SOY kategorisinde yer almaktaydı. Eğitim, ekonomik durum ve genel sağlık durumuna göre SOY düzeylerinin farklı olduğu tespit edildi (p<0,05).
Sonuç	Toplumsal yüksek eğitim seviyesine sahip bireylerinden olan öğretmenlerin, yaklaşık yarısının yetersiz veya sorunlu SOY düzeyinde olduğu görülmektedir. Öğretmenlerin SOY düzeylerinin tespiti çalışmalarının artırılması ve bu tespitler neticesinde gerekli müdahalelerin yapılması gerekmektedir.
Anahtar Kelimeler	Öğretmen; sağlık geliştirme; sağlık okuryazarlığı

Abstract

Objective	Health literacy (HL) is a cognitive and social skill that covers the processes of accessing, understanding and applying information about health. The teachers' HL levels are very important both for themselves and the society because of the social environment in which they work and live. In this cross-sectional study, it was aimed to determine the HL level and related factors of teachers working in Malatya
Materials and Methods	This study was applied to teachers working in Malatya Provincial Directorate of National Education. The total number of teachers were 11.851. In the study, which aims to reach 1000 people, the responses of 875 participants were evaluated. The questionnaire consisted of 4 sections. In the first part; There were socio-demographic questions consisting of 16 questions. Second (47 questions), third (12 questions) and fourth (11 questions) as a data collection tool, Sağlık-Sen Turkey Health Literacy Survey were used.
Results	The mean age of the study group was 37.69±7.95 year and 52.57% were female. The mean score of general HL index was found to be 33.36±8.44, and 49.60% of the group was in the inadequate or problematic HL category. HL levels were found to be different according to education, economic status and general health status (p<0.05).
Conclusion	It is seen that approximately half of the teachers who are at the top of the society in terms of education level are inadequate or problematic HL level. It is necessary to increase the efforts to determine the HL levels of teachers and to make the necessary interventions as a result of these findings.
Keywords	Teacher; health promotion; health literacy

Giriş

Sağlık okuryazarlığı (SOY), 2012'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne üye devletler tarafından benimsenen, sağlıkla ilgili kararlara katılım ve sağlığın geliştirilmesini sağlayan eylemlerin hem aracı hem sonucu rolündedir.^{1,2}

SOY kapsamlı bir tanımda; hayat boyu yaşam kalitesini korumak ve iyileştirmek amacıyla hastalıklardan korunma, sağlık hizmetleri ve sağlığın geliştirilmesi ile ilgili kararlar alabilmek için sağlıkla ilgili bilgilere erişim, bu bilgileri anlama, değerlendirme ve uygulamaya yönelik bilgi, motivasyon ve yetenek olarak tanımlanmıştır. SOY düzeyinin yetersiz olması kronik hastalıkların kontrolü ve tedavisinin önünde büyük bir engel olarak durmaktadır.³⁻⁵ Sağlığı koruma ve geliştirmeye yarayan bilgilere erişim, bu bilgileri anlama ve uygulama becerisi olan SOY, toplumun sağlık hizmetlerine katılımını güçlendirmekle birlikte, sağlık hizmetlerinin maliyetini azaltıp, etkinliğini arttırmak için mutlaka önem verilmesi gereken bir konudur. Sağlığa ilişkin uygulamaların ve bunun için gereken okuma ve sayısal işlemlerin doğru bir şekilde yapılıyor olması, SOY göstergesidir. Bu bilişsel ve sosyal becerinin, broşür okuma veya randevu almadan daha kapsamlı olarak yaşama yansımaları beklenmektedir.⁶⁻⁹

SOY düzeyini etkileyen faktörler oldukça geniş bir skalada bulunsun da yapılan araştırmalarda; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi faktörlerin ön plana çıktığı görülmektedir.¹⁰⁻¹⁴ SOY düzeyinin belirlenmesi; hastaların ihtiyaçlarına göre sağlık hizmetlerinin planlanması ve personel yetiştirilmesi, sağlıkla ilgili kararlara toplum katılımının sağlanması ve bölgeler arası farklılıkları tespit ederek uygun eylem planları oluşturulması açısından gereklidir.¹⁵

Avrupa Sağlık Okuryazarlığı araştırmasında 8 katılımcı ülkede yetersiz veya sorunlu SOY sıklığının %47,6 olduğu, eğitim seviyesi yüksek olan bireylerin SOY düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte finansal yoksulluk, düşük sosyal statü ve yaşlılığın SOY seviyesi üzerinde olumsuz etki gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁶ Tür-

kiye Sağlık Okuryazarlığı araştırmasında yetersiz veya sorunlu SOY sıklığı %64,6 olarak belirlenmiştir.¹³ Bilişsel işlevselliğin azalması ve hastalık durumlarının artmasına bağlı olarak yaşlılık döneminde SOY seviyesinin azaldığı bilinmektedir.¹⁷ SOY düzeyinin düşük olması; riskli davranışlar, düşük sağlık düzeyi, tedaviye uyum sağlama sorunları, hastanede kalış sürelerinin artması ve yüksek sağlık harcamaları ile ilişkilidir. Sonuç olarak hem insan kaynağı hem de finansal kaynaklar üzerinde olumsuz etkide bulunmaktadır.^{16,18}

Öğretmenlerin SOY düzeyleri, çalıştıkları ve içinde bulundukları sosyal ortam nedeni ile hem kendileri hem toplum açısından oldukça önemlidir. Kesitsel nitelikteki bu araştırmada Malatya ilinde çalışan öğretmenlerin SOY düzeyinin ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel nitelikteki bu çalışma, Malatya İl Milli Eğitim Müdürlüğü'ne bağlı okullarda çalışan öğretmenlere uygulandı. Araştırmanın, saha çalışmaları 10 Eylül-1 Aralık 2018 tarihleri arasında tamamlandı.

Malatya'da Milli Eğitim Müdürlüğüne bağlı okullarda çalışan toplam öğretmen sayısı 11.851'dir. Yeterli veya mükemmel SOY sıklığı %35,4, hata payı %5, güven aralığı %95 olarak hesaplama yapıldı ve minimum örneklem büyüklüğü 341 hesaplandı.¹³ Araştırma grubunun her iki cinsiyeti temsil etmesi amacıyla (341x2) 682 olarak belirlenen örneklem büyüklüğü; ölçek puanlarının hesaplanabileceği yeterlilikle soruya yanıt vermeme, araştırmayı kabul etmeme, anket uygulaması esnasında görev yerinde bulunmama gibi nedenler göz önünde bulundurularak 1000 kişi olarak hedeflendi. Öğretmenler isim-soyisim sırasına göre sıralandıktan sonra 1 ile 12 arasında bir sayı belirlendi. Bu sayıya 11 eklenerek belirlenen her sayıya denk gelen öğretmen örnekleme alındı. Çalışma sonunda 875 kişiye ulaşıldı.

Literatür taranarak araştırmacılar tarafından hazırlanmış

olan anket formu 4 bölümden oluşmaktaydı. Anketin birinci bölümünde; 16 sorudan oluşan sosyo - demografik sorular, ikinci bölümünde; 47 soruluk SOY ölçeği, üçüncü bölümünde 12 soruluk sağlık durumu, hastalıklar, sağlık hizmetinin kullanımı ve yaşam koşulları ile ilgili sorular, dördüncü bölümünde; 11 sorudan oluşan acil sağlık hizmetlerini, sağlık hizmetlerini ve koruyucu sağlık hizmetlerini kullanım durumunu sorgulayan sorular bulunmaktaydı. Anketin ikinci, üçüncü ve dördüncü bölümlerinde veri toplama aracı olarak Sağlık ve Sosyal Hizmet Çalışanları Sendikası tarafından Türkiye'ye ve Türkçe'ye uyumlu hale getirilerek geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış olan Sağlık Okuryazarlığı Anketi kullanıldı.¹³

SOY ölçeğinin puanlanması: Toplam 50 puan üzerinden değerlendirilen 47 soruluk Sağlık Okuryazarlığı Anketi – Avrupa Birliği ölçeğine göre; aldıkları puanlara bakılarak yetersiz, sorunlu, yeterli ve mükemmel SOY olmak üzere 4 gruba ayrıldı (0-25 = yetersiz, >25-33 = sorunlu, >33-42 = yeterli, >42-50 = mükemmel).

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 04.09.2018 tarihinde 2018/16-33 karar sayısı ile onay alındı. Araştırmanın; bilgilendirilmiş gönüllü onamını da içeren anket formları katılımcılara gözlem altında uygulandı. Elde edilen verilerin

analizi için SPSS 25 paket program kullanıldı. Araştırmada anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapmalar ile sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışma grubunun %52,57'si (n=460) kadın, yaş ortalaması $37,69 \pm 7,95$ yıl (min. 23, maks. 66), aylık hane geliri ortalaması 5.613 ± 1.825 TL (min. 3.000, maks. 15.000) olarak tespit edildi. Çocuk sahibi olmayanlar grubun %25,37'sini (n=222) oluşturmaktaydı. Katılımcıların tamamının sağlık güvencesi bulunmaktaydı. Grubun sosyodemografik ve sosyoekonomik değişkenlerinin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Çalışma grubunun %36,11'inin (n=316) fazla kilolu, %8,34'ünün ise obez olduğu tespit edildi. Grubun tamamı acil sağlık hizmetlerinin telefon numarasını (112) bilmekteydi. %27,20'si (n=238) daha önce ambulans çağırıyordu. 6 ay ve daha uzun süren hastalığı bulunmayanlar grubun %64,34'ünü (n=563) oluşturmaktaydı. Çalışma grubunun sağlık, hastalık, zararlı alışkanlık ve hekim seçme hakkını kullanma durumu Tablo 2'de sunulmuştur.

Katılımcıların genel SOY indeksi puan ortalaması $33,36 \pm 8,44$ (min. 4,61, maks. 50,00) olarak tespit edildi. Grubun %49,60'ı (n=434) yetersiz veya sorunlu, %50,40'ü

Tablo 1. Sosyodemografik ve sosyoekonomik değişkenlerin dağılımı n=875

		n	%
Cinsiyet	Kadın	460	52,57
	Erkek	415	47,43
Medeni durum	Evli	715	81,71
	Bekar	135	15,43
	Ayrılmış/ Dul	25	2,86
Eğitim durumu	Ön lisans/ Lisans	750	85,71
	Yüksek lisans/ Doktora	125	14,29
Ekonomik durum değerlendirme	Kötü	72	8,23
	Orta	631	72,11
	İyi	172	19,66
Sağlık masraflarını karşılama	Çok kolay	436	49,83
	Kısmen	418	47,77
	Çok zor	21	2,40

Tablo 2. Sağlık, hastalık, zararlı alışkanlıklar ve hekim seçme hakkını kullanma durumu n=875

Soru	Cevap	n	%
Genel olarak sağlık durumunuz nasıldır?	Çok iyi	74	8,46
	İyi	502	57,37
	Orta	257	29,37
	Kötü	34	3,89
	Çok kötü	8	0,91
Uzun süreli / kronik hastalığınız var mı?	Evet birden fazla	88	10,06
	Evet 1	224	25,60
	Hayır	563	64,34
Sigara/diğer tütün ürünleri kullanır mısınız?	Kullanıyor	187	21,37
	Daha önce kullanıp bırakmış	104	11,89
	Hiç kullanmamış	584	66,74
Son 1 yılda alkol kullandınız mı?	Evet	352	40,23
	Hayır	523	59,77
Hekim seçme hakkınız olduğunu biliyor musunuz?	Evet	809	92,46
	Hayır	66	7,54

(n=441) yeterli veya mükemmel SOY kategorisindeydi.

SOY ölçeğinde bulunan tüm sorularda, minimum puanın 1, maksimum puanın 4 olduğu görüldü. En düşük puan ortalamasına sahip olan madde Sağlık hizmetlerinde bilgiyi değerlendirme kategorisindeki S1.12 (Medyada hastalık hakkındaki bilginin güvenilirliğini değerlendirmek =

2,78±0,83), en yüksek puan ortalamasına sahip olan madde Sağlık hizmetlerinde bilgiyi uygulama kategorisindeki S1.15 (Acil durumda ambulans çağırmak = 3,20±0,64) olarak tespit edildi. Medeni durum (p=0,131) ve çocuk sahibi olma durumunun (p=0,890) SOY kategorisini etkilemediği tespit edildi. Eğitim durumu ve ekonomik durum SOY kategorileri üzerinde etkili olmaktaydı (p<0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Sosyodemografik, ekonomik, sağlık durumu, sağlık hizmetlerini kullanım ve zararlı alışkanlıklara göre SOY kategorileri n=875

		SOY Kategorisi					
		Yetersiz veya sorunlu		Yeterli veya mükemmel			
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	235	51,09	225	48,91	0,858	0,354
	Erkek	199	47,95	216	52,05		
Yaş grubu	23-40	296	49,42	303	50,58	0,026	0,872
	≥41	138	50,00	138	50,00		
Eğitim	Ön lisans/Lisans	356	47,47	394	52,53	9,558	0,002
	Yüksek lisans/Doktora	78	62,40	47	37,60		
Aylık hane geliri	3000-5000	227	52,67	204	47,33	8,817	0,012
	5001-7000	152	50,50	149	49,50		
	≥7001	55	38,46	88	61,54		
Ekonomik durum	Kötü	42	58,33	30	41,67	15,403	<0,001
	Orta	329	52,14	302	47,86		
	İyi	63	36,63	109	63,37		
Sağlık masraflarını karşılama	Çok kolay	182	41,74	254	58,26	21,460	<0,001
	Kısmen	240	57,42	178	42,58		
	Çok zor	12	57,14	9	42,86		
Genel olarak sağlığınız nasıl?	Çok iyi/İyi	245	42,53	331	57,47	34,325	<0,001
	Orta	160	62,26	97	37,74		
	Çok kötü/kötü	29	69,05	13	30,95		
Uzun süreli hastalık sayısı	Yok	267	47,42	296	52,58	2,989	0,084
	≥ 1	167	53,53	145	46,47		
Son 1 yılda sağlık kuruluşlarına başvuru sayısı	0	84	60,00	56	40,00	10,592	0,014
	1-2	73	41,71	102	58,29		
	3-5	140	50,36	138	49,64		
	≥6	137	48,58	145	51,42		
Sigara kullanma durumu	Kullanıyor	95	50,80	92	49,20	0,482	0,786
	Bırakmış	54	51,92	50	48,08		
	Kullanmıyor	285	48,80	299	51,20		
Son 1 yılda alkol kullanma durumu	Evet	173	49,15	179	50,85	0,048	0,826
	Hayır	261	49,90	262	50,10		
Hekiminizi seçme hakkınız olduğunu biliyor musunuz?	Evet	393	48,58	416	51,42	4,477	0,034
	Hayır	41	62,12	25	37,88		
BKİ Kategorisi	Zayıf veya Normal	242	49,79	244	50,21	0,088	0,957
	Fazla kilolu	157	49,68	159	50,32		
	Obez	35	47,95	38	52,05		
SOY: Sağlık Okuryazarlığı							

SOY: Sağlık Okuryazarlığı

Tartışma

SOY seviyesinin ortaya konması giderek önem kazanmakla birlikte, meslek gruplarına yönelik araştırmalar içerisinde öğretmenlerde yapılan yeterli sayıda çalışmanın olmadığı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda öğretmenlerin %49,60'ının yetersiz veya sorunlu SOY düzeyinde olduğu, yeterli veya mükemmel SOY düzeyinde olanlar ile benzer sıklıkta bulunduğu tespit edildi. Grubun genel SOY indeksi puan ortalaması $33,36 \pm 8,44$ 'tü. Yılmazel ve Çetinkaya'nın araştırmasında, öğretmenlerin %73,8'inin çok sınırlı veya sınırlı SOY, %26,2'sinin yeterli SOY düzeyinde olduğu belirlenmiştir.¹⁹ Avrupa Sağlık Okuryazarlığı araştırmasında puan ortalaması $33,8 \pm 8,0$ yetersiz veya sorunlu SOY sıklığı %47,6 Türkiye Sağlık Okuryazarlığı araştırmasında ise puan ortalaması 30,4 yetersiz veya sorunlu SOY sıklığı %64,6 olarak tespit edilmiştir.^{13,16}

Araştırmamızda erkeklerde yeterli veya mükemmel SOY sıklığı kadınlara göre daha yüksek olsa da bu farkın anlamlı olmadığı tespit edildi. Benzer şekilde Mısır'da hastaneye başvuran hasta ve hasta yakınları ile yapılan bir çalışmada, kadınların sadece %10,2'sinin, erkeklerin %19,6'sının yeterli SOY düzeyine sahip olduğu tespit edilmiştir.²⁰ Özdemir ve arkadaşlarının araştırmasında erkek hastaların SOY düzeyi kadınlardan yüksek bulunmuştur.²¹ İngiltere'de yapılan bir çalışmada yeterli SOY sıklığı kadınlarda daha yüksek bulunmuştur.²² Tayvan'da bir hastanede yapılan çalışmada erkek cinsiyet ve SOY arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.²³ Sağlık kurumlarına başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada kadın hastalarda SOY ile ilgili aktivitelere yönelik puanların daha yüksek olduğu belirlenmiştir.¹⁴

Yapılan çalışmalar cinsiyetin SOY düzeyini etkilediğini gösterse de yaş, eğitim, sosyo-ekonomik durum, sağlık durumu gibi değişkenlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göz ardı etmemek gerekmektedir. Çalışmamızda öğretmenlerin sosyodemografik özelliklerinin benzerlik

göstermesi cinsiyete göre anlamlı farklılık oluşmamasında etkili olabilir.

Çalışmamızda yeterli veya mükemmel SOY sıklığı 23-40 yaş grubunda %50,58, 41 ve üzeri yaş grubunda ise %50,00 olarak tespit edildi. ABD'de yapılan Ulusal Yetişkin Okuryazarlığının Değerlendirilmesi çalışmasında; 65 yaş ve üzeri gruptaki bireylerin gençlere göre daha düşük SOY düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir.²⁴ İngiltere'de yapılan çalışmada 18-44 yaş grubundaki katılımcıların %5,7'sinin, 65 yaş ve üzeri gruptakilerin ise %30'unun sınırlı veya yetersiz işlevsel SOY düzeyinde olduğu görülmüştür.²² Avrupa Sağlık Okuryazarlığı araştırmasında, SOY düzeyi konusunda yaşın güçlü bir belirleyici olduğu ve yaş arttıkça SOY düzeyinin düşme eğiliminde olduğu belirlenmiştir.²⁵ Mısır'da hastaneye başvuran hasta ve hasta yakınlarında yapılan çalışmada, 20-39 yaş grubunda %19 olan yeterli SOY sıklığının, 40-59 yaş grubunda %11,7 olduğu tespit edilmiştir.²⁰

Literatürde ileri yaş grubunun genç yaş grubuna göre daha düşük SOY düzeyine sahip olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda yaş ile SOY düzeyi arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Bu sonucun ortaya çıkmasında, çalışma grubumuzda en yüksek yaşın 66 olması ve grubun büyük bir kısmının 65 yaşından küçük olması etkili olabilir.

Çalışma grubumuzda ön lisans/lisans mezunlarının, yüksek lisans/doktora eğitimi almış olanlara göre yeterli veya mükemmel SOY sıklığı daha yüksek bulundu. Öğretmenlerde yapılan bir çalışmada çalışmamızın aksine eğitim düzeyi yüksek olan öğretmenlerin SOY düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.¹⁹ Avrupa Sağlık Okuryazarlığı araştırmasında eğitim düzeyi yükseldikçe SOY düzeyinin de yükseldiği tespit edilmiştir.²⁵ İngiltere'de yapılan bir çalışmada yeterli SOY düzeyi üniversite mezunu olanlarda daha yüksek bulunmuştur.²² Benzer şekilde Türkiye Sağlık Okuryazarlığı araştırmasında eğitim düzeyi ile SOY arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.¹³

Literatür incelendiğinde eğitim düzeyi ve SOY ilişkisinin çalışmamızdan farklı olduğu, yüksek eğitim seviyelerinde daha yüksek SOY düzeyleri bulunduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda aylık hane geliri 7001 TL ve üzeri olanlar, ekonomik durumunu iyi olarak ifade edenler ve sağlık masraflarını çok kolay karşıladığını belirtenlerde yeterli veya mükemmel SOY sıklığı diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. ABD’de 2003 yılında yapılmış olan çalışmada finansal durumu yoksulluk seviyesinin altında olanların SOY düzeyi en düşük olan grup olduğu, gelir arttıkça SOY düzeyinin de yükseldiği belirlenmiştir.²⁴ İngiltere’de yapılan bir çalışmada yeterli SOY sıklığının yıllık 20.000 avro ve üzeri gelire sahip olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür.²² Avrupa Sağlık Okuryazarlığı araştırmasında düşük SOY seviyesi, düşük sosyo-ekonomik durum ile ilişkilendirilmiştir.²⁵ Hastalarda uygulanan bir SOY araştırmasında, geliri giderinden az olanların diğer gruptakilere göre SOY puan ortalamalarının daha düşük olduğu belirlenmiştir.¹⁴

Literatürdeki araştırmalar çalışmamıza benzer şekilde ekonomik durum ile SOY düzeyinin ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, genel olarak sağlığını çok iyi/iyi şeklinde değerlendirenlerin çoğunun yeterli veya mükemmel SOY düzeyinde olduğu, çok kötü/kötü şeklinde değerlendirenlerin ise büyük bir kısmının yetersiz veya sorunlu SOY seviyesine sahip olduğu görüldü. Çalışmamızda olduğu gibi fiziksel ve/veya psikolojik olarak iyi hisseden yetişkinlerde, SOY seviyesinin daha yüksek olduğu çalışmalar mevcuttur.^{26,27} Öğretmenlerde yapılan bir çalışmada genel sağlık durumunun SOY düzeyini etkilemediği tespit edilmiştir.¹⁹ Uğurlu ve Akgün’ün çalışmasında da benzer şekilde, sağlık durumlarını kötü/çok kötü olarak değerlendirenlerin diğer gruplara göre daha düşük SOY puanları aldığı tespit edilmiştir.¹⁴

Araştırma grubumuzda, uzun süreli hastalığı olmayanlar-

da yeterli veya mükemmel SOY sıklığı daha fazla olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Öğretmenlerde yapılan bir çalışmada kronik hastalığı olmayanlarda yeterli SOY sıklığı daha yüksek bulunmuş ancak bu farkın çalışmamıza benzer şekilde, anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.¹⁹ SOY ve iletişimin diyabet yönetimine etkisinin incelendiği bir çalışmada, hastalıkla ilgili tecrübelerin, hastalık süresinin uzamasının, tedavideki karmaşıklığın ve birlikte farklı hastalıkların görülmesinin SOY düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁸

Son bir yılda sağlık kuruluşlarına başvuru sayısına göre yapılan değerlendirmede yeterli veya mükemmel SOY sıklığı, en yüksek son 1 yılda 1-2 kez, en düşük hiç başvurmayan grupta tespit edildi. Çin’de yaşlılar ile yapılan çalışmada, yıllık muayene olanlarda SOY düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.²⁷ Bir başka çalışmada yetersiz SOY düzeyine sahip olanların daha sık doktor ziyaretinde bulunduğu tespit edilmiş ve bu sonuç yetersiz hissetme ve dış kontrol odaklı olmaya bağlanmıştır.²⁹

Sigara kullanma ve son bir yılda alkol kullanma durumu çalışmamızda SOY düzeyini etkilememekteydi. Benzer şekilde Yılmazel ve Çetinkaya’nın, öğretmenlerle yaptığı çalışma sonucunda sigara ve alkol kullanımına göre SOY düzeyi arasında fark bulunmamıştır.¹⁹ Dolye ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sigara kullanımı ve SOY arasında negatif korelasyon bulunurken, alkol kullanımı ile herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.³⁰ Bununla birlikte alkol ve sigara kullanımının, düşük SOY düzeyi ile ilişkilendirildiği çalışmalar da bulunmaktadır.^{26,27,31-33}

Çalışmamızda katılımcıların % 92,46’sı hekim seçme hakkının olduğunu, tamamı acil sağlık hizmetlerinin telefon numarasını (112) bilmekteydi. Hekim seçme hakkı olduğunu bilenler ile bilmeyenler arasında SOY düzeyi açısından anlamlı fark bulunmaktaydı. Hekim seçme hakkı olduğunu bilmeyenlerde yetersiz veya sorunlu SOY sıklığı oldukça yüksekti. Özaydın ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, katılımcıların % 75,1’inin hekim seçme

hakkı olduğunu bildiği ve bu bilginin SOY düzeyi ile ilişkili bulunmadığı gösterilmiştir.³⁴

Çalışmamızda katılımcıların % 8,34'ü obezdi. Beden kitle indeksi ile SOY düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamaktaydı. Bulgularımıza benzer şekilde Shah ve arkadaşları ile Liu ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalarda beden kitle indeksine göre SOY seviyelerinde farklılık olmadığı tespit edilmiştir.^{27,32} Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve SOY düzeyinin karşılaştırıldığı farklı bir çalışmada ise kilolu olma ile SOY arasında ilişki bulunmuş, düşük SOY düzeyine sahip kişilerin daha kilolu oldukları tespit edilmiştir.³³

Sonuç olarak, toplumun yüksek eğitim seviyesine sahip bireylerinden olan öğretmenlerde SOY düzeyinin yeterli olmadığı, yaklaşık yarısının yetersiz veya sorunlu SOY düzeyinde olduğu görülmektedir. Akademisyenlerin, yöneticilerin ve politika yapıcıların kolay ulaşabileceği birimlerde görev yapan öğretmenlerin, SOY düzeylerinin tespiti çalışmalarının artırılması gerekmektedir. Bu tespitler neticesinde gerekli eylem planları hazırlanarak uygulamaya konulmalıdır.

Kaynaklar

1. Kickbusch I, Pelikan JM, Apfel F, Tsouros AD, editors. *Health literacy: the solid facts*. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2013. 73 p.
2. Pleasant A, Kuruvilla S. A tale of two health literacies: public health and clinical approaches to health literacy. *Health Promotion International* 2008;23(2):152–9.
3. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC public health* 2012;12(1):80.
4. Bilir N. Sağlık okur-yazarlığı/Health literacy. *Turkish Journal of Public Health* 2014;12(1):61–68.
5. Williams MV, Baker DW, Parker RM, Nurss JR. Relationship of functional health literacy to patients' knowledge of their chronic disease: A study of patients with hypertension and diabetes. *Archives of Internal Medicine* 1998;158(2):166.
6. Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *Health Literacy: Report of the Council on Scientific Affairs*. JAMA 1999;281(6):552–7.
7. Bohlman LN, Panzer AM, Kindig DA. *Health Literacy: A Prescription to End Confusion*. Washington, D.C.: National Academies Press 2004 [Erişim: 10.09.2019]. Web: <http://www.nap.edu/catalog/10883>
8. Nutbeam D. Health promotion glossary. *Health Promotion International* 1998;13(4):349–64.
9. Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Promotion International* 2000;15(3):259–67.
10. Deniz S, Öztas D, Akbaba M. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan sağlık personelinin sağlık okuryazarlığı düzeyinin ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Sakarya Tıp Dergisi* 2018;8(2):214–28.
11. Özdoğan SB. Radyoterapi Alan Hasta ve Yakınlarının Sağlık Okuryazarlığı ve Gereksinimlerine Yönelik Öğretim Materyali Geliştirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. [Ankara]: Başkent Üniversitesi; 2014.
12. Sezer A. Sağlık Okuryazarlığının Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları İle İlişkisi [Doktora Tezi]. [İstanbul]: Marmara Üniversitesi; 2012 [Erişim: 15.9.2019]. Web: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=7d53ed97e31a8bd307a257b743fb32ff70180749b5da3044684d473b2ec4f7d489c5103d590b5dfe>
13. Tanrıöver MD, Yıldırım HH, Demiray Ready N, Çakır B, Akalın E. *Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması*. 1st ed. Ankara: Sağlık-Sen; 2014. 96 p.
14. Uğurlu Z, Akgün HS. Sağlık kurumlarına başvuran hastaların sağlık okuryazarlığının ve kullanılan eğitim materyallerinin sağlık okuryazarlığına uygunluğunun değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019;12(1):96–106.
15. Batterham RW, Hawkins M, Collins PA, Buchbinder R, Osborne RH. Health literacy: applying current concepts to improve health services and reduce health inequalities. *Public Health* 2016;132:3–12.
16. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health* 2015;25(6):1053–8.
17. Kobayashi LC, Wardle J, Wolf MS, von Wagner C. Aging and Functional Health Literacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2016;71(3):445–57.
18. Dennis S, Williams A, Taggart J, Newall A, Denney-Wilson E, Zwar N, et al. Which providers can bridge the health literacy gap in lifestyle risk factor modification education: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Fam Pract* 2012;13(1):44.
19. Yilmazel G, Cetinkaya F. Health literacy among schoolteachers in Çorum, Turkey. *East Mediterranean Health J* 2015;21(8):598–605.
20. Almaleh R, Helmy Y, Farhat E, Hasan H, Abdelhazef A. Assessment of health literacy among outpatient clinics attendees at Ain Shams University Hospitals, Egypt: a cross-sectional study. *Public Health* 2017;151:137–45.
21. Ozdemir H, Alper Z, Uncu Y, Bilgel N. Health literacy among adults: a study from Turkey. *Health Education Research* 2010;25(3):464–77.
22. Wagner C v, Knight K, Steptoe A, Wardle J. Functional health literacy and health-promoting behaviour in a national sample of British adults. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2007;61(12):1086–90.
23. Duong TV, Chang PW, Yang S-H, Chen M-C, Chao W-T, Chen T, et al. A New Comprehensive Short-form Health Literacy Survey Tool for Patients in General. *Asian Nursing Research* 2017;11(1):30–5.
24. Kutner M, Greenburg E, Jin Y, Paulsen C. *The Health Literacy of America's Adults: Results from the 2003 National Assessment of Adult Literacy*. NCES 2006-483. National Center for Education Statistics. 2006 [Erişim: 10.08.2019]; Web: <http://eric.ed.gov/?id=ED493284>
25. HLS-EU CONSORTIUM (2012). *Comparative Report on Health Literacy In Eight EU Member States*. The European Health Literacy Survey HLS-EU. 2012.
26. Tokuda Y, Doba N, Butler JP, Paasche-Orlow MK. Health literacy and physical and psychological wellbeing in Japanese adults. *Patient Education and Counseling* 2009;75(3):411–7.
27. Liu Y-B, Liu L, Li Y-F, Chen Y-L. Relationship between Health Literacy, Health-Related Behaviors and Health Status: A Survey of Elderly Chinese. *IJERPH* 2015;12(8):9714–25.
28. Inoue M, Takahashi M, Kai I. Impact of communicative and critical health literacy on understanding of diabetes care and self-efficacy in diabetes management: a cross-sectional study of primary care in Japan. *BMC Fam Pract* 2013;14(1):40.
29. Berens E-M, Vogt D, Messer M, Hurrelmann K, Schaeffer D. Health literacy among different age groups in Germany: results of a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2016;16(1):1151.
30. Doyle G, Cafferkey K, Fullam J. *The European health literacy survey: Results from Ireland*. Dublin: University College; 2012 [Erişim:05.08.2019]. Web: http://vc-health.kums.ac.ir/kums_content/media/image/2013/09/33757_orig.pdf
31. Wolf MS, Gazmararian JA, Baker DW. Health Literacy and Functional Health Status Among Older Adults. *Arch Intern Med* 2005;165(17):1946–52.
32. Shah LC, West P, Bremmeyer K, Savoy-Moore RT. Health Literacy Instrument in Family Medicine: The 'Newest Vital Sign' Ease of Use and Correlates. *J Am Board Fam Med* 2010;23(2):195–203.
33. Jayasinghe UW, Harris MF, Parker SM, Litt J, van Driel M, Mazza D, et al. The impact of health literacy and life style risk factors on health-related quality of life of Australian patients. *Health and Quality of Life Outcomes* 2016;14(1):68.
34. Özaydan Ü, Can MF, Yilmaz S. Bireylerde Bazı Sağlık Okuryazarlığı Tutum ve Davranışları: Hatay İli Örneği. *Smyrna Tıp Dergisi* 2018;(1):34–41.

Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2018 Yılları Arasında Tanı Alan Erişkin Çölyak Hastalarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Adult Celiac Patients Diagnosed in Erzincan Mengücek Gazi Training and Research Hospital Between 2010 and 2018

Mahir Tayfur

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Erzincan, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mahir Tayfur

Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Başbağlar Mh., Hacı Ali Akın Cd. No:32, 24100, Erzincan, Türkiye

T: +90 505 210 40 75 E-mail: : drmahirtayfur@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 24.01.2020

Orcid :

Mahir Tayfur <https://orcid.org/0000-0001-7137-5465>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):37-43) Doi: Doi: 10.31832/smj.634047

Öz

Amaç	Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2018 yılları arasında tanı alan 18 yaş üstü erişkin Çölyak hastalarını değerlendirmek.
Gereç ve Yöntemler	Klinik endikasyon sebebiyle hastanede duodenum biyopsisi yapılan 652 hastadan Çölyak hastalığı bulguları izlenen ve hastaneden Çölyak hastalığı raporu alan 54 erişkin hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Patoloji laboratuvarımızın arşivinde bulunan doku gömülü parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler Hematoksislen-Eozin boyası ile boyanarak patoloji preparatları hazırlandı ve Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması kullanılarak değerlendirildi.
Bulgular	Çalışmamızda 54 hastanın 36'sı (%66,66) kadın, 18'i (%33,33) erkekti. Yaş aralığı 18-65 idi. Bu aralık kadınlarda 18-59, erkeklerde 18-65 idi. Yaş ortalaması 39,48 olup kadınlarda 36,80, erkeklerde 44,83 idi. Hastaların 2'sinde (%3,70) evre 1, 5'inde (%9,25) evre 2, 9'unda (%16,66) evre 3a, 34'ünde (%62,90) evre 3b ve 4'ünde (%7,40) evre 3c izlendi. Hastalarda evre 4 izlenmedi.
Sonuç	Çölyak hastalığının erken teşhisinin ve uygun tedavisinin hayat kalitesini artıracığından dolayı, özellikle sebebi belirlenemeyen malabsorbsiyon bulguları gibi gastrointestinal sistem ve ağrı başta olmak üzere gastrointestinal sistem dışı şikayetleri olan hastalarda bu şikayetlerin arkasında Çölyak hastalığının bulunabileceğinin göz ardı edilmemesi gerekir.
Anahtar Kelimeler	Çölyak Hastalığı; Gluten Enteropati; Duodenum

Abstract

Objective	The aim of this study was to evaluate adult Celiac patients diagnosed in Erzincan Mengücek Gazi Training and Research Hospital between 2010-2018.
Materials and Methods	Fifty-four adult patients who had Celiac disease findings from 652 patients who underwent duodenal biopsy in the hospital for clinical indication and who received a Celiac disease report from the hospital were included in the study retrospectively. 4 micron thick sections were taken from tissue embedded parafin blocks in the archives of our pathology laboratory. These sections were stained with Hematoxylin-Eosin stain and pathology preparations were prepared and evaluated using Modified Marsh-Oberhuber classification.
Results	In this study, 36 (66.66%) of the 54 patients were female and 18 (33.33%) were male. The age range was 18-65 years. This range was 18-59 in women and 18-65 in men. The mean age was 39.48 and it was 36.80 in women and 44.83 in men. Type 1 was observed in 2 patients (3.70%), type 2 was observed in 5 patients (9.25%), type 3a was observed in 9 patients (16.66%), type 3b was observed in 34 patients (62.90%), and type 3c was observed in 4 patients (7.40%). Type 4 was not observed in the patients.
Conclusion	Because of early diagnosis and appropriate treatment of Celiac disease will improve quality of life, it should not be ignored that Celiac disease may be present behind these complaints, especially in patients with gastrointestinal complaints such as malabsorption symptoms and non-gastrointestinal complaints such as pain of unknown cause.
Keywords	Celiac Disease; Gluten Enteropathy; Duodenum

Giriş

Çölyak hastalığı (gluten duyarlı enteropati, çölyak sprue), gluten adlı proteine karşı, genetik hassasiyeti olan kişilerin ince bağırsak mukozasında görülen otoimmün bir bozukluktur. Bu kişilerde ömür boyu süren ve kronikleşen inflamatuvar bir hasar meydana gelir. Gluten özellikle arpa, buğday, çavdar, yulaf gibi tahıllarda bulunurken mısır, pirinç, soya, bezelye gibi besin maddelerinde bulunmaz. Gluten otoimmün reaksiyon sonucu yıllar içerisinde ince bağırsakta villus atrofisine sebebiyet verir. Bunun sonucunda mukozada emilim yüzeyi zamanla azalır. Vücuda alınan besinler atrofik villuslar tarafından yeterince emilemez ve beslenme bozukluğu görülür.¹⁻⁴ Duodenumda normalde, mukozada villus/kript oranı 3-5/1 dir. Çölyak hastalığında bu oran, hastalığın evresi ilerledikçe, gelişen villus atrofisine bağlı olarak belirgin derecede azalır.⁵ Ayrıca evre ilerledikçe özellikle primer olarak barsakta yerleşimli non-Hodgkin lenfoma gibi malignitelerin görülmesi artış göstermektedir.⁶ Çölyak hastalığı genellikle diyare, yağlı dışkı, kilo kaybı, şişkinlik, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem belirtileri ile ortaya çıkar.^{2,7} Gastrointestinal sistem dışı belirtiler de görülür. Bunların arasında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, demir eksikliği anemisi, kemik hastalıkları, otoimmün tiriodit, dermatitis herpetiformis gibi cilt hastalıkları, nörolojik bozukluklar vb. bulunur.²

Çölyak hastalığı insanların cinsiyetine, yaşına, genetik özelliklerine, yaşadıkları bölgeye ve çevre faktörlerine bağlı olduğundan hastalığın sıklığında toplumlara ve bölgelere göre değişiklikler görülür.^{8,9} Kadın erkek oranı 2,80:1'dir.¹⁰ 20-25 yaş grubu için kadın erkek oranı 5,60: 1'dir. Bu oran, hayat boyu 35-40 yaşları için 2,53: 1 ve 85-90 bantları için 1,25: 1 olarak düşmektedir. Kadınlarda en fazla sayıda teşhis 35-45 yaş arasında konulur.¹¹

Çölyak hastalığında prevalans dünya genelinde % 0,50-1 olup son zamanlarda artış göstermektedir.^{2,9,12} Batı toplumlarındaki prevalansı 0,40-1,30 arasında olup Türkiye'deki prevalansı ise %1,30 olarak bulunmuştur.^{13,14} Preva-

lans, akrabalarda daha yüksek olarak görülmekte olup kız kardeşlerde %17,60, erkek kardeşlerde %10,80 ve ebeveynlerde % 3,40 daha fazla görülmektedir.¹²

Çölyak hastalığı olan birçok kişide klinik belirti görülmemeyebilir. Çölyak hastalığında klinik kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Belirtilerin atipik olmasından dolayı genelde Çölyak hastalığı akla getirilmez ve öncelikle diğer hastalıklar düşünülür. Bu da gereksiz araştırmaya, yanlış teşhise, uygun olmayan ve gereksiz tedavilere sebep olur. Çölyak hastalığında belirtilerin başlamasından teşhis anına kadar geçen süre ortalaması 2,5 yıl olarak bulunmuştur.^{2,3}

Diyette gluten mevcut olmadığı sürece Çölyak hastalığı ortaya çıkmaz. Çölyak hastalığı özellikle Avusturalya, Yeni Zelanda ve Ortadoğu gibi fazla tahıl tüketilen bölgelerde sık görülürken, Uzakdoğu gibi tahıl tüketiminin neredeyse olmadığı bölgelerde görülmediği varsayılır.¹⁵ Çölyak hastalığının buralarda görülmemesinin sebebi bu bölgelerde tahıl tüketiminin olmaması olup Çölyak hastalığına yatkın olan kişiler tahıl ürünlerinin kullanıldığı bölgelere gittiklerinde Çölyak hastalığı şikayetleri görülmeye başlar. Amerika Birleşik Devletlerinde ise ilginç olarak beyaz halkın fazlalığına rağmen göreceli olarak çok daha az olarak görülür.¹⁶

Çölyak hastalığı genellikle Çölyak spesifik antikorların serolojik testi ile tespit edilir. Doku transglutaminaz IgA ve antiendomisyum IgA testleri yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir.^{2,17,18} Kalıcı pozitif seroloji genellikle devam eden bağırsak hasarını ve glutene maruz kalmayı gösterir. Serolojik testler teşhisten 6 ve 12 ay sonra yapılmalıdır.¹⁹ Kesin teşhis ise duodenum mukozasından yapılan biyopsi ile konur.²

Çölyak hastalığı, esas olarak DQ2 ve DQ8 sınıflarından HLA-II antijenlerini kodlayan genlerle yakından ilişkilidir. Genel popülasyonun yaklaşık %40'ı HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 markerlerine sahip olmasına rağmen, Çölyak hastalarında bu oran %90-95'lerdedir.^{20,21}

Glutenin diyetten çıkarılması tedavi sürecindeki en önemli basamağı oluşturur. Buğday, arpa, çavdar ve yulaf yerine mısır, pirinç, karabuğday ile beslenme sağlanır. Hastaların düzgün şekilde eğitimi, psikolojik destek verilmesi ve diyetle uyup uymadıklarının düzenli takibi gereklidir. Gluten içermeyen diyet uygulanmasıyla atrofiye uğramış ince bağırsak mukozası tekrar normal şekline döner ve normal fonksiyonunu geri kazanır.^{2,22} Histolojik remisyon genellikle çocuklarda komplettir, ancak erişkinlerde iyileşme daha yavaş ve sıklıkla inkomplettir.²³

Çölyak hastalığında farklı histopatolojik sınıflamalar kullanılır. Bunlar Marsh (1992), Modifiye Marsh-Oberhuber (1999), Corazza-Villanacci (2005), Ensari (2012), Taavela (2013) sınıflamalarıdır.²⁴⁻²⁸ Son zamanlarda Marsh ve ark. yıllar içerisinde kendi sınıflamalarının daha anlaşılır hale gelmesi için güncelleme çalışmalarını devam ettirmektedirler.²⁹

Bu çalışma, Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01/01/2010-31/12/2018 tarihleri arasında erişkin Çölyak hastalarını değerlendirip histopatolojik sınıflamasını ortaya koymak amacıyla yapılmış olup bu alanda yapılacak çalışmalara da katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntemler

Yapılacak çalışma için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 26/03/2019 tarih ve 01 sayılı oturumunda 01/16 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. 2010-2018 yılları arasında Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve klinik endikasyon sebebiyle duodenum biyopsisi yapılan 652 hastanın duodenum biyopsileri incelendi. Çölyak spesifik antikorları yüksek olan, duodenum biyopsileri sonucu Çölyak hastalığı bulguları izlenen ve hastaneden Çölyak hastalığı raporu alan 54 erişkin hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Patoloji laboratuvarımızın arşivinde bulunan doku gömülü

parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak patoloji preparatları hazırlandı ve Olympus Cx41 ışık mikroskobu ile incelendi. Duodenuma ait biyopsi örnekleri, Çölyak hastalığında farklı sınıflamalar kullanılmakla birlikte, özellikle 3. evrede histopatolojik olarak daha ayrıntılı incelemeye imkan verdiği için Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması kullanılarak değerlendirildi.²⁵

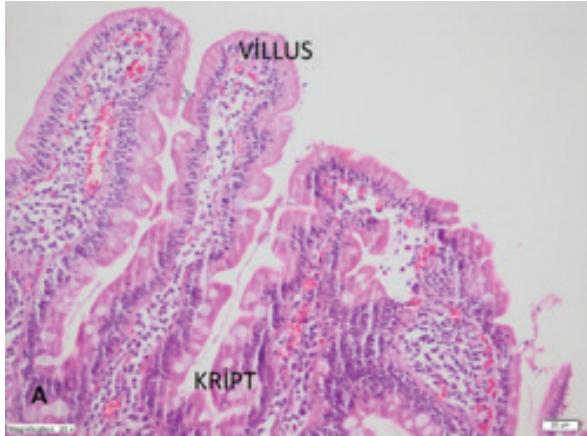
Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre Evre 0: İntraepitelyal lenfosit (İEL) artışı, <30/100 Epitelyal hücre (EH); Evre 1: >30/100 EH İEL, normal villus ve kriptler; Evre 2: >30/100 EH İEL, kript hiperplazisi, normal villuslar; Evre 3a: >30/100 EH İEL, villuslarda hafif düzleşme, kript hiperplazisi; Evre 3b: >30/100 EH İEL, villuslarda orta düzeyde düzleşme, kript hiperplazisi; Evre 3c: >30/100 EH İEL, total villus düzleşmesi, kript hiperplazisi; Evre 4: Hipoplazi'yi içerir. İntraepitelyal lenfosit sayısında artış için kriter duodenum için 30, jejunum için 40 olarak uygulanır.^{3,25}

Tüm bağımsız ve sonuç değişkenleri için tanımlayıcı özet istatistikler elde edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerinin 0,05'den küçük olduğu kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS istatistik yazılımı (Windows için IBM SPSS Statistic, Sürüm 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

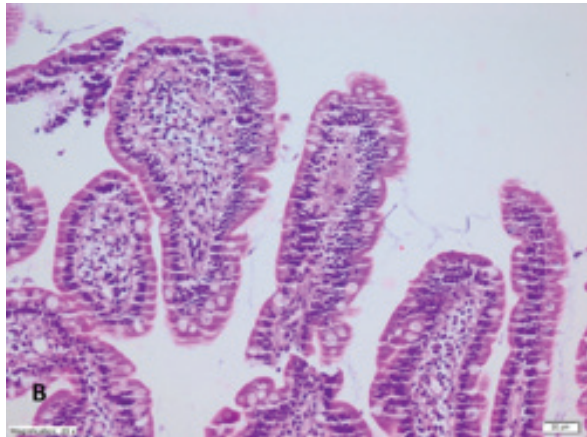
Bulgular

Çalışmamızda 54 hastanın 36'sı (%66,66) kadın, 18'i (%33,33) erkekti. Yaş aralığı 18-65 idi. Bu aralık kadınlar da 18-59, erkeklerde 18-65 idi. Yaş ortalaması 39,48 olup kadınlarda 36,80, erkeklerde 44,83 idi. Çölyak hastalığı incelemesinde, hastaların duodenumundan alınan doku örnekleri, sağlıklı bir kişinin duodenum mukozasındaki villuslar ve kriptler ile kıyaslanarak değerlendirildi. (Şekil 1A). Bu çalışmada, hastaların 2'sinde (%3,70) evre 1 (Şekil 1B), 5'inde (%9,25) evre 2 (Şekil2A), 9'unda (%16,66) evre 3a (Şekil 2B), 34'ünde (%62,90) evre 3b (Şekil 3A), 4'ünde (%7,40) evre 3c (Şekil 3B) izlendi. Hastalarda evre

4 izlenmedi.



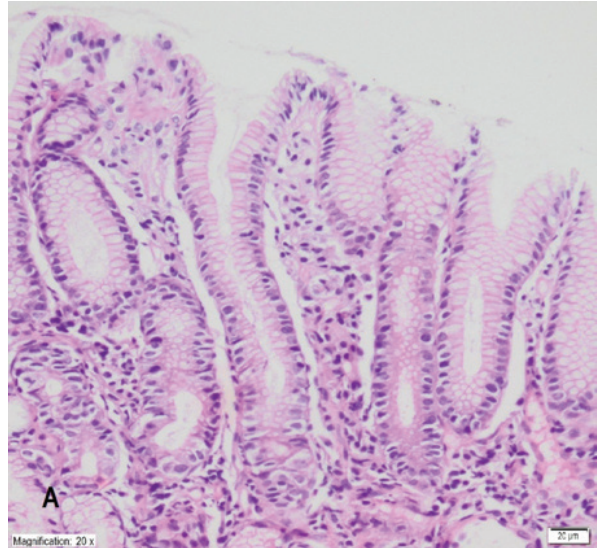
Şekil1A. ModifiyeMarsh-Oberhuber sınıflaması Evre 0. Sağlıklı bir kişinin duodenum mukozasında izlenen normal yapıdaki villus ve kriptler. İntraepitelyal lenfosit sayısı (İEL) $30 > /100$.



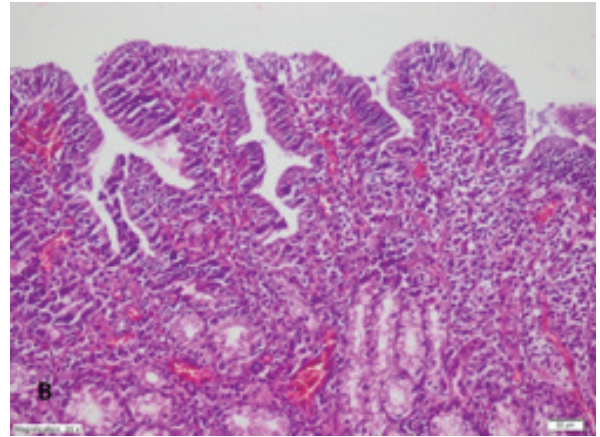
Şekil1B. Evre 1. Normal villus ve kriptler. İEL $30 < /100$. (HEx200)

Evre 1 izlenen hastalardan 2 hastanın 2'si de (%100) kadın olup yaş ortalaması 46 idi. Evre 2 izlenen hastalarda erkek oranı 3/5 (%60) ve kadın oranı 2/5 (%40) olup yaş ortalaması sırasıyla 42,3 ve 26 idi. Evre 3a izlenen hastalarda erkek oranı 5/9 (%55,60) ve kadın oranı 4/9 (%44,40) olup yaş ortalaması sırasıyla 57,2 ve 28,25 idi. Evre 3b izlenen hastalarda erkek oranı 8/34 (%23,50) ve kadın oranı 26/34 (%66) olup yaş ortalaması sırasıyla 26,86 ve 39,42 idi. Evre

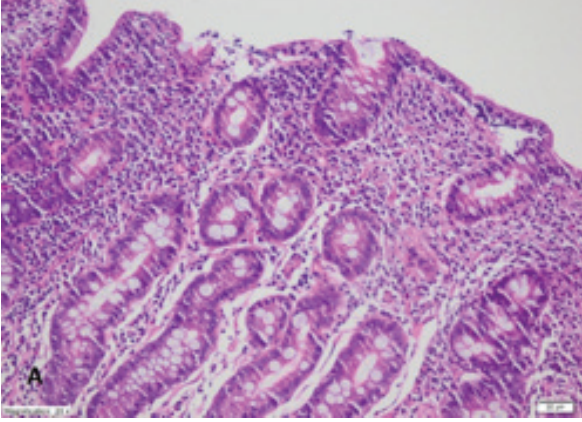
3c izlenen hastalarda erkek oranı 2/4 (%50) ve kadın oranı 2/4 (%50) olup yaş ortalaması sırasıyla 49,5 ve 34,5 idi. (Grafik 1,2)



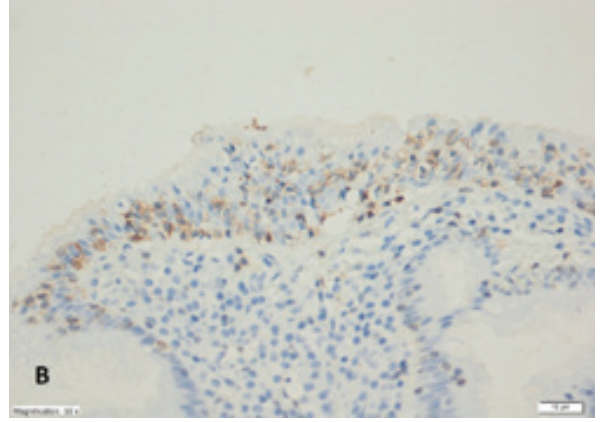
Şekil 2A. Evre 2. Normal villuslar, hiperplazik kriptler. İEL $30 < /100$. (HEx200)



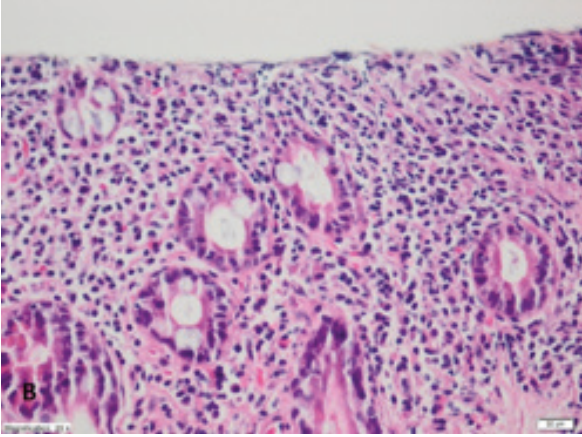
Şekil2B.Evre 3A. Villuslarda hafif düzleşme ve genişleme, hiperplazik kriptler. İEL $30 < /100$. (HEx200)



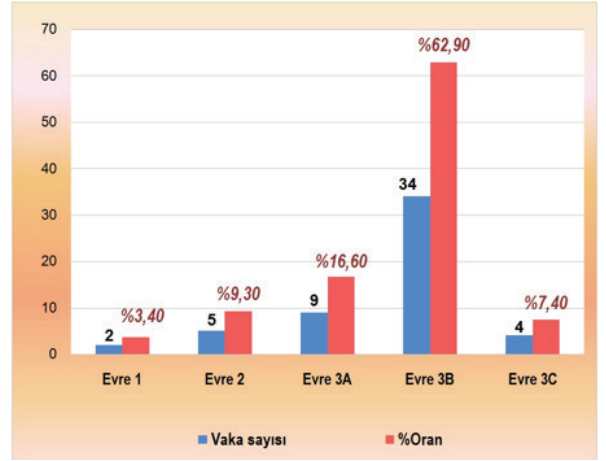
Şekil 3A. Evre 3B. Villuslarda orta düzeyde düzleşme, hiperplazik kriptler. İEL 30</100.(HEx200)



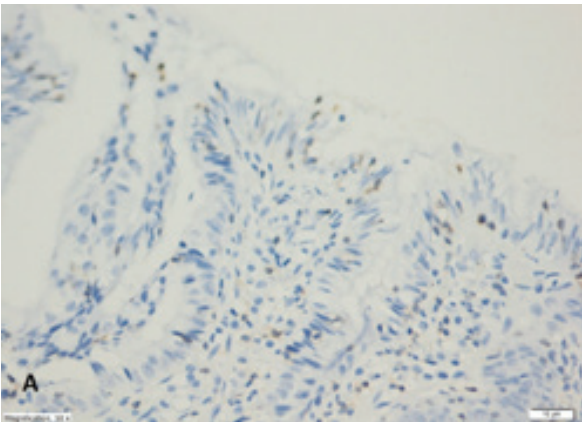
Şekil4B. Çölyak Evre 3B'de %30'un üzerinde intraepitelyal lenfosit. (x400)



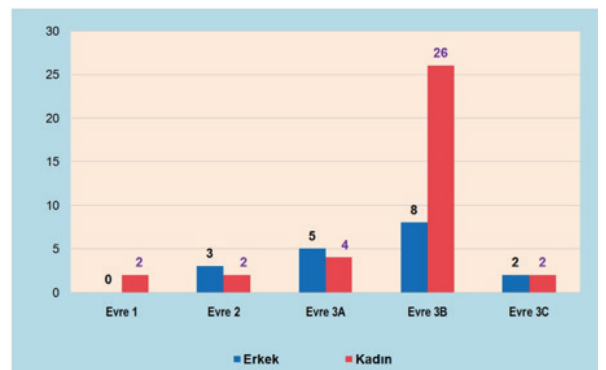
Şekil 3B. Evre 3C. Total villus düzleşmesi, hiperplazik kriptler. İEL 30</100. (HEx200)



Grafik 1. Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre Çölyak hastalarının evrelere göre dağılımı.



Şekil 4A. CD3 uygulamasının karşılaştırılması. Normal duodenum mukozasında seyrek lenfosit (Evre0). (x400)



Grafik 2. Çölyak hastalarında evrelere göre cinsiyet dağılımı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda hastaların 36'sı (%66,66) kadın, 18'i (%33,33) erkekti. Yaş aralığı 18-65 idi. Bu aralık kadınlar- da 18-59, erkeklerde 18-65 idi. Yaş ortalaması 39,48 olup kadınlarda 36,80, erkeklerde 44,83 olarak bulundu. Kara- ahmet'in 113 vakalılık çalışmasında hasta yaş aralığı 16-73 idi. Yaş ortalaması 36,83 olup kadınlarda 34,9, erkeklerde 40,8 idi. Hastaların 77'si (%68,14) kadın, 36'sı (%31,86) er- kek olup yaş ortalaması 36,83 idi.³ Çakmak'ın 159 vakalılık çalışmasında hasta yaş aralığı 19-65 idi. 159 hastanın 116'sı (%73) kadın, 43'ü (%27) erkek idi. Yaş ortalaması 32,74 olup bu oran erkeklerde 32,73, kadınlarda 32,74 idi.³⁰ Pra- sad ve ark.'ın çocuklar üzerinde yaptığı 67 vakalılık çalışma- da hasta-ların 42'si (%62,70) erkek ve 25'i (%37,30) kadın idi.³¹ Çalışmamızda hem hasta yaş aralığı, hem de hasta cinsiyet oranları Karaahmet'in yaptığı çalışmadaki sonuca çok yakındı.

Hasta yaş ortalaması bizim çalışmamızda Karaahmet'in çalışmasındakinden biraz fazla olup Çakmak'ın çalışması- na göre ise yüksekti.³ Çalışmamızda hasta yaş aralığı Çak- mak'ın çalışmasındaki değere çok yakındı.³⁰

Dünyada Çölyak hastalığında kadın/erkek oranı 2,8:1'dir.¹⁰ Çalışmamızda da kadın üstünlüğü görülmekte olup 54 vakalılık çalışmamızda bu oran 2:1 olarak bulundu. Kadınların lehine olmak üzere bu oran Prasad ve ark.'nın 67 vakalılık çalışmasında 1,68:1, Karaahmet'in 113 vakalılık çalışmasında 2,14:1, Çakmak'ın 159 vakalılık çalışmasında 2,7:1 olarak bulunmuş olup daha fazla hasta sayısı olan çalışmalarda dünyadaki orana daha çok yaklaşıldığı görülmüştür.^{3,30,31}

Çalışmamızda hastaların 2'sinde (%3,70) evre 1, 5'inde (%9,25) evre 2,9'unda (%16,66) evre 3a, 34'ünde (%62,90) evre 3b, 4'ünde (%7,40) evre 3c izlendi. Hastalarda evre 0 ve 4 izlenmedi. Karaahmet'in çalışmasında 113 vaka- nın 13'ünde (%11,50) evre 0, 27' sinde (%23,80) evre 1, 5'inde (%4,50) evre 2, 14' ünde (%12,40) evre 3a, 38'inde (%33,60) evre 3b, 16'sında (%14,20) evre 3c izlendi.³ Pra-

sad ve ark.'nın 67 vakalılık bir araştırmasında hastalarda 1., 2. ve 4. evre izlenmeyip hepsinde 3. evre izlendi. Bunlardan 6'sında (%9) evre 3a, 12'sinde (%17,90) evre 3b ve 49'unda (%73.10) evre 3c izlendi.³¹ Gupta ve ark.'nın bir çalışma- sında 87 hastanın 13'ünde (%15) evre 1, 10'unda (%11,50) evre 2, 36'sında (%41,40) evre 3a, 16'sında (%18,40) evre 3b, 10'unda (%11,50) evre 3c, 2'sinde (%0,23) evre 4 izlen- di. Gupta ve ark.'nın çalışmasında en çok evre 3a izlenir- ken, çalışmamızda ve Karaahmet'in çalışmasında benzer şekilde en çok evre 3b, Prasad ve ark.'nın çalışmasında ise en çok evre 3c izlendi.^{3,31,32} Bu sonuçlara göre Çölyak has- talığının en çok 3. evrede teşhis edildiği görülmektedir.

Çölyak hastalığının erken teşhisinin ve uygun tedavisinin hayat kalitesini artıracağından dolayı, özellikle sebebi be- lirlenemeyen malabsorbsiyon bulguları gibi gastrointesti- nal sistem ve ağrı başta olmak üzere gastrointestinal sistem dışı şikayetleri olan hastalarda bu şikayetlerin arkasında Çölyak hastalığının bulunabileceğinin göz ardı edilmeme- si gerekir.

Kaynaklar

1. Theethira TG, Dennis M. Celiac Disease and the Gluten-Free Diet: Consequences and Recommendations for Improvement. *Dig Dis* 2015;33(2):175-182.
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2018;108(5):656-676.
3. Karaahmet F. Çölyak Hastalığında Teşhis Süresi. Length of Diagnosis in Celiac Disease. *Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine* 2018;57(4):228-231.
4. İşleroglu H, Dirim SN, Ertekin FK. Gluten İçermeyen Hububat Esaslı Alternatif Ürün Formülasyonları ve Üretim Teknolojileri. Derleme / Review. *GIDA*2009;34(1):29-36.
5. Serra S, Jani PA. An Approach to Duodenal Biopsies. *J Clin Pathol* 2006;59(11):1133-1150.
6. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Renzo A, Carella AM, Gabrielli A et al. Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in Celiac Disease. *JAMA The Journal of the American Medical Association* 2002;287(11):1413-1419.
7. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac Disease: Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Review. *Gastrointest Endosc* 2012;76(3):625-640.
8. Farell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *New England Journal of Medicine* 2002;346(3):180-188.
9. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G. HLA-DQ and Risk Gradient for Celiac Disease. *Hum Immunol* 2009;70(1):55-59.
10. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac Disease in Primary Care: Case Finding Study. *BMJ* 1999;318(7177):164-167.
11. Holmes GKT, Moor F. To Determine The Age and Gender of Patients With Coeliac Disease 1958–2008 in a Single Centre. *Gut* 2011;60: Issue Suppl 1.<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2011.239301.175>
12. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac Disease: Prevalence, Diagnosis, Pathogenesis and Treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18(42):6036-6059.
13. Daniel A, Leffler, Ciaran P. Kelly. Çölyak Hastalığının Değerlendirilmesi Ve Tamsı İle İlgili Bir Güncelleme. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2006;1(2):69-77.
14. Elsurur R, Tatar G, Şimşek H, Balaban YH, Aydınli M, Sokmensuer C. Celiac Disease in the Turkish Population. *Dig Dis Sci* 2005;50(1):136-142.
15. Cummins AG, Roberts-Thomson, IC. Prevalence of Celiac Disease in the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;24(8):1347-1351.
16. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (eds). *Bockus Gastroenterology*, 5th. ed. Philadelphia: WB Saunders;1995.Chapter 59.p.1027-1046.
17. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and Antiendomysium Antibody Determination for Coeliac Disease. *Arch Dis Child* 1991;66(8):941-947.
18. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue Transglutaminase Autoantibody Enzyme-linked Immunosorbent Assay in Detecting Celiac Disease. *Gastroenterology* 1998;115(6):1322-1328.
19. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease: Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology* 2019;156(4):885-889.
20. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The Pathogenesis of Coeliac Disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(1):17-24.
21. Rodrigo L. Celiac Disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(41):6577-6584.
22. Dogan IS, Yildiz O, Meral R. Optimization of Corn, Rice and Buck wheat Formulations for Gluten-Free Wafer Production. *Food Sci Technol Int* 2016;22(5):410-419.
23. Husby S, Bai JC. Follow-up of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48(1):127-136.
24. Marsh MN. Gluten, Major Histocompatibility Complex, and the Small Intestine. A Molecular and Immunobiologic Approach to the Spectrum of Gluten Sensitivity (Celiac Sprue) *Gastroenterology* 1992;102(1):330-354.
25. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The Histopathology of Coeliac Disease: Time for a Standardized Report Scheme for Pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-1194.
26. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac Disease. *J Clin Pathol* 2005;58(6):573-574.
27. Ensari A. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease): Controversies in Diagnosis and Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6):826-836.
28. Taavela J, Kurppa K, Collin P, Lähdeaho ML, Salmi T, Saavalainen P, et al. Degree of Damage to the Small Bowel and Serum Antibody Titers Correlate with Clinical Presentation of Patients with Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(2):166-171.
29. Marsh MN, Heal CJ. Review Evolutionary Developments in Interpreting the Gluten-Induced Mucosal Celiac Lesion: An Archimedean Heuristic. *Nutrients* 2017;9(3):213.
30. Çakmak A. Ankara'da Yaşayan 19-65 Yaş Arası Çölyak Hastalarının Beslenme Durumlarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyetetik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara,2013.s.46-47.
31. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, Singh K. The Frequency of Histologic Lesion Variability of The Duodenal Mucosa in Children With Celiac Disease. *World J Pediatr* 2010;6(1):60-64.
32. Gupta P, Chhabra S, Singh S, Malhotra P, Sen R. A Study of Clinical, Serological and Histopathological Profile in Celiac Disease. *International Journal of Current Research* 2016;8(9):39403-39408.

Tıp Fakültesi Birinci Sınıf Öğrencilerinde Probleme Dayalı Öğrenme Sürecinin Anksiyete Düzeyi ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of The Effect of Problem Based Learning Process on Anxiety Level in Medicine Faculty Students in First Class

Nazan Bedir¹, Elif Köse², Esra Yazıcı³, Hasan Çetin Ekerbiçer²,
Haldun Şükrü Erkal⁴, Nurettin Cengiz⁵

¹ Yenimahalle İlçe Sağlık Müdürlüğü, Ankara

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

⁵ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Elif Köse

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No:81/1 Korucuk Kampüsü, Adapazarı/Sakarya

T: +90 536 761 24 72 E-mail: : elifyldzkose@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.11.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 03.02.2020

Orcid :

Nazan Bedir <https://orcid.org/0000-0003-2124-7726>

Elif Köse <https://orcid.org/0000-0002-2232-4538>

Esra Yazıcı <https://orcid.org/0000-0002-2575-7398>

Hasan Çetin Ekerbiçer <https://orcid.org/0000-0003-0064-3893>

Haldun Şükrü Erkal <https://orcid.org/0000-0002-0405-7536>

Nurettin Cengiz <https://orcid.org/0000-0002-2486-5901>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med / 2020, 10(1):44-51) Doi: 10.31832/smj.642683

Öz

Amaç	Bu araştırma ile birinci sınıf tıp öğrencilerinde kaygı, depresyon ve sosyal fobi durumlarının tespit edilmesi ve bu durumların Probleme Dayalı Öğrenme (PDÖ) eğitimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler	Kesitsel tanımlayıcı tipteki bu çalışmaya 2016-2017 eğitim-öğretim yılında birinci sınıfta öğrenim gören öğrencilerin tamamı davet edilmiş, çalışmaya katılmayı kabul eden 123 kişi (%89,1) değerlendirilmiştir. Araştırmanın değişkenleri, öğrencilerin sosyodemografik özellikleri, başarı durumları, PDÖ hakkındaki görüşleri ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAE), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği (LSKÖ) ve Spielberger'in Sürekli-Durumluk Kaygı Envanteri (STAI) puanlarıdır. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler, Mann Whitney U, Ki kare ve Student t testi ile Spearman korelasyon katsayıları kullanılmıştır.
Bulgular	Katılımcıların % 56,1'i kız, %43,9'u erkek olup, % 45,5'i 19 yaşın altındaydı. BDÖ, BAE, LSKÖ ve STAI Ölçekleri'nden aldıkları puan ortalamaları sırasıyla 9,57±7,231, 12,28±9,297, 40,67±19,420, 37,27±9,423, 40,43±7,502 SS(Standart Sapma) idi. Kız öğrenciler erkekler öğrencilerden daha yüksek sürekli kaygıya sahipti (p<0,05). PDÖ eğitiminin yararlı olacağı konusunda kararsız olan öğrencilerin durumluk kaygı ölçeğinden aldıkları puanlar yararlı olacağını düşünenlerden daha yüksekti (p<0,05).
Sonuç	Öğrencilerde kaygı, depresyon ve sosyal fobi sık görülmektedir. Eğitim öncesi ön yargılar durumluk kaygı düzeyini etkilemektedir. Yeni eğitim yöntemlerine yönelik beklentilerin faydalama düzeylerini etkileyebileceğinden bu eğitimlerin öğrencilere iyi tanıtılması gerektiği sonucuna varılmıştır.
Anahtar Kelimeler	: Öğrenciler; Kaygı; Probleme Dayalı Öğrenme

Abstract

Objective	The aim of this study was to determine anxiety, depression and social phobia in first-year medical students and to evaluate the relationship between these conditions and Problem Based Learning(PBL) education.
Materials and Methods	In this cross-sectional descriptive study, all students in the first year of the 2016-2017 academic year were invited; 123 students (89.1%) who accepted to participate in the study were evaluated. The variables of the study were the sociodemographic characteristics of the students, their success levels, their opinions about PBL and Beck Anxiety Inventory(BAI), Beck Depression Inventory(BDI), Liebowitz Social Anxiety Scale(LSAS) and Spielberger's Trait-State Anxiety Inventory(STAI). Descriptive statistics, Mann Whitney U, Chi square and Student t test and Spearman correlation coefficients were used in the analyzes.
Results	56.1% of the participants were female, 43.9% were male and 45.5% were under 19 years of age. The mean scores of BDI, UAE, LSAS and STAI scales were 9.57±7.231, 12.28 ± 9.297, 40.67±19.420, 37.27±9.423, 40.43±7.502 SD(Standard Deviation, respectively). Female students had higher trait anxiety than male students(p<0.05). The State Anxiety Inventory scores of the students who were indecisive about PBL education thought that would be useful were higher than those who thought it would be useful(p<0.05).
Conclusion	Anxiety, depression and social phobia are common among students. Pre-education prejudices affect the state anxiety level. It was concluded that these trainings should be introduced to the students well, since the expectations of the new education methods may affect the level of benefiting from these trainings.
Keywords	Students; Anxiety; Problem Based Learning

Giriş

Tüm bilim dallarında olduğu gibi tıpta da teknoloji ilerlemekte, yeni teknikler gelişmekte, bilgiler sürekli olarak güncellenmektedir. Gelişen dünya ve değişen gereksinimler, tıp biliminin yenilenen bir bilim dalı olmasını gerekli kılmaktadır. Bununla birlikte tıp eğitimindeki gelişmeler de aynı ölçüde çağa uygun olmalıdır. Son yıllarda tıp eğitiminde kapsamlı değişiklikler yapılmakta, değişik eğitim teknikleri, yöntemleri kullanılmaktadır. Probleme Dayalı Öğrenme (PDÖ) eğitimi de bunlardan biridir.

PDÖ, sağlık eğitiminde önemli gelişmelerden biridir. Klinik ya da bilimsel bir problemle uyarılmış aktif bir öğrenme olarak düşünülebilir.¹ PDÖ en temel seviyede, öğrencilerin problem çözme becerilerini öğrenmesi ve temel, klinik bilimler hakkında bilgi sahibi olmaları için hasta problemlerinin kullanılması ile karakterize bir öğretim yöntemidir.² Klasik eğitimden farklı olarak, bilgi, öğrencilerden oluşan küçük gruplar içinde soru sorularak, araştırılarak, tartışılarak, karşılıklı bilgi alışverişi yapılarak elde edilir.³

Dünya Tıp Eğitimi Birliği'nin Ağustos 1988'de yayınladığı Edinburg Bildirgesi ile tıp eğitiminin hedefleri belirlenmiş ve tıp eğitimi için dönüm noktası olarak kabul edilmiştir.⁴ Edinburg Bildirgesi'nde tıp eğitiminin temel amacı; tüm bireyler için sağlığın gelişimini sağlayacak hekimler yetiştirmek olarak tanımlanmıştır.⁴ Bu hedefe ulaşmaya çalışılırken tıp eğitimi süresince öğrencileri etkileyen sosyal, kültürel, psikolojik etmenler göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü üniversite yaşamı ve üniversitede öğrenci olmak, genelde kaygı ve stres üretecek bir ortamın temelini oluşturmaktadır.^{5,6} Bununla birlikte tıp eğitimi zorlu ve uzun bir eğitimidir, bu eğitim sürecinde öğrenciler yoğun olarak kaygı yaşamaktadır.

Kaygı, insan yapısında mevcut çevresel ve psikolojik olaylara gösterilen duygusal bir tepki olarak tanımlanmaktadır.⁷ Anksiyete, sorun olduğu dönemde artma eğiliminde olduğundan, öğrenciler için sınav öncesi dönemler, sorun

ile karşılaşabilme olasılığından dolayı anksiyetede artışın beklediği dönemlerdir. Sınav dönemlerinde de anksiyetenin artışı, sınavın kötü geçmesine ve başarısızlığa neden olmaktadır. Başarısızlık ise anksiyetenin daha da ağırlaşmasına neden olmakta ve böylece bir kısır döngü ortaya çıkabilmektedir.⁸

Pek çok araştırma kaygı, depresyon ve sosyal fobinin birbiriyle ilişkili olduğunu savunmaktadır.⁹ PDÖ'de topluluk önünde konuşmayı, tartışmayı, iletişim kurmayı yani aktif katılımı gerektiren bir eğitim olduğu için bu tip eğitim uygulanan öğrencilerde kaygı ve sosyal fobinin yaşanması beklenen bir durumdur.

Bu çalışma, geleceğin hekimleri yetiştirilirken öğrencilerin yaşadıkları kaygı, depresyon ve sosyal fobi düzeylerinin, bunların demografik özellikler ve eğitimlerinin bir parçası olan PDÖ'yle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel tanımlayıcı tipte planlanan bu çalışmaya 2016-2017 eğitim yılında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi birinci sınıf öğrencileri dahil edilmiştir. Araştırmamızda örneklem seçilmemiş olup evrenin tümüne ulaşmaya çalışılmıştır. PDÖ oturumuna katılmayan ve çalışmaya katılmak istemeyen 15 kişi çalışma dışı bırakılarak 123 kişi (%89,1) çalışmaya alınmıştır. Gerekli izinler Sakarya Üniversitesi bünyesinde yer alan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'dan (28.02.2017 tarih ve 71522473/ 050.01.04/ 56 sayılı) ve fakülte dekanlığından alınmıştır. Öğrencilerin çalışmaya katılması gönüllülük esasına dayalı olup, katılımcıların çalışma konusunda bilgilendirilmeleri sonrasında sözlü onamları alınmıştır. Anket formu, araştırmacı tarafından literatürden faydalanarak hazırlanmıştır. Anket formunda sırasıyla öğrencilerin sosyodemografik özellikleri, başarı durumları, PDÖ hakkındaki görüşlerinin sorulduğu sorular, devamında Beck Anksiyete Envanteri (BAE), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği (LSKÖ) ve Spielberger'in Sürekli-Durumluk Kaygı Envanteri (STAI) yer

almıştır.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Beck ve ark. (1961) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenirliği Hisli (1989) tarafından yapılmıştır. Toplam 21 sorudan oluşan, her yanıttan elde edilen 0-3 arasındaki puanların toplanması ile değerlendirilen bir ölçekdir. Alınacak en yüksek puan 63 olup puan yüksekliği depresyonun şiddetini göstermektedir. Ölçeğin kesme noktası olarak 17 puan ve üstü olarak alınmıştır.

Beck Anksiyete Envanteri (BAE)

Beck ve ark. (1988) tarafından geliştirilmiş ve Türkçe'ye uyarlaması Ulusoy ve ark. (1993) tarafından yapılmıştır. 21 sorudan oluşan ölçekte sorular 0-3 arasında puanlanarak toplam puan üzerinden anksiyete belirtilerinin şiddeti belirlenir. Toplam puan 0-63 arasında değişmektedir.

Durumluk- Sürekli Anksiyete Envanteri (State Trait Anxiety Inventory STAI)

Spielberger ve arkadaşlarının (1970) geliştirdiği ölçek toplam yirmişer maddeden oluşan Durumluk Kaygı Ölçeği ve Sürekli Kaygı Ölçeği olmak üzere iki ayrı ölçekten meydana gelmektedir. Durumluk kaygı ölçeğinde dört sınıfta toplanan cevap seçenekleri, (1) "Hiç", (2) "Biraz", (3) "Çok" ve (4) "Tamamıyla" şeklinde; Sürekli Kaygı Ölçeğindeki seçenekler ise (1) "Hemen hiçbir zaman", (2) "Bazen", (3) "Çok zaman" ve (4) "Hemen her zaman" şeklindedir. Ölçekte doğrudan ya da düz (direkt) ve tersine dönmüş (reverse) ifadeler yer almaktadır. Doğrudan ifadeler, olumsuz duyguları; tersine dönmüş ifadeler ise olumlu duyguları dile getirir. Her iki ölçekten elde edilen puanlar 20 ile 80 arasında değişir büyük puan yüksek kaygı seviyesini, küçük puan düşük kaygı seviyesini ifade eder.

Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği (LSKÖ)

Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği (1987) hastanın korku ve kaçınmasının şiddeti göz önüne alınarak son bir hafta içinde yaşadığı korku ve kaçınmanın şiddetini, likert tipi sorgulayan bir ölçektir. Toplam puan, korku ve kaçınma

puanlarının toplanması ile elde edilir. Her bir alt-ölçekten alınabilecek puanlar 0-72 arasında değişmekte ve toplam ölçek puanı 0-144 arasında olmaktadır. Alınan puanın yükselmesi sosyal kaygının ve kaçınmanın şiddetlendiğini göstermektedir.

Anket formu PDÖ oturumu öncesi öğrencilere dağıtılıp oturum başlamadan önce toplanmıştır. Toplanan veriler SPSS 21.0 bilgisayar programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler, Mann Whitney U, Ki kare ve Student t testi ile Spearman korelasyon katsayıları kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolomogrov-smirnov testi kullanılarak denetlenmiştir. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p \leq 0.05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu belirtilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan öğrencilerin % 56,1'i kız, %54,5'i 19 yaşın üstünde olup öğrencilerin sosyodemografik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Araştırma grubunun BDÖ, BAE, LSKÖ ve STAI'den aldıkları puan ortalamaları da Tablo 2'de sunulmuştur.

BDÖ'de kesme değeri olan 17'nin üstü olanların oranı %12,0, BAE'de ortalamanın üstünde olanlar %43,8'di. LSKÖ kesme değeri olan 50 üstü puan alanların oranı %32,2; Durumluk kaygı ölçeğinde ortalamanın üstünde olanlar %45,8; Sürekli kaygı ölçeğinde ise ortalamanın üstü ve altında kalan öğrenci sayısı eşitti (Tablo 3).

PDÖ eğitiminin yararı konusunda kararsız olanların Spielberger'in Durumluk kaygı ölçeğinden aldıkları puanlar, PDÖ eğitiminin yararlı olacağını düşünenlerden istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti ($t: -3,11, p < 0,05$). PDÖ eğitiminin yararlı olacağı konusunda kararsız olanların Sürekli Kaygı Ölçeği, BDÖ, BAE, LSKÖ ve bunun kaygı ve kaçınma alt ölçeklerinden aldıkları puanlar da PDÖ eği-

timini yararlı bulanlardan istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber daha yüksekti ($p>0,05$).

Ölçekler ve demografik veriler incelendiğinde; Mann Whitney U ile yapılan analizde sürekli kaygı puanında kız ve erkek öğrenciler arasında anlamlı fark olduğu ve kadınların daha yüksek sürekli kaygıya sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Sigara içmeyen öğrenciler, içenlere göre; 70 ve üzeri not ortalaması olanlar, daha düşük not ortalaması olanlara göre LSKÖ'den daha yüksek puan almıştır. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı çıkmıştır ($p<0,05$). Ölçekler arası korelasyon analizi yapılmış olup ölçekler arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Ölçekler arasındaki korelasyon ilişkisi Tablo-4'te verilmiştir.

Tablo 1: Öğrencilerin Sosyodemografik Özellikleri

Özellikler		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kız	69	56,1
	Erkek	54	43,9
Yaş	19 yaş altı	56	45,5
	19 yaş ve üstü	67	54,5
Doğum yeri	Sakarya ve çevresi	73	59,3
	diğer	50	40,7
Anne eğitimi	Lise ve altı	88	71,5
	Üniversite ve üstü	35	28,5
Annenin çalışma durumu	Çalışıyor-emekli	41	33,6
	Çalışmıyor	81	66,4
Baba eğitimi	Lise ve altı	71	58,2
	Üniversite ve üstü	51	41,8
Kardeş sayısı	Üç kardeşten az	52	42,3
	Üç kardeş ve üstü	71	57,7
Gelir	Asgari ücret ve altı	12	9,9
	Asgari ücret üstü	109	90,1
Sigara	Hiç içmedi	99	80,5
	İçiyor veya önceden içiyordu	24	19,5
Son komite notu	70'in altı	57	48,3
	70 ve üstü	61	51,7
Nerde kalıyor	Ev	37	30,1
	Yurt	86	69,9
PDÖ grubunda arkadaş	Var	58	47,2
	Yok	65	52,8
PDÖ ile ilgili duyum	Var	78	63,4
	Yok	45	36,6
PDÖ ile ilgili düşünce	Yararlı	85	70,8
	Kararsız	35	29,2
PDÖ= Probleme Dayalı Öğrenme			

Tablo 2: Öğrencilerin BAE, BDÖ, LSKÖ ve STAI Puan Ortalamaları

	EKD.	EBD.	Ortalama	Std. deviasyon
Beck Depresyon Ölçeği	0	46,0	9,57	7,231
Beck Anksiyete Ölçeği	0	46,0	12,28	9,297
Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği	0	103,0	40,67	19,420
Durumluk Kaygı Ölçeği	20,0	72,0	37,27	9,423
Sürekli Kaygı Ölçeği	22,0	67,0	40,43	7,502

EKD: En Küçük Değer, EBD: En Büyük Değer, BAE: Beck Anksiyete Envanteri, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, LSKÖ: Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği, STAI: Spielberger'in Sürekli-Durumluk Kaygı Envanteri

Tablo 3: Öğrencilerin BAE, BDÖ, LSKÖ ve STAI Puan Ortalamaları

	Kesme değer	Sayı	Yüzde
Beck Depresyon Ölçeği	17 altı	103	88,0
	17 ve üstü	14	12,0
Beck Anksiyete Envanteri	12 altı	68	56,2
	12 ve üstü	53	43,8
Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği	Normal	80	67,8
	50 ve üstü	38	32,2
Spielberger'in Durumluk Kaygı Ölçeği	38 altı	65	54,2
	38 ve üstü	55	45,8
Sürekli Kaygı Ölçeği	41 altı	60	50,0
		60	50,0

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAE: Beck Anksiyete Envanteri, LSKÖ: Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği, STAI: Spielberger'in Sürekli-Durumluk Kaygı Ölçeği

Tablo 4: Ölçekler Arası Korelasyon Katsayıları

	Sürekli Kaygı Ölçeği	Beck Depresyon Ölçeği	Beck Anksiyete Ölçeği	Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği
Durumluk Kaygı Ölçeği	0,519**	0,547**	0,438**	0,368**
Sürekli Kaygı Ölçeği		0,468**	0,412**	0,373**
Beck Depresyon Ölçeği			0,517**	0,285**
Beck Anksiyete Ölçeği				0,329**

** : p<0,01

Tartışma

Çalışmaya katılanların % 56,1'i kız öğrencidir. Türkiye İstatistik Kurumu verileri ile uyumlu olarak yükseköğretimdeki okullaşma sıklığı kızlarda daha yüksektir. Ayrıca beklendiği gibi Sakarya ve çevre illerde doğan öğrenci sayısı daha fazlaydı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanan öğrencilerde yapılan çalışmada da öğrencilerin % 41,7'nin Marmara ve Ege bölgesinde ikamet ettiği görülmektedir.¹⁰ Genel olarak öğrenciler ikamet ettikleri veya yakın illerdeki üniversiteyi tercih etme eğilimi ihtiyaç hissedecekleri

sosyal desteğe kolay ulaşabilme isteğiyle açıklanabilir.

Öğrencilerin %71,5'inin anne eğitimi lise ve altı, %58,2'sinin de babası lise ve altı eğitim almıştı. Tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan başka bir çalışmada da anne ve baba eğitiminin çok yüksek olmadığı gözlenmişti.¹¹ Daha az eğitim almış anne babaların ülkemizde iş garantisi olan tıp fakültesine çocuklarını teşvik ettiğini düşündürmektedir. Bu çalışmada öğrencilerin kaygı, depresyon ve sosyal fobi düzeylerini, bunların demografik özellikler ve PDÖ'yle

ilişkinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Çalışmanın önemli bulgularından biri de Durumluk kaygı puanlarının PDÖ eğitiminin yararı konusunda kararsız olanların bu eğitimin yararlı olacağını düşünenlerden yüksek olmasıdır. Literatürde bulunduğu durumdan memnun olmama ile anksiyete, depresyon ve kaygının ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.^{12,13,14} PDÖ eğitiminin yararı konusunda kararsız olanların Sürekli Kaygı Ölçeği, BDÖ, BAE, LSKÖ ve bunun kaygı ve kaçınma alt ölçeklerinden aldıkları puanlar da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PDÖ eğitiminin yararlı olacağını düşünenlerden daha yüksekti. Öğrencilerin PDÖ konusunda eğitim öncesi bilgilendirilmesi, ortam hakkında bilgi verilmesi, hazırlık için kaynak sağlanması, öğrencilerin kaygı durumlarını ve ortama uyumunu arttırabilir, dolayısıyla öğrenme düzeyi arttırılabilir. Hacettepe üniversitesi öğrencileriyle yapılan çalışmada öğrenciler hazırlanan senaryo ve materyallerle birlikte, PDÖ'nün yürütülmesine ilişkin sorunların PDÖ'de öğrenme sürecini etkilediğine ilişkin görüş bildirmiştir.¹⁵ Kasap ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Beceri Laboratuvarları, Halk Sağlığı ve Aile Hekimliği Uygulamaları, İletişim Becerileri ve İlk Yardım kursları gibi farklı eğitim programlarından öğrencilerin genel olarak yararlandığı bulunmuştur.¹⁶

Bu çalışmada öğrencilerin durumluk ve sürekli kaygı ölçeğinden ortalamanın üstünde puan alan öğrenci sayısı dikkat çekicidir. Yapılmış çalışmalarda da tıp öğrencilerinin STAI puanlarının yüksek olduğu bulunmuştur.^{17,18,19} Antalya'da tıp fakültesi, ekonomi ve beden eğitimi öğrencileriyle yapılan bir çalışmada durumluk ve sürekli kaygı puanlarına birinci ve ikinci sınıfta bakılmış ve tıp fakültesi öğrencilerinin kaygı puanlarının daha fazla arttığı bulunmuştur.¹⁶ Tıp eğitiminin uzun ve stresli bir süreç olması tıp öğrencilerinin kaygı durumlarının artmasına neden olmaktadır.

Çalışmamızda, sürekli kaygı puanları kız öğrencilerde anlamlı olarak yüksekken durumluk ve Beck anksiyetede

puanlar erkek ve kızlarda benzerdi. Hacettepe tıp öğrencilerinde yapılan çalışmada cinsiyetin durumluk kaygının önemli etkeni olduğu ve kadınlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.²⁰ Sağlık çalışanlarında yapılan çalışmada da cinsiyete göre, durumluk ve sürekli kaygı puanı ortalamalarına bakıldığında, her ne kadar sürekli kaygı puanı ortalaması kadınlarda biraz daha yüksek olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.²¹ Araştırmamızda Beck anksiyete puan ortalaması $12,28 \pm 9,297$ 'di ve demografik değişkenlerle arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İntravenöz enjeksiyon uygulaması yapan hemşirelik öğrencilerinin anksiyete durumlarını inceleyen çalışmada anksiyete puan ortalamaları işlem öncesi 12,92 olarak bulunmuş olup, anne eğitimi, baba eğitimi ve ailesiyle birlikte kalma durumlarına göre anksiyete puanlarında anlamlı fark bulunmamıştı.²² Literatürde anksiyetenin kadınlarda daha sık olduğunu bulan araştırmalar mevcuttur.^{23,12} Kız öğrencilerle yapılan bir diğer çalışmada Beck Anksiyete puan ortalaması 15,45 olarak bulunmuş olup, anksiyete düzeyleri ile demografik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.²⁴

Çalışmamızda Beck depresyon ölçeğinden kesme puanına göre öğrencilerin %12,0'ı depresif bölümde yer almaktaydı. Depresyon işlev kaybına neden olan hastalıklardan birisi olup bu belirtilerin depresyon tanısı ile uyumlu olup olmadığı yönünde değerlendirilmesi ve olası işlev kaybının önlenmesi gereklidir. Tıp Fakültesi gibi yüksek işlevsellik gerektiren bir fakültede bu tür taramalar daha büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda depresyon ve demografik veriler arasında ilişki saptanmamakla beraber depresyon puanları yüksek öğrencilerin de dikkate alınması gerekmektedir. İlerleyen yıllarda tıp eğitimi gibi zorlu ve sık olarak strese karşılaşılan bu süreçte depresif belirtilerin artabileceği unutulmamalıdır. Literatürde erkek ve kadınlar arasında fark saptanmamış çalışmalar mevcut olmakla birlikte depresyonun kadın cinsiyette iki kata kadar daha fazla görüldüğü bilinmektedir.^{23,25,26,27,28} Bizim çalışmamızda kızlarda depresyon skorlarının yüksek olmaması yalnızca eğitim konusunda fırsat eşitliğine sahip olmanın

bile kadınlarda görülen depresyon oranını dengelemeye katkısı olabileceği lehine bir yoruma neden olabilir. Tabi kadınlarda depresyon görülme nedenleri çok farklı farklıdır ve bizim örneklemimizdeki bu eşitliğin nedeni ayrı bir araştırma konusu olabilir.

Sosyal fobi ise üniversite öğrencilerinde sık görülen ve öğrencilerin hayatlarını sınırlandırmalarına neden olabileceği için önem kazanan bir konudur. Çalışmamızda komite puanı yüksek öğrencilerde sosyal fobinin daha fazla olduğu saptanmış olsa da sosyal fobinin akademik başarıyı olumsuz etkilediğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur.²⁹ Sosyal fobinin zarardan kaçınan biraz daha mükemmeliyetçi kişilik özellikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁰ Bu da bu öğrencilerin aynı zamanda daha yoğun bir ders çalışma temposuna geçmesine neden içsel süreçle benzer şekilde yönetiliyor olabilir. Diğer yandan sosyal fobi nedeni ile de olsa sosyal ortamdan kaçınan öğrenciler ders çalışmaya daha fazla vakit ayırmaktadırlar, dolayısıyla ders başarıları yükselmektedir. Fakültemizde ilk yıllarda yapılan sınavların büyük ölçüde sosyal etkileşim gerektirmeyen yazılı sınav olması sosyal fobik öğrencilerin mülakat sınavlarında yaşadığı dezavantajlı durumdan kurtulmasına yardımcı oluyor olabilir. Sosyal fobi ve yaşam tarzı ile akademik başarı arasındaki ilişkileri bir araştırma konusu olabilir. Nitekim sağlıklılık göstergesi olarak kabul edilen başarı bizim çalışmamızda sosyal fobi ile ilişkili etmenlerden biridir.

Sigara içen ve içmeyen öğrencilerin skorları karşılaştırıldığında sigara içmeyenlerin LKSÖ puanları daha yüksektir. Literatürde sigara içen ve içmeyenlerde sosyal fobinin benzer düzeyde olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, sigara içenlerde sosyal fobinin daha fazla olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur.^{31,32} Sigara içmenin anksiyeteden kaçınmak için başvurulan maladaptif yöntemlerden biri olduğu söylenmekle birlikte daha eğitilmiş ve yüksek standartlara sahip kişilerin sigaradan kaçınacağı ancak bu özelliklerin mükemmeliyetçilik şeklinde de tezahür edip sosyal fobiyi artıracığı düşünülebilir.

Sonuç ve Öneriler

Üniversite öğrencilerinde kaygı, depresyon ve sosyal fobinin sık görüldüğü; yaş, cinsiyet, çevresel koşullar, aile, barınma vb sosyodemografik faktörlerin öğrencilerin kaygı, depresyon ve sosyal fobi düzeyleri ile anlamlı ilişkisi tespit edilmemiş ancak öğrencilerin durumluk kaygı düzeyini etkileyen en önemli faktörün eğitim öncesi beklentiler olduğu görülmüştür. PDÖ gibi yeni eğitim yöntemlerine ön yargının, memnun kalma ve faydalanma düzeylerini etkileyebileceği düşünülmüş olup yeni eğitim modellerine uyumun artırılması için bu eğitim modellerinin öncelikle öğrencilere iyi tanıtılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca uzun ve yıpratıcı olan tıp eğitiminde öğrencilere yönelik ruh sağlığı muayenelerinin önemsenmesi öğrenciler açısından faydalı olacaktır. Özellikle kız öğrencilerde daha özenli olunması gerektiği dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Davis MH, Harden R. Problem-based learning: a practical guide. Medical teacher AMEE Medical Education 1999;15,21(2):130-140.
2. Albanese MA, Mitchell S. Problem-based learning: a review of literature on its outcomes and implementation issues. Academic medicine 1993;68(1):52-81.
3. Musal B, Akalın E, Kılınç O, Esen A, Alıcı E, Probleme Dayalı Öğrenim Oturumlarında İzlenen Süreçler Ve Eğitim Yönlendiricisinin Rolü. Tıp Eğitimi Dünyası 2002;9:39-49.
4. Şaçağlıoğlu F. ve ark. Tıp Eğitiminde Müfredatın Geliştirilmesi İçin Toplumumuzun Öncelikli Sağlık Sorunlarının Belirlenmesi Projesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, İzmir, Ekim 2005; s.1
5. Bayram N, Bilgel N. The prevalence and socio-demographic correlations of depression, anxiety and stress among a group of university students. Social psychiatry and psychiatric epidemiology 2008;43(8):667-672.
6. Villatte A, Marcotte D, Potvin A. Correlates of Depression in First-Year College Students. Canadian Journal of Higher Education 2017;47(1):114-136.
7. Kaya M, Varol K. İlahiyat Fakültesi Öğrencilerinin Durumluk-Süreklilik Kaygı Düzeyleri ve Kaygı Nedenleri (Samsun Örneği). On dokuz Mayıs Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi 2004;17(17):31-63.
8. Günay O, Öncel ÜN, Erdoğan Ü, Güneri E, Tendoğan M, Uğur A, Başaran O. Lise Son Sınıf Öğrencilerinde Durumluk Ve Sürekli Anksiyete Düzeyini Etkileyen Etkiler. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2008;17(2):77-85.
9. Di Legge S, Piattella MC, Pozzilli C, Pantano P, Caramia F, Pestalozza IF. Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2003;9(3):302-306.
10. Alper Z, Özdemir H. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini tercih eden öğrencilerin kimi sosyo-demografik özellikleri ve mesleğe bakış açıları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Arşiv 2004;30(2):93-96.
11. Ergin A, Uzun SU, Topaloğlu S. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi 5. ve 6. Sınıf Öğrencilerinin Sürekli Kaygı ve Mesleki Kaygı Düzeyleri ve Bunları Etkileyen Etkenler. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2016;3(3):16-21.
12. Alvi T, Assad F, Ramzan M, Khan FA. Depression, anxiety and their associated factors among medical students. J Coll Physicians Surg Pak 2010;20(2):122-6.
13. Yaşan A, Eşsizoglu A, Yalçın M, Özkan M. Bir üniversite hastanesinde çalışan araştırma görevlilerinde iş memnuniyeti, anksiyete düzeyi ve ilişkili etmenler. Dicle Univ Tıp Fakül Derg 2008;35:228-33.
14. Temel E, Bahar A, Çuhadar D. Öğrenci hemşirelerin stresle baş etme tarzları ve depresyon düzeylerinin belirlenmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2007;2(5):107-118.
15. Turan S, Demirel Ö. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin probleme dayalı öğrenmeye yönelik tutumları ve görüşleri. Eğitim ve Bilim 2011;36(162):16-30.
16. Kasap M, Alptekin D, Doran F, Altıntaş DU, Özgünen FT, Saltoğlu N, Keskin E. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem I Eğitiminde Yeni Düzenlemeler. Tıp Eğitimi Dünyası 2005;19(19).
17. Aktekin M, Karaman T, Senol YY, Erdem S, Erengin H, Akaydin M. Anxiety, depression and stressful life events among medical students: a prospective study in Antalya, Turkey. Medical education 2001;35(1):12-17.
18. Yeniçeri N, Mevsim V, Özçakar N, Özcan S, Güldal D, & Başak O. Tıp eğitimi son sınıf öğrencilerinin gelecek meslek yaşamları ile ilgili yaşadıkları anksiyete ile sürekli anksiyetelerinin karşılaştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007;21(1):19-24.
19. Wild K, Scholz M, Ropohl A, Bräuer L, Paulsen F, Burger PH. Strategies against burnout and anxiety in medical education—implementation and evaluation of a new course on relaxation techniques (Relacs) for medical students. PloS one 2014;9(12):149-67.
20. Odabaşı O, Elçin M. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin İyi Hekimlik Uygulamaları YOKS Öncesi Durumluk Kaygılarının Değerlendirilmesi. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 2011;20(3),114-123.
21. Ocaktan ME, Keklik A, Meltem ÇÖ. Abidinpaşa Sağlık Grup Başkanlığı'na Bağlı Sağlık Ocaklarında Çalışan Sağlık Personelinde Spielberger Durumluluk ve Sürekli Kaygı Düzeyi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002;55(01).
22. Batmaz M, Özhan F, Soydan M, Özdielli K, Sabuncu N. İntravenöz Enjeksiyon Uygulaması Yapan Öğrencilerin Anksiyete Düzeylerinin Belirlenmesi. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi 2005;13(54):117-132.
23. Ediz B, Özçakır A, Bilgel N. Depression and anxiety among medical students: Examining scores of the beck depression and anxiety inventory and the depression anxiety and stress scale with student characteristics. Cogent Psychology 2017;4(1):1-12, DOI:1283829.
24. Yılmaz M, Ocakçı AF. Bir kız öğrenci yurdunda kalan üniversite öğrencilerinin anksiyete düzeylerinin belirlenmesi. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi 2010;3(1):15-23.
25. Ulas B, Tatlibadem B, Nazik F, Sonmez M, & Uncu F. Üniversite Öğrencilerinde Depresyon Sıklığı Ve İlişkili Etmenler. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2015;2(3):71-75.
26. Aluoja A, Leinsalu M, Shlik J, Vasar V, & Luuk K. Symptoms of depression in the Estonian population: prevalence, sociodemographic correlates and social adjustment. Journal of affective disorders 2004;78(1):27-35.
27. Alvi T, Assad F, Ramzan M, Khan FA. Depression, anxiety and their associated factors among medical students. J Coll Physicians Surg Pak 2010;20(2):122-6.
28. Mayda AS, Gerçek ÇG, Güneş C, Hüseyinoğlu A, Güler MB, & Yıldırım A. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Depresif Belirti Sıklığının Demografik Özellikler, Sigara, Alkol, Madde Kullanımı, Baskın El Ve Şiddetle Maruz Kalma İle İlişkisi. TÜBAV Bilim Dergisi 2009;2(4):476-483.
29. Subaşı G. Üniversite Öğrencilerinde Sosyal Kaygıyı Yordayıcı Bazı Değişkenler. Eğitim ve Bilim 2007;32(144):3-15.
30. Mert A. Üniversite öğrencilerinin sosyal kaygı, mükemmeliyetçilik ve değerler arasındaki ilişkinin açıklanmasına yönelik bir model çalışması. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi 2019;49:276-301.
31. Zehe JM, Colder CR, Read J P, Wiczorek WF, & Lengua LJ. Social and generalized anxiety symptoms and alcohol and cigarette use in early adolescence: the moderating role of perceived peer norms. Addictive behaviors 2013;38(4):1931-9.
32. Goodwin RD, Zvolensky MJ, Keyes KM, & Hasin DS. Mental disorders and cigarette use among adults in the United States. The American journal on addictions 2012;21(5):416-423.

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı ve Obstetrik Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Evaluation of Obstetric Outcomes

Hilal Uslu Yuvacı, Mehmet Musa Aslan, Merve Keskin Paker, Selçuk Özden

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hilal Uslu Yuvacı

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Kampüs, Adnan Menderes Caddesi Sağlık Sokak No: 195, 54100, Sakarya

T: +90 505 623 69 37

E-mail: : hilaly@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 21.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 05.02.2020

Orcid :

Hilal Uslu Yuvacı <https://orcid.org/0000-0001-8067-3165>

Mehmet Musa Aslan <https://orcid.org/0000-0002-7830-5002>

Merve Keskin Paker <https://orcid.org/0000-0003-4796-0909>

Selçuk Özden <https://orcid.org/0000-0002-3346-7227>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):52-56) Doi: Doi: 10.31832/smj.632559

Öz

Amaç	Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GIK) spontan preterm doğum, fetal distres, mekonyum boyalı amniyon sıvısı ve ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonlara yol açabilen, gebeliğe spesifik en sık görülen hepatik hastalıktır. Bu çalışmada GIK tanısı konulan hastaların gebelik ve fetal sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışma Kasım 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında GIK tanısı alan hastaların çalışmaya dahil edildiği retrospektif, tanımlayıcı bir araştırmadır. Kaşıntı şikayeti ile başvuran, herhangi bir karaciğer ve cilt patolojisi yokken devamlı kaşıntı ve maternal kanda artmış safra asitleri ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) bulunan gebeler GIK olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların (n=44) demografik özellikleri, karaciğer enzimleri, tanı aldığı gebelik haftası, hastalığa maruz kalan süre, doğum şekli, doğum zamanı, doğumda APGAR skorları ve yenidoğanın kilosu ile bilgiler hastane kayıtlarından alındı.
Bulgular	Olguların yaş ortalaması $26,77 \pm 6,23$, %61,40' ı nullipar gebe idi. Ortalama tanı alma zamanı $35,52 \pm 1,72$ hafta, doğum haftası $36,64 \pm 1,78$ hafta bulundu. Hastalığa maruz kalan süre $7,54 \pm 8,14$ gün olarak bulundu. Gebelerin 17' si (%38,60) normal vajinal doğum yaparken, 27' si (%61,40) sezaryen ile doğurdu. Gebelik komplikasyonları, preterm doğum (n=16), gestasyonel diyabet (n=1) ve preklampsi (n=1) olarak bulundu. İn utero fetal ölüm gerçekleşmedi.
Sonuç	Gebeliğin intrahepatik kolestazı önemli maternal ve fetal komplikasyonlara neden olur. Bu komplikasyonların önlenmesinde yakın takip ve aktif yönetim gereklidir.
Anahtar Kelimeler	gebelik; intrahepatik kolestaz; komplikasyon; neonatal sonuç

Abstract

Objective	Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most frequently encountered pregnancy-specific hepatic disease that may cause obstetric complications such as spontaneous preterm birth, fetal distress, meconium-stained amnion fluid and stillbirth. This study aimed to retrospectively analyze the pregnancy-related and fetal outcomes of patients who were diagnosed with ICP.
Materials and Methods	This is a retrospective and descriptive study, where patients who were diagnosed with ICP between November 2017 and September 2019 were included. Pregnant women who visited with the complaint of itching, had constant itching and increased bile acids in the maternal blood ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) without any liver or skin pathology were accepted as ICP. For the cases (n=44) that were included in the study, data on demographic characteristics, liver enzymes, week of pregnancy at diagnosis, duration of exposure to the disease, type of delivery, time of delivery, APGAR scores and the weight of the newborn were collected by reviewing the hospital records.
Results	The mean age of the participants was $26,77 \pm 6,23$, while 61,40% were nulliparous. The mean time of diagnosis was $35,52 \pm 1,72$ weeks, while the mean week of pregnancy was $36,64 \pm 1,78$. The mean duration of exposure to the disease was calculated as $7,54 \pm 8,14$ days. 17 of the pregnant women (38,60%) gave birth via normal vaginal delivery, while 27 (61,40%) gave birth by Cesarean section delivery. The pregnancy complications were found as preterm birth (n=16), gestational diabetes (n=1) and preeclampsia (n=1). There was no in utero fetal death.
Conclusion	Intrahepatic cholestasis of pregnancy causes significant maternal and fetal complications. Close monitoring and active management are required in prevention of these complications.
Keywords	pregnancy; intrahepatic cholestasis; complication; neonatal outcomes

Giriş

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) gebeliğe spesifik en sık görülen hepatik hastalıktır. Tüm vücutta kaşıntı, artmış maternal safra asitleri ve transaminaz düzeyleri ile karakterizedir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ortaya çıkar ve gebelik sonrası en geç bir ay içinde tablo düzelir. Ülke ve ırklara göre değişmekle birlikte, insidansının %0,1-15 arasında değiştiği bildirilmektedir.¹⁻³ Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, çevresel ajanlara duyarlılık, endokrin ve genetik faktörlerin etkisine bağlı olarak multifaktöryel geliştiği düşünülmektedir.⁴ Tedavisinde, semptomları azaltma ve anormal karaciğer fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla, gebelikte güvenli kullanılabilen ve yan etki profili az olan ursodeoksikolik asit kullanılmaktadır.⁵

GİK olan olgularda; spontan preterm doğum, plasental yetmezlik, fetal distres, mekonyum boyalı amniyon sıvısı ve ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonların arttığı gösterilmiştir.^{6,7} Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, GİK'nin preklampsi ve gestasyonel diyabet ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir.^{8,9} Fetal ölüm başta olmak üzere gebelik komplikasyonlarının nasıl meydana geldiği net bilinmemektedir. Kanda artan safra asitlerinin plasental yolla fetüse geçtiği ve safra asitlerinin oksitosin aktivitesini artırarak preterm doğuma, koryonik villuslarda vazokonstriksiyona, fetal kardiyomyositlerde aritmiye, fetal karaciğer ve plasentada oksidatif stresi artırarak hücrelerde apoptozise neden olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁻¹⁴

Fetal ölü doğum en korkulan komplikasyondur. Fetal ölü mü önceden tahminde bulunmak son derece zordur. Fetal ölümün etiyolojisi net olarak bilinmediği gibi, fetal iyilik hali testlerinin fetüsün iyi olduğunu işaret etmesi fetal ölüm ihtimalini dışlamamaktadır.^{3,5,15,16} Hatta ölü doğan fetüslere otopsi yapıldığında bile sonuç çoğunlukla normal olarak gelmektedir.⁴ Yüksek safra asitlerine maruziyet süresi uzadıkça fetal asfiksi riskinin arttığı bildirilmiştir.¹⁷ Fetal ölümün ansızın gerçekleşmesi nedeniyle hastalar sık aralıklarla takip edilmektedir. Şiddetli tabloya sahip olgu-

ların genellikle 37. gebelik haftasından önce doğurtulması önerilmektedir.^{5,18,19} Ancak gebelik komplikasyonlarını tamamen ortadan kaldıracabilecek bir yaklaşım yada tedavi modalitesi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, GİK tanısı konulan hastaların gebelik ve fetal sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Kasım 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine kaşıntı şikayeti ile başvuran ve GİK tanısı alan 44 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışma için üniversite etik kurulundan onay alındı (19.09.2019/118). Retrospektif tanımlayıcı araştırmada hasta bilgilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı. Herhangi bir karaciğer ve cilt patolojisi olmayan buna karşın devamlı kaşıntı ve maternal kanda artmış safra asitleri (≥ 10 $\mu\text{mol/L}$) bulunan gebeler GİK olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalar tanı konulduğundan itibaren doğuma kadar 10-15 mg/kg/gün dozunda 8 saat ara ile ursodeoksikolik asit kullandı. Kronik karaciğer hastalığı ve hepatit enfeksiyonu (hepatit A, B ve C virüs; sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs, Epstein Barr virüs), semptomatik kolelityazis, safra taşı ve deri hastalığı olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Gebelik haftası son adet tarihi ve/veya erken gebelik ultrasonu ile belirlendi. Hastaların laboratuvar analizlerinden tedavi öncesi alınmış olan periferik kanlarından aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri kaydedildi. Tekrarlanan laboratuvar testlerinden en yüksek değerler alındı. Fetüsün iyilik durumu haftada iki kez; non-stress test (NST) ve obstetrik ultrasonografi ile değerlendirildi. NST' de tekrarlayan derin değişken deselerasyon veya 3 dakikadan uzun süren, 110 atım/dakika' nın altına inen, tekrarlayan geç deselerasyon varlığında fetal distres kabul edilerek fetüs sezaryen ile doğurtuldu. Gebelik haftası <37 haftada doğum yapanlar preterm doğum olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların, demografik özelliklerine ek olarak, karaciğer enzimleri, tanı

aldığı gebelik haftası, hastalığa maruz kalınan süre, doğum şekli, doğum zamanı, doğumda APGAR skoru ve yenidoğanın kilosuna kaydedildi.

Veriler IBM SPSS Statistics 22 programına aktararak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum), kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde) verilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması $26,77 \pm 6,23$, gravidası 1 (1-5), pariteleri 0 (0-4) idi. Hastaların %61,4'ü nullipar gebelerden oluşmaktaydı. Olguların tamamı tekil gebelikte ve üçüncü trimesterde GİK tanısı aldıkları görüldü. Hastaların serum AST, ALT değerleri sırasıyla ortalama $149,89 \pm 141,63$ ve $193,95 \pm 206,71$ IU/L olarak bulundu. Olguların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1' de verildi.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri					
	n	Ortalama	±SS	Min	Maks
Yaş (yıl)	44	27,77	6,32	18	45
Gravida	44	1,80	1,09	1	5
Parite	44	0,61	0,99	0	4
AST (IU/L)	44	149,89	141,63	15	694
ALT (IU/L)	44	193,95	206,717	0	1041
Tanı zamanı (hafta)	44	35,60	1,84	30,20	39,10
Hastalığa maruz kalınan süre (gün)	44	7,59	8,1	0	35
AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; SS: standart sapma; Min: minimum değer Maks: maksimum değer					

Ortalama tanı alma zamanı $35,52 \pm 1,72$ hafta ve doğumda ki ortalama gebelik haftası $36,64 \pm 1,78$ hafta olarak bulundu. Hastalığa maruz kalınan süre $7,54 \pm 8,14$ gün olarak hesaplandı. Gebelerin 17' si (%38,60) normal vajinal yolla doğum yaparken, 27' si (%61,40) sezaryen ile doğurdu. Sezaryen endikasyonları ise fetal distres gelişmesi (n=4,

%9,10), geçirilmiş sezaryen öyküsü (n=14, %31,8), sefalopelvik uyumsuzluk (n=5, %11,40), makat prezentasyon (n=2, %4,50) ve ilerlemeyen travay (n=2, %4,50) şeklinde idi. Gebelik komplikasyonlarından, preterm doğum (n=16), gestasyonel diyabet(n=1) ve preeklampsi (n=1) gelişirken, hiçbir olguda intrauterin fetal ölüm gerçekleşmedi. Olguların doğum zamanları ve neonatal sonuçlarına ait bilgileri Tablo 2' de verildi.

Tablo 2. Olguların doğum zamanlarına ve neonatal sonuçlarına ait bilgileri					
	n	Ortalama	±SS	Min	Maks
Doğum zamanı (hafta)	44	36,64	1,78	31,40	39,30
1.dakika APGAR skoru	44	8,73	0,72	5	9
5.dakika APGAR skoru	44	9,80	0,59	7	10
Yenidoğan doğum ağırlığı (gr)	44	2917,64	465,89	1710	3680
SS: standart sapma Min: minimum değer Maks: maksimum değer					

Tartışma

Gebeliğin intrahepatik kolestazı ile ilişkili olarak obstetrik komplikasyonların arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{20,21} GİK'ında hastalar genellikle üçüncü trimesterde kaşıntı ile başvururlar.²² Literatürde, GİK'ında hastalığın şiddeti ve komplikasyonlarla ilişkili en iyi biyokimyasal parametrenin total safra asitlerinde yükselme olduğu bildirilmiştir.^{23,24} Gebelik sırasında özellikle üçüncü trimesterde fizyolojik olarak artmış östrojen seviyelerine anormal bir karaciğer cevabının olduğu veya östrojen metabolitlerinin karaciğer üzerinde zararlı bir etkisinin olduğu belirtilmiştir.^{25,26} Bu çalışmada da hastalar üçüncü trimesterde ve herhangi bir karaciğer ve cilt patolojisi olmamasına rağmen kaşıntı şikayeti ile başvurmuş ve bakılan maternal safra asitlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Farklı çalışmalarda, şiddetli GİK olgularının 37. gebelik haftasından önce, hafif olguların ise 38. haftadan sonra doğurtulmasının makul olduğu ifade edilmiştir.^{15,27,19} Puljic ve ark., fetal ölüm oranlarını gebelik haftasına göre değerlendirdikleri çalışmalarında, fetal ölüm oranlarının 36.

haftada en az olduğunu göstermişlerdir.¹⁸ Madazli ve ark., GİK için tanı zamanını 32,6 hafta, ortalama doğum haftasını 36,8 hafta, hastalığa maruz kalınan süreyi 5,1 hafta olarak bildirmişlerdir.²⁸ Marathe ve ark. ise, ortalama tanı zamanını 244 gün, ortalama doğum zamanını ise 259 gün olarak belirtmiştir.²⁹ Bizim çalışmamızda hastaların ortalama 35,60 gebelik haftasında tanı aldığı ve ortalama 36,64 gebelik haftasında literatürle benzer haftalarda doğurtulduğu görüldü. Hastanemizin tersiyer bir merkez olması, yenidoğan yoğun bakım ünitesinin bulunması, hastalığa maruz kalınan sürenin azaltılması amacıyla gebelere aktif yönetim yapılması sonucunda 16 hasta preterm doğum yapmıştır.

Yapılan çalışmalar, GİK' nın ölü doğum riskini arttırdığını göstermiştir.³⁰ Eski çalışmalarda ölü doğum oranı % 15 olarak bildirilirken yeni çalışmalarda % 3,5 olarak bildirilmektedir⁴. Ölü doğum oranını Herrera ve ark.³¹ % 0,6, Marahte ve ark.²⁹ % 0, Madazli ve ark.²⁸ % 0 olarak bildirmişlerdir. Ölü doğum oranlarının azalması, gebelik komplikasyonlarının erken tanı alması ve hastalığın aktif yönetilmesinden kaynaklanmış olabilir. Aktif yönetim fetal izlemlerin artmasını, biyokimyasal testlerin sık yapılmasını, ursodeoksikolik asit ile farmakoterapi veya 37-38 haftada doğumun planlanması ile hastalığa maruziyetin azaltılmasını sağlamış olabilir. Bizim çalışmamızda da ölü doğum görülmemiştir. APGAR skoru ile hastalığa maruziyet süresinin karşılaştırıldığı bir çalışmada APGAR skoru 7' nin altında olanların hastalığa maruziyet süresinin daha uzun olduğu bulunmuş, ayrıca lojistik regresyon analizi yapıldığında maruziyet süresinin uzamasının fetal asfiksi ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda hastalığa maruziyet süresi ortalama 7,59 gün, doğum tartısı ortalama 2917 gr olarak bulundu. Yenidoğanların birinci ve beşinci dakika APGAR skorları sırasıyla 8,73±0,72 ve 9,80±0,59 olarak bulunurken, tüm olguların 5. dakika APGAR skoru 7'den yüksek olarak izlendi. Olgu sayımızın düşük olması nedeniyle ölü doğum oranını diğer çalışmalarla karşılaştırmak zordur.

Literatürde bazı çalışmalarda GİK' nın preklampsi ve gestasyonel diyabet geliştirme riskini üç kat arttırdığı gösterilmiştir.^{8,9} Madazli ve ark.²⁸, GİK tanısı alan hastaların % 2,2'sinde preklampsi, % 14,6'sında ise eş zamanlı olarak gestasyonel diyabet geliştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada sadece bir hastada preklampsi ve yine bir hastada gestasyonel diyabet görülmüştür.

Çalışmanın limitasyonları: Olgu sayısının az olması, bu nedenle hafif ve şiddetli olguların ayrı ayrı değerlendirilememesi, çalışmada kontrol grubunun olmaması ve hastaların safra asit düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca bebeklerin yenidoğan yoğun bakımda kalma süreleri ve uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi de limitasyonlarından.

Gebeliğin intrahepatik kolastazı maternal ve fetal önemli komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. Kaşıntı ile başvuran üçüncü trimester hastalarda GİK' nın ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir. Bu hastalarda komplikasyonların önlenmesinde olgunun yakın takibinin yapılması, tedavinin, doğum zamanlamasının ve doğum şeklinin hastaya göre belirlenmesi ve aktif yönetimi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* (London, England). 2010;375(9714):594-605. doi:10.1016/S0140-6736(09)61495-1
2. Frise CJ, Williamson C. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Clin Med*. 2013;13(3):269-274. doi:10.7861/clinmedicine.13-3-269
3. Kondrackiene J, Kupcinskis L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol*. 2008;14(38):5781-5788. doi:10.3748/wjg.14.5781
4. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2049-2066. doi:10.3748/wjg.15.2049
5. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ*. 2012;344:e3799. doi:10.1136/bmj.e3799
6. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One*. 2012;7(3):3-8. doi:10.1371/journal.pone.0028343
7. Azzaroli F, Turco L, Lisotti A, Calvanese C, Mazzella G. The pharmacological management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Clin Pharmacol*. 2011;6(1):12-17. doi:10.2174/157488411794941313
8. Wikstrom Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG*. 2013;120(6):717-723. doi:10.1111/1471-0528.12174
9. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;176:80-85. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.12.037
10. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(2):577-582. doi:10.1067/s0002-9378(03)00545-3
11. Sepilveda WH, Gonzilez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. 1991;42:211-215.
12. Perez MJ, Macias RIR, Duran C, Monte MJ, Gonzalez-Buitrago JM, Marin JGG. Oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver induced by maternal cholestasis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *J Hepatol*. 2005;43(2):324-332. doi:10.1016/j.jhep.2005.02.028
13. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)*. 2001;100(4):363-369.
14. Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, Moshkov AV, Xie Q, Keitel V, et al. Bile Acid-Induced Arrhythmia Is Mediated by Muscarinic M2 Receptors in Neonatal Rat Cardiomyocytes. 2010;5(3):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0009689
15. Glantz A, Marschall H. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Relationships Between Bile Acid Levels and Fetal Complication Rates. 2002:467-474. doi:10.1002/hep.20336
16. Gurung V, Williamson C, Chappell L, Chambers J, Briley A, Broughton Pipkin F, et al. BMC Pregnancy and Childbirth Pilot study for a trial of ursodeoxycholic acid and / or early delivery for obstetric cholestasis. 2009;12. doi:10.1186/1471-2393-9-19
17. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(6):975-979. doi:10.1007/s00404-009-1052-x
18. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCourse DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):667.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.012
19. Gynecologists AC of O and. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):908.
20. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):570.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.021
21. Glantz A, Marshall H-U, Mattsson L-A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-474. doi:10.1002/hep.20336
22. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014;59(4):1482-1491. doi:10.1002/hep.26617
23. Garcia-Flores J, Cañamares M, Cruceyra M, Garicano A, Espada M, Lopez A, et al. Clinical value of maternal bile Acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor. *Gynecol Obstet Invest*. 2015;79(4):222-228. doi:10.1159/000370003
24. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* (London, England). 2019;393(10174):899-909. doi:10.1016/S0140-6736(18)31877-4
25. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis*. 1993;13(3):289-301. doi:10.1055/s-2007-1007357
26. Li X, Yuan Z, Liu R, Hassan HM, Yang H, Sun R, et al. UDCA and CDCA alleviate 17 α -ethinylestradiol-induced cholestasis through PKA-AMPK pathways in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016;311:12-25. doi:10.1016/j.taap.2016.10.011
27. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):189-196. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.058
28. Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Guralp O, Aydin B. Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(4):358-361. doi:10.3109/01443615.2014.968102
29. Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;218:33-38. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.09.012
30. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(4 Pt 1):957-960. doi:10.1016/s0002-9378(96)80031-7
31. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Esplin S, Clark EAS, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1913-1920. doi:10.1080/14767058.2017.1332036

Üst Üreter Taşlarının Tedavisinde Semirijid Üreterorenoskopik Litotripsi ve Vücut Dışı Şok Dalga Litotripsi Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve Başarı Üzerine Etkili Faktörler

Comparison of Semirigid Ureterorenoscopic Lithotripsy and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy In The Management of Upper Ureteral Stones and Factors Affecting Treatment Success

Hüseyin Aydemir, Osman Köse, Salih Budak, Deniz Gül

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hüseyin Aydemir

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

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

Geliş Tarihi / Received : 21.09.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 05.02.2020

Orcid :

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

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

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

Deniz Gül <https://Orcid.org/0000-0003-0873-000>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):57-64) Doi: 10.31832/smj.623052

Öz

Amaç	Üst üreter taşlarının tedavisinde beden dışı şok dalga (ESWL) ve semirijid üreterorenoskopi (URS) uygulamalarının etkinliğini ve başarı üzerine etkili olabilecek faktörleri değerlendirmek.
Gereç ve Yöntemler	Üst üreter taşı tanısı ile tedavi edilen 233 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. ESWL uygulanan hastalar Grup 1, semirijid URS yapılan hastalar ise Grup 2 olarak ayrıldı. Tüm hastalar kontrastsız abdominal bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Hastaların yaş ve cinsiyetleri, vücut kitle indeksi, taş boyutu, ortalama taş dansitesi, cilt-taş mesafesi gibi faktörler kayıt edilerek tedavi başarıları üzerine etkileri değerlendirildi.
Bulgular	Hastaların yaş ortalaması 47,40 yıl idi. Ortalama taş boyutu 119,70 mm3 idi ve ortalama taş dansitesi 690,50 Hounsfield Ünitesi idi. Grup 1'de %55,20 taşsızlık tespit edildi. Grup 2'de ise bu oran %74,07 idi. Kadın cinsiyet, taş boyutu ve cilt taş mesafesi ESWL başarıları için prediktif faktörlerdi. Semirijid URS için herhangi bir prediktif faktör tespit edilmedi. Taş cilt mesafesi 10 cm'den uzun olanların kısa olanlara göre başarısız olma riski 13 kat daha fazlaydı (p<0,001). URS yapılan grupta ise herhangi bir parametrenin istatistiksel olarak başarıyı etkilemediği görülmüştür.
Sonuç	Bu çalışma, üst üreter taşı olan hastalarda semirijid URS'nin ESWL'ye kıyasla daha yüksek taşsızlık oranına sahip olduğunu göstermiştir. Semirijid URS daha fazla hastanede kalma süresi ve daha fazla cerrahi enstrüman gerektirmektedir. ESWL uygulanan hastalarda ise ikincil tedavi ihtiyacı daha fazladır.
Anahtar Kelimeler	ekstrakorporal şok dalga litotripsi; üreter taşı; üreterorenoskopik cerrahi

Abstract

Objective	To evaluate the efficacy of extracorporeal shock wave (ESWL) and semi-rigid ureteroscopy (URS) in the treatment of upper ureteral stones and the factors that may affect the success.
Materials and Methods	The data of 233 patient treated with the diagnosis of upper ureteral Stones were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups according to ESWL (Group 1) and semi-rigid URS (Group 2) treatment. All patients were evaluated by non-contrast abdominal computed tomography. The factors such as age and sex, body mass index, stone size, mean stone density, skin-stone distance were recorded and their effects on treatment success were evaluated.
Results	The mean age of the patients was 47.40 years and the mean body mass index was 25.90 kg/m2. The mean stone size was 119.70mm3 and the mean stone density was 690.50 Hounsfield Units. 55.20% of the patients had hydronephrosis. Stone-free status was detected in 55.20% patients in the group 1, while it is 74.07% in the group 2. Female gender, stone size and skin distance were predictive factors for ESWL success. No predictive factor was detected for semi-rigid URS. The risk of failure was 13 times higher than those with shorter stone skin lengths greater than 10 cm (p <0.001). In addition, when the Stone volume increased by 1 unit, the risk of failure increased by 1-fold (p = 0.009). In the URS group, it was observed that any parameter did not affect statistical success.
Conclusion	This study showed that semi-rigid URS had a higher stone-free rate compared to ESWL in patients with upper ureteral stones. Semi-rigid URS requires more hospital stay and more surgical instruments. Otherwise, the need or secondary treatment is higher in patient undergoing ESWL.
Keywords	extracorporeal shock wave lithotripsy; ureteral calculus; ureteroscopy surgery

Giriş

Üriner sistem taş hastalığı yaygın bir sağlık sorunudur. Genel popülasyonda yaşam boyu ürolitiazis riski erkeklerde %13, kadınlarda ise %7'dir ve prevalansı artmaktadır.¹ Üreter taşları genellikle böbrekten kaynaklanır ve üreter içine yukardan aşağı doğru ilerler. Bir kez üreter taşı öyküsü olan kişilerin yaklaşık %50'sinde beş ile yedi yıl içinde ikinci kez taş oluşumu meydana gelebilmektedir.² Hastaları en az girişim ile tamamen taşsız hale getirmek nihai amaçtır. Günümüzde üst üreter taşlarının tedavisinde medikal ekspulsive terapi, beden dışı şok dalga (ESWL), semirijid üreteroskopi (URS), flexible üreteroskopi ve laparoskopik üreterolitotomi gibi yöntemler kullanılabilmektedir.^{1,3} Ancak en iyi tedavi yönteminin hangisi olduğu tartışmalıdır. Avrupa üroloji kılavuzunda (EAU) 10 mm'den büyük üst üreter taşlarının tedavisinde ilk seçenek olarak üreteroskopi önerilmektedir. Daha küçük taşlar için ise üreteroskopi veya ESWL'nin ilk seçenek olabileceği bildirilmektedir.⁴

Yüksek taşsızlık oranları ve ikincil tedavi gereksiniminin az olması üreteroskopinin avantajları iken, uzun hastanede yatış süresi, anestezi gerektirmesi ve potansiyel komplikasyon oranlarına sahip olması önemli dezavantajlarıdır.⁵ Son yıllarda flexible üreteroskopi teknikleri çok yüksek başarı oranlarına sahip olmasına rağmen yüksek maliyeti nedeniyle henüz yaygın olarak kullanılamamaktadır.⁶ ESWL invaziv olmaması, hastanede yatış gerektirmemesi, kolay uygulanabilmesi, düşük komplikasyon oranları ve anestezi gerektirmemesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.¹ Laparoskopik yöntem çok büyük taşların tedavisinde oldukça başarılı bir yöntemdir. Ancak ileri derecede invaziv bir yöntemdir.^{5,7}

Gün geçtikçe artan üriner sistem taş hastalığı prevalansı, yüksek tedavi maliyetleri ve artan hasta beklentileri göz önüne alındığında en uygun tedavi seçeneğinin tespit edilmesi önem kazanmaktadır. Biz bu çalışmada üst üreter taşlarının tedavisinde en sık kullanılan iki yöntem olan ESWL ve semirijid URS uygulamalarının etkinliğini ve başarı üzerine etkili olabilecek faktörleri değerlendirmeyi

amaçladık.

Gereç Ve Yöntemler

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde Ocak 2015 ile Ocak 2019 tarihleri arasında üst üreter taşı tanısı ile tedavi edilen 233 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Bu kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışma idi. Çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul (24.05.2019 tarihli ve 71522473/050.01.04/173 karar numaralı) onayı ile Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak hazırlandı. Çalışmaya 18 yaşından büyük, taş uzunluğu iki cm'den küçük, radyopak üst üreter taşı olan olgular dahil edildi. On sekiz yaşından küçük, konjenital üriner sistem anomali olan, alt ve orta üreter taşları olan, birden fazla üreter taşı olan, vücut kitle indeksi (BMI) >30 kg / m²'den büyük olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Üst üreter taşı tanısı konulan hastalara iki tedavi seçeneği sunuldu (ESWL veya semirijid URS) ve hastanın tercih ettiği teknikle taş tedavisi yapıldı. Semirijid URS yapılan hastalar Grup 1, ESWL uygulanan hastalar ise Grup 2 olarak ayrıldı. Tüm hastalar işlem öncesinde kontrastsız abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi. Hastaların yaş(yıl), cinsiyet, taş özellikleri (taş boyutu, ortalama taş dansitesi (Hounsfield Ünitesi (HU)), taraf ve lokalizasyonu, vücut kitle indeksi, cilt-taş mesafesi, daha önce uygulanan tedavileri ve ek tedavi gereksinimleri, hastanede yatış süreleri, komplikasyonları (Modifiye Clavien sınıflaması ile değerlendirildi) ve taşsızlık oranları değerlendirildi.

Her hastanın kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) kesitleri incelendi ve ortalama HU'leri ölçüldü. Her bir taş için üç enine kesit (üst, orta ve alt) tanımlanmıştır. Her bir kesit için region of interest (ROI) elde edilmiş ve ortalama HU değeri üç ROI ortalaması ile hesaplanmıştır. Taş yüzey alanı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır: (Maksimum uzunluk (mm) x Maksimum genişlik (mm) x π x 0,25).

ESWL işlemi elektro hidrolik tip litotriptör (EMD E-1000

Sistem, Ankara, Türkiye) tarafından gerçekleştirildi. En fazla üç seans uygulandı. İşlem öncesi tüm hastalara direkt üriner sistem grafisi ile idrar kültürü ve duyarlılık testleri yapıldı. Tedavi genellikle hasta şoklara alışınca kadar düşük bir voltajda başlar ve daha sonra voltaj 30 ila 40 dakika içinde kademeli olarak maksimum 22 kilovolta çıkarılır. Seans başına ortalama şok sayısı 2500-3000 arasında idi. Rutin olarak sedasyon uygulanmadı. Başarısız olgulara URS yapıldı. URS işlemi semirijid 8/9.5 F, 10 derece üreteroskop (Karl Storz, Germany) ile genel anestezi altında, litotomi pozisyonunda yapıldı. İşlem öncesinde, idrar tahlili, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve koagulometri parametreleri, idrar kültürü ve duyarlılık testlerini içeren preoperatif laboratuvar testleri tüm hastalara yapıldı. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan hastalar işlem öncesi uygun bir antibiyotik rejimi ile tedavi edildi. Tüm hastalara operasyon öncesinde profilaktik antibiyotik yapıldı.

Taş kırma işlemi Holmiyum

Yttrium-Aluminum-Garnet (YAG) lazer cihazı (Litho Quanta System, VA, Italy) ve taş alma cihazı (Forseps / basket kateter) ile yapıldı. Böbrek toplayıcı sistemine taş migrasyonu olan, ya da üreter mukozasında yaralanma veya yoğun ödem olan olgularda DJ kateter takıldı. Rezidü taşı olan olgulara özelliklerine göre ikinci kez URS veya ESWL yapıldı. Tüm olgularda tedavi başarısı bir ay sonra DÜSG, ultrason ve gereğinde BT ile değerlendirilerek yapıldı. Rezidü fragman olmaması başarı olarak tanımlandı.

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için varsayımlara bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan(min-max); kategorik değişkenlerde frekans (n) ve yüzde (%) verilmiştir. Normallik kontrolü Kolmogorov-Smirnov testi, grup varyanslarının homojenliği Levene testi ile test edilmiştir. URS ve ESWL grupları arasında sayısal değişkenler açısından farklılık olup olmadığının incelenmesinde parametrik test ön şartları sağlanıyorsa Student's t test, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde varsayımlara bağlı olarak Pearson Chi-square, Fisher Exact test ya da

Fisher-Freeman-Halton Exact test; başarı üzerinde etkili olan değişkenlerin araştırılmasında ise Logistik regression (lojistik regresyon) analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde I. Tip hata olasılığı 0,05 olarak alınmıştır. Analizler IBM SPSS V22 programında yapılmıştır.

Bulgular

Tüm hastaların yaş ortalaması 47,40 yıl ve vücut kitle indeksi ortalamaları 25,90 kg/m² idi. Gruplararası cinsiyet açısından farklılık bulunmuştur (p=0,006). ESWL erkeklerle daha fazla uygulanmıştı (%77,60). Ortalama taş boyutu 478,70 mm³ idi ve ortalama taş dansitesi 690,50 HU idi. Taşsızlık oranı URS grubunda daha yüksek olarak saptandı (p=0,003). URS yapılan grupta taşsızlık oranı %74,07 (80), ESWL yapılan grupta ise %55,20 (69) idi. Gruplara ait demografik veriler Tablo 1'de verildi. Taş volümü açısından değerlendirildiğinde URS yapılan grupta taş volümü daha yüksek olarak tespit edildi (p=0,015). Her iki grupta ortalama taş dansitesi arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Ek tedavi gereksinimi ESWL'de daha fazla iken daha önce aynı taş için tedavi varlığı URS grubunda daha fazlaydı (sırasıyla p<0,001; p=0,001). Gruplar komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, grupları arasında anlamlı bir farklılık vardı (p<0,001). URS grubunda daha fazla komplikasyon tespit edilmiştir. Tablo 2'de grupların Modifiye Clavien sınıflamasına göre komplikasyonların karşılaştırılması verilmiştir.

Gruplar kendi aralarında başarıyı etkileyen faktörleri yönüyle değerlendirildi. ESWL yapılan grupta kadınlarda başarısızlık oranı daha yüksektir (p=0,019). Taş cilt mesafesi 10 cm'den uzun olanlarda daha yüksek başarısızlık oranı saptanmıştır (p<0,001). Ayrıca taş dansitesi 1000 HU'den küçük olanlarda daha yüksek başarı oranı bulunmuştur (p=0,002). ESWL grubu için başarı durumunu etkileyen faktörlerin lojistik regresyon ile incelenmiştir. Analiz sonucuna göre taş volümü ve taş cilt mesafesi başarı durumunu etkilemektedir. Taş cilt mesafesi 10 cm'den uzun olanlar kısa olanlara göre başarısız olma riski 13 kat daha fazladır (p<0,001). Ayrıca taş volümü bir birim arttığında

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Demografik Bilgi		URS (n:108)	ESWL (n:125)	p değeri
Yaş (yıl)		47,20±14,70	47,60±13,30	0,855a
Cinsiyet	Kadın (n/%)	42(%38,88)	28(%22,40)	0,006b
	Erkek(n/%)	66(%61,11)	97(%77,60)	
Taraf	Sol(n/%)	51(%47,22)	66(%52,80)	0,396b
	Sağ(n/%)	57(%52,77)	59(%47,20)	
VKİ (kg/m2)		25,90(20-30)	25,70(21-37)	0,759c
Cilt-Taş Mesafesi (cm)	Tümü	11,30(7-16)	11,70(8-18)	0,318c
	≤10	36(%33,33)	39(%31,20)	0,691b
	>10	71(%65,74)	86(%68,80)	
Taş Volümü (mm3)		110,80(26,50-305,30)	85,70(13-554)	0,015c
Ortalama Taş Dansitesi (Hounsfield unit)	Tümü	681,50(452-1430)	727(561-1376)	0,329c
	≤1000 HÜ	92(%85,18)	102(%81,60)	0,465b
	>1000 HÜ	16(%14,81)	23(%18,40)	
Başarı		80(%74,07)	69(%55,20)	0,003b
Uygulanan seans sayısı		1(1-2)	3(1-3)	<0,001c
Hidronefroz		77(%71,29)	101(%80,80)	0,088b
Ek tedavi gereksinimi		18(%16,66)	51(%40,80)	<0,001b
Önceki tedavi varlığı		30(%27,77)	13(%10,40)	0,001b
a: Student's t test b: Pearson Chi-Square test c: Mann-Whitney U test URS: semirijid üreterorenoskopi, ESWL: vücut dışı şok dalga litotripsi, VKİ: vücut kitle indeksi				

Tablo 2. ESWL ve URS grupları arasında komplikasyonların (Modifiye Clavien sınıflamasına göre) karşılaştırılması

Clavien Grade	URS (n:108)	ESWL (n:125)	p değeri
0	76(%70,37)	110(%88,00)	<0,001a
1	10(%9,25)	15(%12,00)	
3b	19(%17,59)	0(%0)	
4b	3(%2,77)	0(%0)	
a: Fisher-Freeman-Halton Exact Test URS: semirijid üreterorenoskopi, ESWL: vücut dışı şok dalga litotripsi			

başarısızlık riski bir kat artmaktadır (p=0,009). Semirijid URS yapılan grupta ise herhangi bir parametrenin istatistiksel olarak başarıyı etkilemediği görülmüştür. Sonuçlar Tablo 3 ve 4'de verildi.

Tablo 3. ESWL tedavisinde başarıyı öngören faktörler için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler		ESWL Başarısız	ESWL Başarılı	p değeri
Cinsiyet	Erkek	38(%67,85)	59(%85,50)	0,019a
	Kadın	18(%32,14)	10(%14,44)	
Taraf	Sağ	26(%46,42)	33(%47,82)	0,876a
	Sol	30(%53,57)	36(%52,17)	
Taş Volümü (mm3)		96,40(23,80-554)	80(13-255,30)	0,051b
Hidronefroz		45(%80,35)	56(%81,15)	0,910a
Cilt-Taş Mesafesi (cm)	≤10	4(%7,14)	35(%50,72)	<0,001a
	>10	52(%92,85)	34(%49,27)	
Ortalama Taş Dansitesi (Hounsfield unit)	≤1000 HÜ	39(%69,64)	63(%91,30)	0,002a
	>1000 HÜ	17(%30,35)	6(%8,69)	

a: Pearson Chi-Square test b: Mann-Whitney U test
ESWL: vücut dışı şok dalga litotripsi

Tablo 4. URS tedavisinde başarıyı öngören faktörler için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler		URS Başarısız	URS Başarılı	p değeri
Cinsiyet	Erkek	15(%53,57)	51(%63,75)	0,342a
	Kadın	13(%46,42)	29(%36,25)	
Taraf	Sağ	13(%46,42)	44(%55,00)	0,434a
	Sol	15(%53,57)	36(%45,00)	
Taş Volümü (mm3)		117,10(51-304)	100,50(26,50-305,20)	0,273b
Hidronefroz		18(%64,28)	59(%73,75)	0,341a
Cilt-Taş Mesafesi (cm)	≤10	11(%39,28)	25(%31,25)	0,462a
	>10	17(%60,71)	55(%68,75)	
Ortalama Taş Dansitesi (Hounsfield unit)	≤1000 HÜ	25(%89,28)	67(%83,75)	0,758c
	>1000 HÜ	3(%10,71)	13(%16,25)	

a: Pearson Chi-Square test b: Mann-Whitney U test c: Fisher-Exact test
URS: semirijid üreterorenoskopi

Tartışma

Avrupa ve Amerikan Üroloji Kılavuzları, proksimal üreter taşları için URS'nin, taş büyüklüğüne bakılmaksızın, ESWL ile karşılaştırıldığında tek bir seansta daha yüksek bir taşsızlık oranına sahip olduğunu belirtmektedir.^{4,8,9}

URS'nin bu avantajına rağmen ESWL daha az morbidite ve komplikasyon oranına sahiptir. Kılavuz bilgileri önemli derecede yol gösterici olsada üst üreter taşlarının tedavisi için ESWL veya URS seçimi endoürolojinin zorlu konularından biridir. Çünkü taş yapısı, taş boyutu, hastanın semptomları, hidronefroz derecesi, böbrek fonksiyonu ve

enfeksiyon varlığı gibi faktörler tedavi seçimini etkileyebilmektedir. Ayrıca hastanın kişisel tercihi, cerrahın tecrübesi ve elde bulunan cerrahi ekipmanlar uygulanacak tedavinin seçiminde önemli rol oynar.^{1,10}

Genel popülasyonda yaşam boyu ürolitiazis riski erkeklerde %13 ve kadınlarda ise %7'dir.¹¹ Ülkemizden yapılan bir çalışmada erkek/kadın oranı 1,40:1,90 olarak tespit edilmiştir.¹² Bizim çalışmamızda ise erkek/kadın oranı 2,33:1 (163:70) idi. Cinsiyet yönü ile çalışmaya alınan hastalar değerlendirildiğinde erkeklerde ESWL daha yüksek

oranda uygulanmıştır. Her iki grupta da kadınlarda daha fazla başarısızlık tespit edildi. Kadınlarda erkeklere göre başarısızlık riski 2,10 kat daha fazladır ($p=0,023$).

Literatürde üst üreter taşlarının tedavisi sonrası taşsızlık oranları farklı olarak bildirilmektedir. URS sonrası taşsızlık oranı %57 ile %96 arasında bildirilirken, ESWL sonrası bu oran %49 ile %92 arasındadır.^{1,10,13} Taş boyutu taşsızlık oranını etkileyen bir faktördür.¹⁴ URS yapılan hastalarda taş boyutu ile taşsızlık oranı arasında farklı sonuçlar söz konusudur. Kore'den yapılan bir çalışmada bir cm'den büyük taşlarda başarının azaldığı bildirilmektedir.¹⁵ Galal ve ark. çalışmalarında ortalama taş boyutu $13,50 \pm 3,50$ mm ve taşsızlık oranı ise %68 olarak bildirilmiştir.¹⁶ Sofer ve ark. çalışmalarında ise ortalama taş boyutu 11,30mm ve taşsızlık oranı %97 olarak bildirilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda ortalama taş boyutu 110,80 mm³ idi ve başarı oranı %74'dür. Ancak URS başarısı ile taş boyutu arasında ilişki gözlenmemiştir. Taşın boyutu arttıkça, EWSL başarısı azalmakta ve seans sayısı artmaktadır.¹⁸ Bizim çalışmamız da ESWL başarısının taş boyutundan etkilendiğini gösterdi. Ortalama taş boyutu 85,70 mm³ idi ve başarı oranı %55,20 olarak tespit edildi. ESWL sonrası taşsızlık oranı, taş büyüklüğü ile negatif korelasyon göstermektedir. Regresyon analizinde taş volümündeki bir birim artış ESWL başarısızlık riskini bir kat artırmaktadır. Ayrıca ESWL olanların URS'ye göre başarısızlık riski 2,80 kat daha fazladır ($p=0,001$).

Taş cilt mesafesi ESWL başarısı için etkili bir diğer faktördür. Literatürde 10 mm'nin üzerinde başarı oranının anlamlı derecede azaldığı bildirilmektedir.^{19,20} Bizim çalışmamızda 10mm'nin üzerinde ESWL başarısızlığı literatür ile uyumlu şekilde belirgin şekilde daha fazlaydı. Bazı çalışmalarda ortalama taş dansitesinin ESWL başarısını etkileyebileceğini göstermiştir.^{19,21,22} Bizim çalışmamızda HU 1000'nin üzerinde ESWL başarısızlığı belirgin şekilde daha fazlaydı. Semirijid URS yapılan hastalarda ise ortalama dansitenin başarıyı etkilemediği görüldü.

ESWL başarısız hastalarda sekonder URS sonrası başarı oranı literatürde %62-100 olarak bildirilmektedir.^{8,9} Kılınç ve ark. 555 hastalık çalışmalarında, başarısız ESWL öyküsü olan hastalar ile primer URS ile tedavi başarı oranlarının benzer olduğunu tespit ettiler (%78,90 ve %80,90).²³ Ancak, önceki başarısız ESWL grubunda operasyon süresi ve komplikasyon oranı daha yüksekti. Bizim çalışmamızda primer URS yapılan hastalar ile daha önce başarısız ESWL öyküsü olan hastalarda URS başarısı sırası ile %71,80 ve %80 idi.

Literatürde üst üreter taşlarının tedavisi sonrası komplikasyon oranları %6 ile %90 gibi oldukça farklı oranlarda bildirilmektedir.^{1,10} Bizim çalışmamızda semirijid URS ve ESWL yapılan hastalarda sırası ile %30 ve %12 oranında komplikasyon gözlemlendi. Semirijid URS yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla komplikasyon tespit edildi. URS işlemi sonrasında kanama, üreterde yaralanma, perforasyon gibi artmış komplikasyon riski taşıyan olgularda ve rezidüel fragman kalması gibi tüm şüpheli vakalarda DJ kateter takıldı. Clavien grade 3b komplikasyon görülen 19 hastanın 14'ünde taş migrasyonu, beşinde ise hafif derecede üreter perforasyonu meydana geldi. Üç hastada (%2,70) ise sepsis tespit edildi. Bu hastalardan biri yoğun bakımda tedavi edildi. ESWL yapılan 15 (%12) hastada ateş, hematüri gibi Clavien grade 1 komplikasyon tespit edildi.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Retrospektif olması, taş analizi ve kompozisyon sonuçlarının çalışmaya dahil olmaması, üreter anatomik varyasyonların değerlendirilmemesi çalışmamızın eksik yönlerini oluşturmaktadır. Diğer yandan farklı cerrahların URS operasyonunu gerçekleştirmiş olması ve ESWL de taş parçalanması için kullanılan enerjinin hastadan hastaya farklı uygulanmış olması diğer sınırlayıcı etkenlerdir.

Sonuç

Bu çalışma, üst üreter taşı olan hastalarda, semirijid URS'nin ESWL'ye kıyas ile daha yüksek taşsızlık oranına

sahip olduğunu göstermiştir. Semirijid URS yüksek taşsızlık durumu sağlamakla birlikte daha fazla hastanede kalma süresi ve daha fazla cerrahi enstrüman gerektirmektedir. Ayrıca ESWL'ye kıyas ile anlamlı derecede yüksek komplikasyon oranına sahiptir. ESWL'nin avantajı non invaziv doğası, anesteziye ihtiyaç duymaması ve ayaktan uygulanabilmesidir. Ancak ESWL uygulanan hastalarda ikincil tedavi ihtiyacı daha fazladır. Üst üreter taşlarının yönetiminde hasta ile tedavi seçeneklerinin avantaj ve dezavantajları değerlendirilmeli ve birlikte karar verilmelidir.

Kaynaklar

1. Aboumarzouk OM, Kata SG, Keeley FX, McClinton S, Nabi G. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus ureteroscopic management for ureteric calculi. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD006029.
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003;63:1817-23.
3. Lopes Neto AC, Korkes F, Silva JL, Amarante RD, Mattos MH, Tobias-Machado M, et al. Prospective randomized study of treatment of large proximal ureteral stones: extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureterolithotripsy versus laparoscopy. *J Urol* 2012;187:164-8.
4. Turk C, Skolarikos A, Neisius A, Petfik A, Seitz C, Thomas K. EAU Guidelines on Urolithiasis 2019 Available at <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis>.
5. Wu T, Duan X, Chen S, Yang X, Tang T, Cui S. Ureteroscopic Lithotripsy versus Laparoscopic Ureterolithotomy or Percutaneous Nephrolithotomy in the Management of Large Proximal Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 2017;99:308-19.
6. Tugcu V, Resorlu B, Sahin S, Atar A, Kocakaya R, Eksi M. Flexible Ureteroscopy versus retroperitoneal Laparoscopic Ureterolithotomy for the Treatment of Proximal Ureteral Stones >15 mm: A Single Surgeon Experience. *Urol Int* 2016;96:77-82.
7. Kumar A, Vasudeva P, Nanda B, Kumar N, Jha SK, Singh H. A Prospective Randomized Comparison Between Laparoscopic Ureterolithotomy and Semirigid Ureteroscopy for Upper Ureteral Stones >2 cm: A Single-Center Experience. *J Endourol*. 2015;29:1248-52.
8. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol* 2016;196:1153-60.
9. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II. *J Urol* 2016;196:1161-9.
10. Drake T, Grivas N, Dabestani S, Knoll T, Lam T, Maclellan S, et al. What are the Benefits and Harms of Ureteroscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. *Eur Urol* 2017;72:772-86.
11. Karlsen SR, Renkel J, Tahir AR, Angelsen A, Diep LM. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy versus ureteroscopy for 5- to 10-mm stones in the proximal ureter: Prospective effectiveness patient-preference trial. *J Endourol* 2007;21:28-33.
12. Muslumanoglu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. *Urol Res* 2011;39:309-14.
13. Perez Castro E, Osther PJ, Jinga V, Razvi H, Stravodimos KG, Parikh K, et al. CROES Ureteroscopy Global Study Group. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. *Eur Urol* 2014;66:102-9.
14. Takahara K, Ibuki N, Inamoto T, Nomi H, Ubai T, Azuma H. Predictors of success for stone fragmentation and stone-free rate after extracorporeal shock wave lithotripsy in the treatment of upper urinary tract stones. *Urol J* 2012;9(3):549-52.
15. Hong YK, Park DS. Ureteroscopic lithotripsy using Swiss Lithoclast for treatment of ureteral calculi: 12-years experience. *J Korean Med Sci* 2009;24:690-4.
16. Galal EM, Anwar AZ, El-Bab TK, Abdelhamid AM. Retrospective comparative study of rigid and flexible ureteroscopy for treatment of proximal ureteral stones. *Int Braz J Urol* 2016;42:967-72.
17. Sofer M, Watterson JD, Wollin TA, Nott L, Razvi H, Denstedt JD. Holmium:YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients. *J Urol* 2002 Jan;167:31-4.
18. Al-Ansari A, As-Sadiq K, Al-Said S, Younis N, Jaleel OA, Shokeir AA. Prognostic factors of success of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in the treatment of renal stones. *Int Urol Nephrol* 2006;38:63-7.
19. Ng CF, Siu DY, Wong A, Goggins W, Chan ES, Wong KT. Development of a scoring system from noncontrast computerized tomography measurements to improve the selection of upper ureteral stone for extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 2009;181:1151-7.
20. Wiesenthal JD, Ghiculete D, D'A Honey RJ, Pace KT. Evaluating the importance of mean stone density and skin-to-stone distance in predicting successful shock wave lithotripsy of renal and ureteric calculi. *Urol Res* 2010;38:307-13.
21. Parek G, Armenakas NA, Fracchia JA. Hounsfield units on computerized tomography predict stone-free rates after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 2003;169:79.
22. Abdelhamid M, Mosharafa AA, Ibrahim H, Selim HM, Hamed M, Elghoneimy MN et al. A Prospective Evaluation of High-Resolution CT Parameters in Predicting Extracorporeal Shockwave Lithotripsy Success for Upper Urinary Tract Calculi. *J Endourol* 2016;30:1227-32.
23. Kilinc MF, Doluoglu OG, Karakan T, Dalkilic A, Sonmez NC, Aydogmus Y et al. Ureteroscopy in proximal ureteral stones after shock wave lithotripsy failure: Is it safe and efficient or dangerous? *Can Urol Assoc J* 2015;9:718-22.

Factors Affecting Mortality and Morbidity After Endovascular Aortic Repair for Abdominal Aortic Aneurysms

Abdominal Aort Anevrizmalarına Yönelik Uygulanan Endovasküler Aort Tamiri Sonrası Mortalite ve Morbiditeye Etki Eden Faktörler

Hakan Saçlı, İbrahim Kara

Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Sakarya University, Sakarya, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hakan Saçlı

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Kampüsü Kalp ve Damar Cerrahi Servisi, Adnan Menderes Cad. Sağlık Sokak No: 195 Sakarya/Türkiye

T: +90 505 868 97 22 E-mail: : mdhakans@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 11.11.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 06.02.2020

Orcid :

Hakan Saçlı <https://orcid.org/0000-0001-7503-5716>

İbrahim Kara <https://orcid.org/0000-0001-7477-2992>

(Sakarya Med J / Sakarya Tıp Dergisi 2020, 10(1):65-73) Doi: Doi: 10.31832/smj.645571

Öz

Amaç	Endovasküler aort tamiri (EVAT) abdominal aort anevrizmalarında artan bir oranda cerrahi seçenek olarak uygulanmaktadır. Minimal invazif bir prosedür olan EVAT işlemi sonrası mortalite ve morbiditeye etki eden faktörleri araştırdık.
Gereç ve Yöntemler	Eylül 2014 ile Ocak 2019 yılları arasında toplam 96 (91 erkek, 5 kadın) elektif EVAT uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Ameliyat öncesi ve sonrası bilgisayarlı tomografi görüntüleri incelendi ve rutin kontroller ile takip edildi. Demografik faktörler, anevrizmanın anatomik özellikleri ve diğer risk faktörleri incelendi. Kaplan-Meier sağkalım analizi yapıldı. Cox regresyon analizi ile risk faktörlerinin mortalite ve morbiditedeki artış riski hesaplandı ve HR (hazard ratio) olarak değer belirtildi.
Bulgular	Ortalama takip süresi 27,45 ± 12,99 aydı. Aort boyun morfolojisinin istatistiksel anlamlı olarak mortalite üzerine etkili olduğu görüldü (p değeri:0.046). Aort boyun açısı, sigara, perifer arter hastalığı (PAH), koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığının bulunmasıyla mortalite üzerinde zarar verme riskinin yükseldiği görüldü (HR sırasıyla: 1,39; 1,45; 3,33; 1,84; 1,87; 3,60). Artmış kreatinin seviyesi (p değeri:0.003), kronik böbrek yetmezliği (p değeri:0.013), şeker hastalığı (p değeri: 0.038)'nin morbidite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olumsuz etkisi olduğu görüldü. Obezite ve PAH'nın morbidite üzerine zarar verme riskinin arttığı görüldü (HR sırasıyla: 4,58; 1,61).
Sonuç	Bu çalışma bize hayatta kalımın ve morbiditenin EVAT sonrası, ameliyat öncesi ve sonrası faktörlerden etkilendiğini gösterdi. EVAT işlemi öncesi anevrizmanın anatomik özelliklerinin ayrıntılı değerlendirilmesi, işlemten en iyi oranda fayda görülmesi açısından önemlidir.
Anahtar Kelimeler	endovasküler prosedürler; aort anevrizması, abdominal; ölüm oranı; morbidite

Abstract

Objective	Endovascular aortic repair (EVAR) has been preferred increasingly surgical repair for abdominal aortic aneurysms (AAAs). This minimally invasive procedure has favorable effects in the early period but our purpose is to reveal the anatomical and non-anatomical risk factors affecting mortality and morbidity after EVAR in the prolonged period.
Materials and Methods	A total of 96 patients (91 male, 5 female) electively EVAR operated for infrarenal AAAs between September 2014 to January 2019 is included to the study. Preoperative and postoperative computed tomography (CT) scans is controlled periodically and determined individually. Demographic factors, anatomical properties of the AAAs and non-anatomical risk factors are assessed. Kaplan-Meier survival analysis was used to determine survival rates. Cox regression and hazard ratio (HR) was used to assess the relation of these determined factors on mortality and morbidity.
Results	Mean follow up time was 27,45 ± 12,99 months. We found that aortic neck morphology has an statistically significant effect on mortality (p value: 0.046 and HR: 1,73 [1,01-2,96]). Aortic neck angle, cigarette smoking, obesity, peripheral artery disease (PAD), coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease have an increased hazard ratio on mortality (HR in order; 1,39; 1,45; 3,33; 1,84; 1,87; 3,60). Increased creatinine level (p value: 0.003), presence of chronic renal failure (p value: 0.013) and diabetes mellitus (p value: 0.038) have an statistically significant negative effect on morbidity. Obesity and PAD have an increased hazard ratio on morbidity (HR in order; 4,58; 1,61).
Conclusion	This study showed us survival after EVAR procedure is connected with several pre and postoperative factors. Preoperative detailed evaluation for the anatomical properties of aneurysm is important to achieve prolonged benefit and postoperative follow up is crucial.
Keywords	endovascular procedures; endovascular repair; aortic aneurysm, abdominal; mortality; morbidity

Introduction

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is defined as 50 % enlargement of the maximum normal diameter of the infrarenal abdominal aorta and predominantly seen in males to females.¹ There are several risk factors associated with AAAs; such as increased age, cigarette smoking, male sex, atherosclerosis, hypertension (HT) and family history. For all that, some studies showed the risk correlation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obesity with AAAs.² Different population follow-up series vary by countries and age, a mean 5,70 % prevalence is detected and this range from 1,00-12,70 %.^{3,4}

Most of the AAA cases are asymptomatic. Due to this asymptomatic nature of the disease it refers as a silent killer. Autopsy series showed a 0,50 – 3,20 % prevalence of AAAs.¹ Rupture is the mortal result of the AAAs and this is a real emergency of cardiovascular surgery. It is the 13th leading cause of death in the USA and 15 000 people dies per year because of this.⁵ The goal of AAAs detection is to identify asymptomatic AAAs, and secondly an elective surgical repair of aortic aneurysms aims to prevent death from rupture.

The disease is seen commonly in the aged population. The incidence of the disease increases with the advancing age. Percentage of the elderly population (>65 age) in Turkey is 8,74 % to the Turkish Statistical Institute (TUIK). TUIK's population projections showed that the estimated elderly population will increase than currently in developed countries of the world.⁶

The only surgical method was open repair for AAAs before 1991. Parodi et al. described endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm (EVAR) by the year 1991.⁷ EVAR is reported a minimally invasive procedure and reduce intensive care unit stay (ICU), hospital stay, perioperative mortality and patients quality of life is not affected in the early period. But new studies showed that more frequent reinterventions is seen.⁸ In the elderly and high-risk

population EVAR is recommended for AAAs.

We evaluate retrospectively EVAR performed AAA patients in our clinic. AAA is a silent disease and is a real cause of mortality in the elderly population. We know the risk factors of AAAs and related risk factors in open repair. But our aim is to reveal the factors affecting mortality and morbidity in the endovascular aortic repaired AAA patient population.

Materials and Methods

Our study is designed as a retrospective cohort study in single center. A total of 96 patients (91 male, 5 female) who underwent endovascular aortic repair (EVAR) for infrarenal abdominal aort aneurysm between September 2014 – January 2019 in Sakarya University Research and Education Hospital is included to the study. Data of the patients were observed retrospectively from the patients files.

Our center has got some routine preparations before major endovascular surgical procedures. Contrast thoracoabdominal CT (computed tomography), coronary angiography (via radial artery), carotid and peripheral arterial doppler ultrasound was done before surgery. Routine Chest disease clinic consultation was done to all elective patients. Mean follow up time was 27,45 ± 12,99 months. Primary endpoint was 30-day mortality, aneurysm and non-aneurysm related mortality.

Patients who had got infrarenal fusiform abdominal aortic aneurysm upper than 55 mm diameter, saccular aneurysm regardless of diameter, aneurysms with ulcerated plaque, symptomatic and rapidly growing cases were included to the study. Urgent and other procedures combined cases were excluded. All patients had got a major risk factor for open repair.

All EVAR procedures were performed in the angiography unit with one surgical team. Anaconda™ AAA stent graft system-Vascutek (84 patients) and Medtronic™ En-

durant II stent graft systems (12 patients) were used as endovascular stent grafts for the procedures. All operations were performed under general anesthesia. Femoral arteries were used for vascular access. Femoral longitudinal and minimally invasive oblique bikini incisions were used. A purse suture on the femoral artery was used to control the arterial bleeding during the procedure. Postoperative routine follow-up procedure is as follows; tenth day, 3rd month, 6th month, in the first year and then every year after the discharge. If there isn't a complaint or a positive physical examination we are scanning with CT in the 3rd month and in the first year after discharge.

As mentioned before, data were collected from intensive care unit (ICU) and day care unit patient file. Forward clinic and polyclinic examination reports and CT images of the patients were analyzed from the hospital online database. Demographic data, risk factors concomitant to AAAs, comorbidities, laboratory findings such as renal functions, aneurysm diameter, aneurysm type, aneurysm neck properties, aneurysm morphology, mortality information and complications were analyzed for study.

Peri-operative mortality is defined as death within 30 days of the procedure. Morbidity is defined as the presence of aneurysm rupture, graft migration, endoleak, graft thrombosis, peripheral vascular complications, new-onset renal failure and femoral wound healing problems after procedure.

Statistical Analysis: IBM SPSS Statistics version 23.0 was used. Demographic, clinical and continuous numerical variables were summarized with mean, median and standard deviation. Nominal data were summarized with percentage and quantities. Cox regression analysis was used to assess the relation of mortality and morbidity with preoperative and postoperative variables. Independent risk factors were evaluated by Cox regression analysis. Hazard ratios (HR) 95% confidence interval was presented as (95% CI). Kaplan Meier analysis was used for survival and graft

complication distribution statistics. Statistical significance was accepted as $P < 0,05$.

Ethics Committee Approval

Sakarya University Ethics Committee was confirmed to our study with the approval number 71522473/050.01.04/281.

Results

A total of 96 patients were admitted for elective repair of an AAA between September 2014 – January 2019. Only 5 of the patients were women. Emergent cases such as ruptured and dissected aortic aneurysms were excluded. All patients had an indication for surgical intervention and all patients had a minimum one risk factor for open surgical repair. Mean follow up time was $27,45 \pm 12,99$ months. Mean preoperative aneurysm diameter was $59,70 \pm 12,09$ mm. All EVAR operated patients aneurysms diameter was upper than 50 mm except 6 patients. 4 of them have ulcerated plaque, 2 of them were symptomatic saccular aneurysms. All preoperative and demographic details are showed in table 1.

Technical details of the aneurysms are showed in table 2. This data give us information about identifying the hostile status of aortic neck and grading the aortic aneurysm to modify the outcomes of EVAR procedure.⁹

Postoperative data and complication development information investigated. Risk factors affecting mortality and morbidity was assessed with Cox regression analysis. Results are shown in table 3 and 4.

The Cox regression model confirmed that worse morbidity was associated with diabetes mellitus, obesity, peripheral artery disease, the presence of chronic renal failure and significant increase in creatinine postoperatively after EVAR.

Adverse anatomy, aortic neck morphology was also a common feature in patients experiencing mortality and this

was statistically significant with the Cox regression model. There wasn't a statistically significance by the Cox regression analysis but patients with male sex, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, cigarette smoking, peripheral artery disease, aortic neck upper than 60 degree have an increased hazard ratio on mortality after EVAR.

Table 1. Preoperative demographic values and data of the patients.

Variables	Total n=96
Sex	91 male, 5 female
Age (year)	67,51±8,88
HT	87 (90,60 %)
DM	15 (15,60%)
HL	27 (28,12 %)
COPD	46 (47,90 %)
Previous Abdominal Surgery	21 (21,80 %)
Previous Cardiac surgery	19 (19,70 %)
PAD	35 (36,40 %)
CAD	61 (63,50 %)
Cigarette Smoking	52 (54,10 %)
Obesity	10 (10,40 %)
CRF	16 (16,60 %)
Preoperative Ure (mg/dl)	44,99±24,70
Preoperative Creatinine (mg/dl)	1,17±1,11
HD	2 (2,08 %)
LV EF (%)	56,72±7,93
HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus, HL: Hyperlipidemia, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, PAD: Peripheral artery disease, CAD: Coronary artery disease, CRF: Chronic renal failure, HD: Hemodialysis, LV EF: Left ventricular ejection fraction.	

Table 2. Descriptive data of aneurysm

Variables	Frequency (n)	Percent (%)
Aneurysm Type		
Fusiform	86	89,60
Saccular	10	10,40
Aortic Neck Length		
< 15 mm	15	15,60
> 15 mm	81	84,40
Aortic Neck Angle		
<30	56	58,30
30-45	12	12,50
45-60	16	16,70
>60	12	12,50
Aortic Neck Morphology		
Straight	41	42,70
Tapered	14	14,60
Reserve tapered	6	6,25
Angulated	28	29,16
Bulge	7	7,29
Aneurysm Calcification		
Mild (<%25)	42	43,80
Moderate (25-50%)	30	31,30
Severe (>%50)	24	25,00

Table 3. Risk factors affecting morbidity by Cox regression analysis.

Variables	HR (%95 CI)	p value
Age	1,042 (0,949 - 1,144)	0.389
Sex	0,377 (0,011 - 13,21)	0.591
HT	0,646 (0,13 - 3,207)	0.593
DM	0,107 (0,013 - 0,888)	0.038
HL	0,97 (0,21 - 4,469)	0.969
COPD	0,688 (0,141 - 3,361)	0.644
CAD	0,685 (0,282 - 1,665)	0.404
PAD	1,612 (0,529 - 4,909)	0.401
Obesity	4,581 (0,702 - 29,896)	0.112
Cigarette smoking	0,611 (0,164 - 2,285)	0.465
CRF	0,022 (0,001 - 0,448)	0.013
Preop Ure	0,978 (0,912 - 1,05)	0.544
Preop Creatinine	0,313 (0,027 - 3,662)	0.355
Postop Ure	1,012 (0,972 - 1,054)	0.552
Postop Creatinine	31,182 (3,138 - 309,827)	0.003
Saccular aneurysm	23,94 (0,046 - 1278,96)	0.319
Fusiform aneurysm	0,042 (0 - 27,264)	0.338
Aneurysm diameter (mm)	1,01 (0,955 - 1,068)	0.729
Aortic neck length(mm)	0,723 (0,159 - 3,277)	0.674
Aortic neck angulation	0,922 (0,386 - 2,203)	0.855
Aortic neck morphology	0,868 (0,466 - 1,617)	0.656
Aneurysm calcification/Thrombi	0,963 (0,417 - 2,222)	0.929

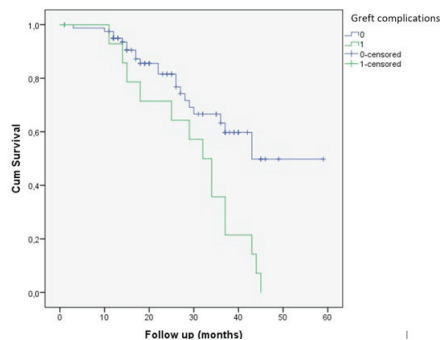
HR: Hazard ratio, HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus, HL: Hyperlipidemia, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CAD: Coronary artery disease, PAD: Peripheral artery disease, CRF: Chronic renal failure

Table 4. Risk factors affecting mortality by Cox regression analysis

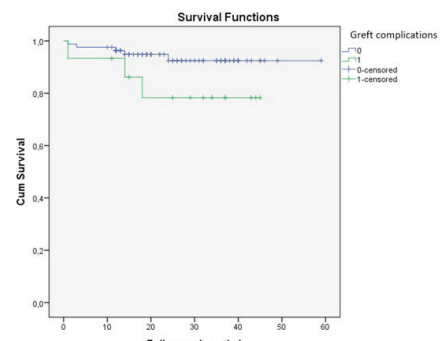
Variables	HR (%95 CI)	p value
Age	1,06 (0,965 - 1,166)	0.225
Sex	3 (0,294 - 30,619)	0.354
HT	0,7 (0,076 - 6,431)	0.753
DM	0,755 (0,086 - 6,625)	0.800
HL	0,341 (0,04 - 2,909)	0.325
COPD	3,6 (0,688 - 18,828)	0.129
CAD	1,877 (0,36 - 9,794)	0.455
PAD	1,839 (0,43 - 7,864)	0.411
Obesity	3,333 (0,575 - 19,328)	0.179
Cigarette smoking	1,454 (0,327 - 6,46)	0.623
CRF	0,695 (0,08 - 6,075)	0.742
HD	0 (0 - 0)	0.999
Preop Ure	0,992 (0,954 - 1,03)	0.665
Preop Creatinine	0,809 (0,249 - 2,635)	0.725
Postop Ure	0,987 (0,951 - 1,024)	0.485
Postop Creatinine	0,522 (0,102 - 2,673)	0.435
Saccular aneurysm	0 (0 - 0)	0.999
Fusiform aneurysm	0 (0 - 0)	0.999
Aneurysm diameter (mm)	1,043 (0,989 - 1,101)	0.123
Aortic neck length(mm)	0,52 (0,095 - 2,861)	0.452
Aortic neck angle	1,398 (0,766 - 2,551)	0.275
Aortic neck morphology	1,73 (1,011 - 2,96)	0.046
Aneurysm calcification/ Thrombi	0,899 (0,362 - 2,234)	0.819

HR: Hazard ratio, HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus, HL: Hyperlipidemia, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease CAD: Coronary artery disease, PAD: Peripheral artery disease, CRF: Chronic renal failure, HD: Hemodialysis.

By Kaplan-Meier analysis, morbidity and mortality analysis to the graft complication status are shown on graphic 1 and 2.



Graphic 1: Morbidity analysis graphic for graft complication status. (p value: 0.138)



Graphic 2: Mortality analysis graphic for graft complication status. (p value 0.105)

Discussion

AAAs are typically asymptomatic disorder until the catastrophic event of rupture. The nature of this silent disease can change the aortic shape to huge diameters leading to dissection of the aorta or the unwanted mortal ending aortic rupture. Despite these frightening endings, endovascular treatment is a less invasive procedure which can reduce risks, allow much quicker patient recovery and can be applicable with good clinical results for high risk patients compared to open surgery. Previous studies showed early-mid and long term results of both techniques in the literature.¹⁰ Our aim is to reveal the factors affecting survival and morbidity after endovascular aneurysm repair. Most of the literature studies have good clinical outcomes with early detected, not complicated suitable infrarenal AAAs.¹⁰ This is what all the surgeons wanted to experience. In the other hand, the dark side of the moon is not as clear as the patient type of less suitable and complicated infrarenal AAAs.

As we know that with the advancing age, the risk of the procedures is increasing proportionally. As one of a result of our study there was a light increase in the risk of mortality and morbidity compared with advancing age. The probability of the light increase of hazard ratio is because the mean age is 67,51 years in our study and this value is under 70 and our number of study population is an another limitation. Previous studies showed the association between long-term survival with age.^{11,12} De Bruin et al. showed age >70 is associated with reduced survival.¹³ With the advancing age, the exposure time of the patient with aneurysm is longened, and this cause an increase in diameter and a complicated morphology.

The other demographic factor is gender. Different studies showed unlike results. Some of them showed a significance with long-term survival with gender, some of them showed no relation with gender.¹⁴ There was no statistical significance on morbidity in our study with gender, but there was an increase in the hazard ratio of mortality in

male sex in our study (HR:3,0 [0,294-30,619]). The reason for this may be that there are only 5 females in our study. Peripheral artery disease (PAD), ischemic coronary artery disease (CAD) and aortic aneurysms has a common side in pathophysiology; atherosclerosis. PAD can cause femoral arterial access problems during endovascular surgical procedure. Our results showed no statistically significance on mortality and morbidity in the presence of PAD. But occurrence risk of morbidity is increased in the presence of PAD (HR: 1,612 [0,529 – 4,909]) and similarly mortality is increased in the presence of PAD too (HR: 1,839, [0,43 – 7,864]). Previous studies showed the relation of all-cause mortality with PAD following EVAR.¹¹ On the other hand ischemic heart disease have conflicting results. Some studies showed as an independent predictor for long-time mortality and some of them found no association.¹⁴ Our results showed no association between morbidity after EVAR but there is an increased hazard risk in the presence of CAD after EVAR (HR: 1,87 [0,36-9,79]).

Previous studies reported the association of obesity and abdominal aortic aneurysms. These studies enounced the increased body mass index or increased waist circumference has an association with the presence of AAAs.^{15,16} Our results showed no statistically significance on mortality and morbidity in the presence of obesity. On the other hand risk increase on mortality and morbidity there is an association with the presence of obesity. In order odds ratio of mortality and morbidity is (HR: 3,333 [0,575 – 19,328]), (HR: 4,581 [0,702-29,896]).

One of the risk factors of abdominal aortic aneurysms is COPD. Meijer et al. in their cohort study, Xiong J in their meta-analyze showed the increased prevalence of AAAs with the presence of COPD.^{17,18} COPD presence with AAAs had a higher risk of all-cause death and morbidity than lack of COPD.^{11,18,19} With the importance of COPD, we assess the pulmonary functions before surgery in our clinic. We perform to the patients spirometry before surgery and make a Chest Diseases clinic consultation

before EVAR. Our study results showed no statistically significance on mortality and morbidity in the presence of COPD. But there is an increase in the hazard ratio on mortality with the presence of COPD and AAAs (HR: 3,6 [0,688 – 18,828]). Closely related case to COPD is an habit; smoking behaviour. As we know that smoking is the major risk factors of atherosclerosis and the result of this pathophysiology. And in addition that atherosclerosis in the abdominal aortic wall lead to AAAs. Takagi et al. reported that smokers have got 9 times greater risk to develop AAAs than to nonsmokers and smoking increases the rupture risk of AAAs.^{20, 21} Koole et al. showed that increased growth with cigarette smoking preoperatively can cause an enlargement after EVAR and this can cause increased risk of graft migration.²² By the way the importance of cigarette smoking is as clear as in the literature the presence of cigarette smoking increased the hazard ratio of mortality after EVAR procedure in our study (HR: 1,454 [0,327-6,46]).

Presence of diabetes mellitus had significant effect on morbidity in our study (p value: 0.038). Previous studies similarly to De Rango's meta-analyze, with the presence of DM survival was affected unfavorably after EVAR.²³ This is mostly result of the effect of DM leading to the cardiovascular events. Another independent factor is chronic renal failure (CRF) and related creatinine level. Several studies showed the poor outcomes and increased mortality after EVAR with the presence of CRF patients.^{12,24,25} We can be count this as; end stage renal disease, hemodialysis requiring CRF, increased creatinine level. Our results showed that CRF and increased creatinin level have a statistically significant effect on morbidity (in order p values are: 0.013, 0.003). On the other hand we couldn't show an effect on mortality with the presence of CRF or increased creatinine level.

Leaving behind the non-aneurysm related factors evaluation, we made an assessment of the the anatomical properties of aneurysm. Most obvious view in the literature is that the diameter of the aneurysm have a strong relation

with the survival.^{12,14,26,27} To sum up of these studies; large aneurysms the outcomes after EVAR procedure was associated with increased rates of mortality (both aneurysm related and unrelated deaths), rupture and surgical conversion. But the large aneurysm definition varies in these studies. In order physicians accept larger aneurysm diameter; 60-64-65-70 mm. Only 34 patients aneurysm diameter was more than 60 mm in our study. The diameter of aneurysm in our patients was upper than 50 mm except 6 patients. Four of these smaller aneurysms have ulcerated plaque and 2 of them were symptomatic saccular aneurysm. Because of this smaller size of large aneurysm population in our study we couldn't achieve statistically significant results. Hazard ratio was slightly increased effect on mortality and morbidity (HR in order: 1,043 [0,989-1,101], 1,01[0,955-1,068]). However Jim et al. showed there is no differences between small (<54 mm, 48,5 mm [38-54]) and large aneurysms (>55 mm, 62,8 mm[55-88]) over 30 days, 1 and 5 years result.²⁸ Saccular aneurysm morphology is an another type of AAAs and if detected endovascular surgical intervention is required independent of diameter. As a result of our study hazard ratio is prominently increased after EVAR with the presence of saccular type (HR: 23,94). Hostile neck concept was defined as the presence of one or all of five important subtitles; aortic neck length, aortic neck diameter, aortic neck angle, Aortic neck morphology and aneurysm calcification.²⁸ The more small neck length, increased angulation, increased diameter and calcification means severe and hostile neck. Here is the landing zone of the graft and the importance of the neck anatomy had shown in a meta-analyze before.²⁹ More angulated upper than 45°-60° , reverse tapered and bulge morphology have the risk of migration, type 1a endoleak and aneurysm related mortality.^{30,31} Boulton et al. showed that upper than 45° angle and short neck (<15 mm) aneurysms had increased type 1 endoleak. And also larger aneurysms and more than 45° angle are poor prognostic criterias.²⁶ Similar to this study Albertini et al reported necks with more angulation and increased in diameter have an increase in endoleak and migration.³² We found that aortic neck morphology

has an statistically significant effect on mortality (p value: 0.046 and HR: 1,73 [1,011-2,96]). Increased aortic neck angle has an increased hazard ratio (HR: 1,398 [0,766 – 2,551]). In our study, because the number of patients with severe calcification and short neck length was small, we couldn't achieve statistically significant values.

Limitations of the study: Our most prominent limitation was the small number of the patients. Although there were 96 patients in our study, the results were not enough to show significance in some cases. We can report more powerful statistics with wider and more patient including population.

In conclusion; endovascular repair is feasible for abdominal aortic aneurysms. However, aortic neck morphology was correlated with a significant increase in mortality. Diabetes, chronic renal failure and increased creatinine level were significantly associated with increased morbidity.

References

- Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M et al. Management of abdominal aortic aneurysms practice guidelines of the european society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: 1-58.
- Wang L, Djousse L, Song Y, Akinkuolie AO, Matsumoto C, Manson JE, Sesso HD. Associations of diabetes and obesity with risk of abdominal aortic aneurysm in men. *Journal of Obesity* 2017; 2017: 1-11 <https://doi.org/10.1155/2017/3521649>.
- Stather PW, Sidloff DA, Rhema IA, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. A review of current reporting of abdominal aortic aneurysm mortality and prevalence in the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47(3): 240-242.
- Kühnl A, Erk A, Trenner M, Salvermoser M, Schmid V, Eckstein HH. Incidence, treatment and mortality in patients with abdominal aortic aneurysms— an analysis of hospital discharge data from 2005–2014. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 391–8.
- Lee YTM. Historical Development of Modern Surgery in America. *Advances in Historical Studies* 2016; 5(04): 168-182.
- Turkish Statistical Institutes report of 2018-2080 population projections http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1027.
- Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 1991; 5(6): 491-9.
- Lederle FA, Kane RL, MacDonald R, Wilt TJ. Systematic review: repair of unruptured abdominal aortic aneurysm. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146(10): 735-741.
- Chaikof EL, Fillingier MF, Matsumura JS, Rutherford RB, White GH, Blankensteijn JD, et al. Identifying and grading factors that modify the outcome of endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002; 35(5): 1061-1066.
- Akbulut M, Aksoy E, Kara I, Çelik EC, Rabuş MB, Çekmecelioglu D et al. Comparison of short-and mid-term results of open surgery versus endovascular stent graft repair of abdominal aortic aneurysms. *Turkish Journal of Vascular Surgery* 2017; 26(1): 5-11.
- Khasram M, Jenkins JS, Jenkins J, Kruger AJ, Boyne NS, Foster WJ et al. Long-term outcomes and factors influencing late survival following elective abdominal aortic aneurysm repair: A 24 –year experience. *Vascular* 2016; 24(2): 115-25.
- Boult M, Maddern G, Barnes M, Fitridge R. Factors affecting survival after endovascular aneurysm repair: Results from a population based audit. *Eur J Endovasc Surg* 2007; 34: 156-162.
- De Bruin JL, Baas AF, Heymans MW, Buimer MG, Prinssen M, Grobbee DE et al. DREAM Study Group. Statin therapy is associated with improved survival after endovascular and open aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;59: 39-44
- Guilherme MR, Jose OP, Armando M. Predictors of long-term mortality following elective endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *International Angiology* 2018; 37(4): 277-285.
- Stackelberg O, Björck M, Sadr-Azodi O, Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Obesity and abdominal aortic aneurysm. *British Journal of Surgery* 2013;100(3), 360-366.
- Cronin O, Walker PJ, Golledge J. The association of obesity with abdominal aortic aneurysm presence and growth. *Atherosclerosis* 2013; 226(2), 321-327.
- Meijer CA, Kokje VB, van Tongeren RBM, Hamming JF, van Bockel JH, Möller GM et al. An association between chronic obstructive pulmonary disease and abdominal aortic aneurysm beyond smoking: results from a case-control study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44:153–7.
- Xiong J, Wu Z, Chen C, Guo W. Chronic obstructive pulmonary disease effect on the prevalence and postoperative outcome of abdominal aortic aneurysms: A meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6, 25003: 1–12, doi:10.1038/srep25003.
- Liao KM, Chen CY. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on patients with aortic aneurysms: a nationwide retrospective cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 2017; Sep 3; 7(9) e015806. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015806.
- Takagi H, Umemoto T. Smoking promotes pathogenesis of aortic aneurysm through the 5-lipoxygenase pathway. *Med. Hypotheses* 2005; 64: 1117–1119.
- Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance: UK Small aneurysm Trial Participants. *Ann Surg* 1999; 230: 289-296
- Koole D, Moll FL, Buth J, Hobo R, Zandvoort H, Pasterkamp G et al. The influence of smoking on endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012; 55(6): 1581-1586.
- De Rango P, Farchioni L, Fiorucci B, Lenti M. Diabetes and abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc and Endovasc Surg* 2014; 47(3): 243-261.
- Komshian S, Farber A, Patel VI, Goodney PP, Schermerhorn ML, Blazick EA et al. Patients with end-stage renal disease have poor outcomes after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2019; 69(2): 405-13.
- Azizzadeh A, Sanchez LA, Miller CC, Marine L, Rubin BG, Safi HJ et al. Glomerular filtration rate is a predictor of mortality after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2006; 43(1): 14-18.
- Boult M, Babidge W, Maddern G, Barnes M, Fitridge R on behalf of the Audit Reference Group. Predictors of success following endovascular aneurysm repair: mid-term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 123-129.
- Peppelenbosch N, Buth J, Harris PL, Marrenwijk Cv, Fransen G, for the EUROSTAR Collaborators. Diameter of abdominal aortic aneurysm and outcome of endovascular aneurysm repair: Does size matter? A report from EUROSTAR. *J Vasc Surg* 2004; 39: 288-97.
- Jim J, Rubin BG, Geraghty PJ, Criado FJ, Sanchez LA. Outcome of endovascular repair of small and large abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 306-14.
- Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Kuhan G, Murray D. A meta-analysis of outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair in patients with hostile and friendly neck anatomy. *J Vasc Surg* 2013; 57(2): 527-538.
- Leurs LJ, Kievit J, Dagnelie PC, Nelemans PJ, Buth J. Influence of infrarenal neck length on outcome of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Journal of Endovascular Therapy* 2006; 13(5): 640-648.
- Hobo R, Kievit J, Leurs LJ, Buth J. Influence of severe infrarenal aortic neck angulation on complications at the proximal neck following endovascular AAA repair: a EUROSTAR study. *Journal of Endovascular Therapy* 2007; 14(1): 1-11.
- Albertini JN, Kallias S, Travis S, Yusuf SW, Macierewicz JA, Whitaker SC et al. Anatomical risk factors for proximal perigraft endoleak and graft migration following endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 308-312.

2-Aminoetoksidifenil Borat'ın Akut Serebral İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerindeki Etkisi: Deneysel Bir Çalışma

Effect of 2-Aminoethoxydiphenyl Borate on Acute Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury: An Experimental Study

Tuba Demirci¹, Nuray Bilge², Özlem Özgül Abuç¹, Nuh Çağrı Karaavcı³

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD, Erzurum

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Erzurum

³ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji ABD, Erzurum

Yazışma Adresi / Correspondence:

Tuba Demirci

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 25240, Erzurum, TÜRKİYE

T: +90 505 713 63 44 E-mail: : drtubademirci@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 13.02.2020

Orcid :

Tuba Demirci <https://orcid.org/0000-0002-8814-9648>

Nuray Bilge <https://orcid.org/0000-0002-9328-1678>

Özlem Özgül Abuç <https://orcid.org/0000-0001-9852-8839>

Nuh Çağrı Karaavcı <https://orcid.org/0000-0002-4316-3614>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):74-81) Doi: Doi: 10.31832/smj.637779

Öz

Amaç	Serebral iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarında hücre ölümüne neden olan faktörlerin başında hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artış gelmektedir. Depo kontrollü Ca^{2+} girişi (Store operated Ca^{2+} entry, SOCE), hücre içine Ca^{2+} girişinden sorumludur ve Orai1, stromal etkileşim molekülü 1 (Stromal-interacting molecule1, STIM1) ve Stromal etkileşim molekülü 2 (Stromal-interacting molecule2, STIM2) proteinleri aracılığıyla gerçekleşir. 2-Aminoetoksidifenil Borat (2-APB), hücreye depo kontrollü Ca^{2+} girişini engelleyen kimyasal bir ajandır. Bu çalışmada deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan serebral I/R modelinde meydana gelen hasarda 2-APB'nin olası koruyucu etkisi araştırıldı.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmada, on sekiz erkek sıçan 3 gruba ayrıldı (n=6). Sham grubunda cerrahi prosedür uygulandı ancak serebral I/R modeli oluşturulmadı. Serebral I/R ve serebral I/R-2APB grubundaki sıçanlara I/R modeli oluşturuldu. Bir saat sonra reperfüzyon sağlandı. Serebral I/R-2APB grubundaki sıçanlara reperfüzyondan 10 dk önce 2-APB uygulandı. Reperfüzyondan 3 saat sonra sıçanlara ötenazi uygulanarak beyinleri çıkarıldı. Sıçan beyin dokularında meydana gelen değişiklikler histokimyasal yöntemlerle, TUNEL metoduyla ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.
Bulgular	Serebral I/R grubunda, sham grubuna kıyasla histolojik yapının bozulduğu, apoptozun ve Orai1, STIM1 ve STIM2 proteinlerinin ekspresyonunun arttığı belirlendi. 2-APB uygulanan grupta ise doku hasarının ve apoptotik hücrelerin azaldığı, Orai1, STIM1 ve STIM2 ifadesinin belirgin şekilde inhibe edildiği ortaya konuldu.
Sonuç	Sonuç olarak, serebral I/R hasarlı dokuda 2-APB'nin hücreye SOCE aracılı Ca^{2+} girişini azaltarak apoptozun ve nöronal hasarın azaltılmasında etkili olabileceği ortaya konuldu.
Anahtar Kelimeler	serebral iskemi; iskemi-reperfüzyon hasarı; apoptoz; 2-aminoetoksidifenil borat

Abstract

Objective	In cerebral ischemia-reperfusion (I/R) injury, an increase in intracellular calcium concentration is the leading factor in cell death. The store-operated Ca^{2+} entry (SOCE) is responsible for Ca^{2+} entry into the cell and takes place mediated by the Orai1, Stromal-interacting molecule1 (STIM1), and Stromal-interacting molecule2 (STIM2) proteins. 2-Aminoethoxydiphenyl Borate (2-APB) is a chemical agent that prevents store-operated Ca^{2+} entry into the cell. In this study, it was investigated the possible protective effect of 2-APB on the occurred injury in the experimental cerebral I/R model in rats.
Materials and Methods	In the study, eighteen male rats were divided into three groups (n=6). In the Sham group, only surgical procedure was applied without cerebral I/R model. Ischemia-reperfusion model was created for rats in the cerebral I/R and cerebral I/R-2APB groups. Reperfusion was realized one-hour later. Ten-minutes before reperfusion, 2-APB was administered to the rats in the cerebral I/R-2APB group. After three hours of reperfusion, the rats were sacrificed and their brains were removed. The changes that occurred in the brain tissues were investigated by using histochemical methods, the TUNEL, and immunohistochemical staining.
Results	In the cerebral I/R group, it was determined that the histological structure was impaired and apoptosis and expression of Orai1, STIM1, and STIM2 proteins were increased compared to the sham group. In the 2-APB administrated group, it was revealed that the tissue damage and apoptotic cells were decreased, and Orai1, STIM1, and STIM2 expression were significantly inhibited.
Conclusion	As a result, it has been demonstrated that 2-APB may be effective in decreasing apoptosis and neuronal damage by reducing SOCE-mediated Ca^{2+} influx into the cell in cerebral I/R damaged tissue.
Keywords	cerebral ischemia; ischemia-reperfusion injury; apoptosis; 2-aminoethoxydiphenyl borate

Giriş

Beyin iskemisi insan sağlığını olumsuz olarak etkileyen ve yaşamı için tehdit oluşturan bir durumdur.¹ İskemik beyin hasarı, nöronların yetersiz oksijene maruz kalması sonucu ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir.² Serebral iskem-reperfüzyon (İ/R) yaralanması, lökosit infiltrasyonu, oksidatif stres, kalsiyum artışı, beyin-kan bariyerinin bozulması, kılcal damarlarda hipoperfüzyon ve mikrodamar hiperpermeabilitesi gibi birçok durum ile ilişkilidir.^{3,4} Ancak İ/R sonrası meydana gelen hücre hasarının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sitolik Ca^{+2} birikimi hücre ölümünde önemli bir rol oynar. İskemi sırasında, dokuda oksijen eksikliği sonucu oluşan hasar ve ATP azalmasına bağlı olarak hücrede hemoastazı sağlamak için membran iyon pompa düzeylerinde azalma olur. Hücre içi depolardan Ca^{+2} sızması hücre membranında depo kontrollü Ca^{+2} kanallarının (Store operated canal, SOC) aktivasyonuna ve sitosolik Ca^{+2} konsantrasyonunda artışlara neden olur. Hücrede, Ca^{+2} fazlalığı sonucu sitokrom c, apoptoz teşvik edici faktör ve diğer birtakım moleküllerin salınımı artar ve bu durum hücre ölümüne neden olur.^{5,6} Hücreler, sitoplazmalarında Ca^{+2} seviyelerini, çeşitli gelişmiş mekanizmalar aracılığı ile düşük tutarlar. Bu mekanizmalardan biri özelleşmiş hücre organelleri içerisinde Ca^{+2} depolanmasıdır. Endoplazmik retikulum, hücre içerisinde önemli bir Ca^{+2} depo organelidir.⁷ Depo kontrollü Ca^{+2} girişi (Store operated Ca^{2+} entry, SOCE), endoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınımı ile başlayan bir durumdur ve plazma membranı aracılığıyla hücreye sürekli Ca^{+2} akışı sağlar. Hücreye Ca^{+2} girişi, endoplazmik retikulumun doluluk durumuna göre belirlenir. SOCE'nin, endoplazmik retikulumlardan Ca^{+2} boşalmasını sağlama ve depo kontrollü Ca^{+2} girişini sağlayan kanalları aktive etme gibi işlevleri vardır. Diğer bir görevi de; endoplazmik retikulumun Ca^{+2} ile dolması ve bu doludan sonra reseptörler aracılığı SOC'ların inaktive olmasıdır.^{8,9} Stromal etkileşim molekülü 1 (Stromal-interacting molecule1, STIM1) proteini endoplazmik retikulumda bulunur ve farklı fonksiyonlara sahiptir. Lümen kısmında Ca^{+2} bağlayıcı bir domaini vardır. Bu domain bu proteinin endoplazmik retikulum içindeki Ca^{+2}

değişikliklerini algılamasını sağlar.¹⁰ STIM1, endoplazmik retikulum içinde Ca^{+2} seviyesi düştüğünde yapısal değişikliğe giderek oligomerize olur ve yer değiştirerek endoplazmik retikulum-plazma membranı bağlantısı oluşturur. Plazma membranı üzerinde bulunan seçici SOC olan Orai1 kanalları açılır ve matriksden sitozole Ca^{+2} geçişini sağlar. Endoplazmik retikulum-plazma membranı bağlantıları, endoplazmik retikulum Ca^{+2} ile geri dolunca yerinden ayrılır ve Orai1 kanalları kapanır. Böylelikle plazma membranından sitozole Ca^{+2} akışı durur.¹¹⁻¹⁴

İskemik olaylarda SOCE artışıyla dokuda hasar meydana gelmektedir. Yapılan bir çalışmada, sıçanlarda global beyin iskemisi oluşturulmuş ve iskemisi sonrası erken dönemde SOCE, STIM1 siRNA kullanılarak baskılanmıştır. Sonuç olarak da, STIM1 ve Orai1 ifadesinin belirgin şekilde inhibe edildiği ve nöronlarda Ca^{+2} azaldığı, hatta STIM1 siRNA enjeksiyonundan sonra sıçanların nörolojik fonksiyonlarının iyileştiği tespit edilmiştir.¹⁵

Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki artışlar hemen hemen bütün hücre tiplerinde farklı fonksiyonları kontrol ederler.¹⁶ 2-Aminoetoksidifenil borat (2-APB), endoplazmik retikulumda bulunan inozitol trifosfat (IP3) reseptörlerini bloke ederek Ca^{+2} salınımını inhibe eden kimyasal bir ajandır.¹⁷ 2-APB, Ca^{+2} salınımını inhibe etmek ve Ca^{+2} 'yı azaltmak amacıyla birçok çalışmada kullanılmıştır.¹⁸

Literatürde serebral iskemisi ve reperfüzyon hasarında 2-APB'nin etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız bu çalışmada SOCE inhibitörü olan 2-APB'nin serebral iskemisi ve reperfüzyon hasarı üzerindeki olası koruyucu ve tedavi edici etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Deney Hayvanları: Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 30.06.2016 tarih ve 124 nolu kararı ile onaylandı ve tüm uygulamalar Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanım Kılavuzu prensiplerine göre hayvan hakları korunarak gerçekleştirildi. Hayvanlar,

Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden alındı ve çalışma aynı merkezde 2016 yılı Kasım ayı içinde gerçekleştirildi. Çalışmada, 250-300 g arasında vücut ağırlığına sahip 18 adet erkek Sprague Dawley sıçan kullanıldı.

Deneysel Tasarım: Sıçanlar her bir grupta 6 adet olacak şekilde rastgele üç gruba ayrıldı. Gruplar, sham grubu (Grup I, n= 6), serebral iskemi/reperfüzyon (İ/R) grubu (Grup II, n= 6) ve serebral iskemi/reperfüzyon+2APB (İ/R+2APB) grubu (Grup III, n=6) olarak belirlendi. Sıçanlara ketamin (100 mg/kg) ve klorpromazin (25 mg/kg) intraperitoneal enjeksiyonla verilerek anestezi sağlandı. Çalışmada orta serebral arter iskemi ve reperfüzyonunu sağlamak için boyun ön bölümünde yaklaşık 3 cm'lik orta hat insizyonunu yapıldı. Sağ karotis kommunis, eksternal ve internal karotid arterler ortaya çıkarıldı. Sağ eksternal karotid arterden silikon kaplı naylon filamentle girilerek internal karotid artere ilerlendi ve hafif bir direnç hissedildiği zaman monofilamentin orta serebral artere ulaştığı kabul edildi. Cilt kapatılarak operasyona son verildi. Bir saatlik iskemi süresi sonunda filament çıkarılarak reperfüzyon sağlandı.^{19, 20} Reperfüzyondan 10 dk önce 2-APB 4 mg/kg dozuyla intraperitoneal olarak uygulandı.

Nörolojik Durumun Değerlendirilmesi: Reperfüzyondan 3 saat sonra deney hayvanlarının davranışları nörolojik yönden incelendi. Motor ve davranışsal değişimler 0-4 puan arasında skorlama yapılarak değerlendirildi.²⁰⁻²² Bu skorlamaya göre;

0 puan: nörolojik defisit yok

1 puan: lezyonun karşı tarafındaki ayakta fleksiyon ve güç kaybı

2 puan: yürürken güç kaybının olduğu tarafa doğru dönerek daire çizme

3 puan: hafif itme sonucunda güç kaybının olduğu tarafa düşme

4 puan: spontan olarak yürüyememe ve bilinç düzeyinde azalma

Nörolojik durumun değerlendirilmesinin ardından sıçan-

lara ötenazi uygulandı ve sakrifiye edilen hayvanların beyinleri alındı.

Sıçan Beyinlerinin Histolojik Analizi: Beyin dokuları %10'luk nötral formalin içinde 72 saat boyunca fikse edildi, daha sonra dereceli alkol serilerinden ve 3 farklı ksilenlerden geçirilerek sırasıyla dehidrate edildi ve şeffaflaştırıldı. Eriyik haldeki parafinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömülen beyin dokularından mikrotom (Leica RM2235, Leica Instruments, Nussloch, Germany) ile 5 µ kalınlığında kesitler alındı. Histolojik inceleme için kesitler Hematoksilen-Eozin (H-E) boyasıyla boyandı ve kamera ataçmanlı Nikon Eclips E600 (Tokyo, Japan) mikroskop altında değerlendirilerek resimleri çekildi.

TUNEL Metodu: Beyin hasarının derecesi ve beyinde apoptoz varlığı, In Situ Cell Death Detection Kiti (Indianapolis, IN, USA) kullanılarak TUNEL (TdT-mediated dUTP nick end labelling) analizi ile belirlendi. Normal nöronlar soluk ve mavi olarak görülürken, apoptotik nöronlar koyu kahverengi boyandı. Slaytlar ışık mikroskobu (Nikon Eclipse E600, Tokyo, Japan) altında incelendi ve her beyin kesitinde, rasgele seçilen 10 farklı alanda, TUNEL pozitif ve normal nöronlar sayılarak apoptotik indeks hesaplandı (büyütme, 200x). TUNEL pozitif nöronların tüm nöronlara oranı olan apoptotik indeks yüzde olarak ifade edildi.^{23,24}

Orai1, STIM1 ve STIM2 Proteinlerinin İmmünohistokimyasal Analizi: Parafin bloklardan pozitif şarjlı lamalar üzerine alınan 5 µ kalınlığındaki kesitlerde STIM1, STIM2 ve Orai1 (Santa-Cruz) proteinlerinin ekspresyonunu belirlemek amacıyla immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı. Boyama işlemi VENTANA BenchMark GX System (Ventana Medical Systems) cihazında otomatik olarak gerçekleştirildi ve Ultraview Universal DAB Detection Kit kullanıldı. STIM1, STIM2 ve Orai1 primer antikorları sırasıyla 1/100, 1/100 ve 1/50 oranlarında dilüe edilerek kesitlerin üzerine damlatıldı ve 37°C'de 32 dk inkübe edildi. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra slaytlar entellan ile kapatılarak Nikon Eclipse E600 (Nikon, Tokyo,

Japan) ışık mikroskobu altında incelendi ve fotoğrafları çekildi. Her grup için Ori1, STIM1 ve STIM2 immüno-reaktivitesi semi-kantitatif bir metot kullanılarak değerlendirildi ve immünoreaktivite skorları (İRS) hesaplandı (Tablo 1).²⁵

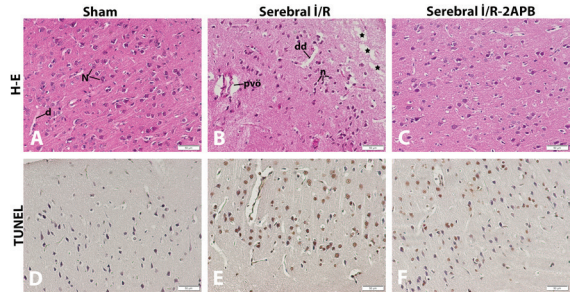
Tablo 1. İmmünoreaktivite skoru (İRS) hesaplanması		
A (pozitif hücrelerin yüzdesi)	B (boyanma yoğunluğu)	İRS skoru (A × B)
0 = pozitif hücre yok	0 = boyanma yok	0-1 = negatif
1 = pozitif hücreler <% 10	1 = hafif boyanma	2-3 = hafif
2 = pozitif hücreler %10-50	2 = orta derecede boyanma	4-8 = orta
3 = pozitif hücreler %51-80	3 = yoğun boyanma	9-12 = güçlü pozitif
4 = pozitif hücreler >80%		

İstatistiksel Analiz: Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 20 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçların gruplar arası karşılaştırılmasında, istatistiksel farklılıklar ve önem seviyelerinin belirlenmesinde nonparametrik bir test olan Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunduğu, ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma (ort±SS) olarak verildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Serebral İ/R Uygulanmış Sıçan Beyinlerinde 2-APB'nin Nörolojik Defisit Skoru Üzerindeki Etkisi: Her üç gruptaki sıçanların ortalama nörolojik defisit skorları sham grubunda 0,17±0,41, serebral İ/R grubunda 3,33±0,52, serebral İ/R-2APB grubunda 2,17 ± 0,75 idi ve gruplar arasında farklılık vardı (p=0,001). Serebral İ/R grubuna ait nörolojik defisit skoru sham grubundakinden anlamlı derecede yüksekti (p=0,002). Bununla birlikte, bu artışın ve serebral İ/R hasarında görülen nörolojik defisitlerin 2APB'nin verilmesiyle belirgin şekilde azaldığı görüldü (p=0,016).

Serebral İ/R Uygulanmış Sıçan Beyinlerinde 2-APB'nin Histolojik Bulgular Üzerindeki Etkisi: Sham grubuna ait beyin kesitlerinde kortekste nöron hücreleri sıkıca hizalanmıştı, nükleolusları ve nükleer kromatini belirgindi (Şekil 1A). Serebral İ/R grubunda beyin korteksinde nöronlar gevşek şekilde hizalanmıştı, hücresel pleomorfizm, sitoplazmik büzüşme ve koyu boyanan nöronlarda piknotik çekirdek varlığı dikkat çekiciydi. Bu nöronların çekirdekleri belirgin değildi ve yoğun eozinofilik boyanan sitoplazmaya (red nöron) sahiplerdi. Ayrıca kortekste nöropilde vakuolizasyonla birlikte yaygın interstisyel ödem ve nekrotik değişiklikler görülmekteydi. Ek olarak vasküler yapılarda genişleme, konjesyon ve perivasküler ödem izlendi (Şekil 1B). Serebral İ/R'den önce 2-APB verilmesiyle sıçan beyininde görülen vasküler konjesyon ve nekrotik değişikliklerin belirgin olarak azaldığı izlendi. Nöronların görünümü ve düzenlenişi sham grubuna yakındı (Şekil 1C).



Şekil 1. Tüm gruplara ait beyin kesitlerinin ışık mikroskopik görüntüleri. A, B ve C: H-E ile boyanmış kesitler. N: normal nöron, d: damar, n: piknotik görünüm, dd: dilate damar, pvö: perivasküler ödem, *: vakuolizasyonla birlikte yaygın interstisyel ödem. D, E ve F: TUNEL metoduyla boyanmış kesitler. TUNEL pozitif nöronlar koyu kahverengi renkte görülmekte. Barlar: 50 mikrometre.

Serebral İ/R Uygulanmış Sıçan Beyinlerinde 2-APB'nin Nöronal Apoptoz Üzerindeki Etkisi: Serebral İ/R hasarında apoptoz sonucu ortaya çıkan nöronal kaybı değerlendirmek ve 2-APB'nin nöronal apoptoz üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla TUNEL metodu kullanıldı ve TUNEL pozitif hücreler değerlendirildi. Serebral İ/R grubu, sham grubuyla karşılaştırıldığında apoptotik indekste bir

artış olduğu tespit edildi ($p=0,004$) (Şekil 1D ve 1E) (Tablo 2). Serebral İ/R-2APB grubunda ise apoptotik indeks

serebral İ/R grubuna kıyasla belirgin bir şekilde azalmıştı ($p=0,004$) (Şekil 1F) (Tablo 2).

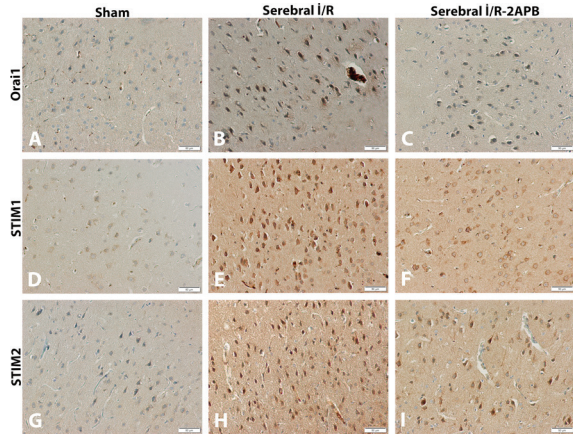
Tablo 2. Tüm gruplara ait apoptotik indeks ve Orai1, STIM1 ve STIM2 proteinlerinin İRS skorları

Skorlar	Sham (ort $\pm$ SS)	Serebral İ/R (ort $\pm$ SS)	Serebral İ/R -2APB (ort $\pm$ SS)	p değeri
Apoptotik indeks	0,08 $\pm$ 0,015	0,78 $\pm$ 0,08	0,14 $\pm$ 0,03	0,004
Orai1 İRS skoru (ort $\pm$ SS)	0,33 $\pm$ 0,52	9,50 $\pm$ 2,26	4,17 $\pm$ 1,60	0,006
STIM1 İRS skoru (ort $\pm$ SS)	0,67 $\pm$ 0,81	10,00 $\pm$ 2,45	4,83 $\pm$ 1,32	0,007
STIM2 İRS skoru (ort $\pm$ SS)	0,83 $\pm$ 0,98	9,50 $\pm$ 1,22	5,33 $\pm$ 1,03	0,002

İ/R: iskemi-reperfüzyon
İRS: immünoaktivite skoru
2APB: 2-Aminoetoksifenil Borat
ort: ortalama
SS: standart sapma

Sonuçlarımız, serebral İ/R durumunda reperfüzyondan önce 2-APB uygulanmasının beyinde nöronal apoptozu önlediğini gösterdi.

Serebral İ/R Uygulanmış Sıçan Beyinlerinde 2-APB'nin Orai1, STIM2 ve STIM1 Protein Ekspresyonu Üzerindeki Etkisi: Hücreye depo kontrollü Ca^{+2} girişinde önemli rol oynayan Orai1, STIM1 ve STIM2 proteinlerinin immünoaktivitesi İRS skoru hesaplanarak belirlendi. Orai1, STIM1 ve STIM2 proteinlerinin İRS skoru, serebral İ/R grubunda sham grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde yüksekti ($p=0,003$) (Tablo 2) (Şekil 2B, 2E ve 2H). Serebral İ/R-2APB grubunda her üç proteine ait İRS skorunda serebral İ/R grubuna kıyasla anlamlı bir düşüş izlendi (sırasıyla $p=0,06$, $p=0,07$ ve $p=0,002$) (Tablo 2) (Şekil 2C, 2F ve 2I). Çalışmamızda, 2-APB'nin, serebral İ/R sonrası sıçanların beyinlerinde artan Orai1, STIM1 ve STIM2 protein seviyelerini azalttığını gözlemledik.



Şekil 2. Tüm gruplara ait beyin kesitlerinde Orai1, STIM1 ve STIM2 protein ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak gösterilmesi. Barlar: 50 mikrometre.

Tartışma

Vasküler nedenlerle meydana gelen iskemik beyin hasarları ölümle sonuçlanabilen ciddi klinik durumlardır. Tedavi maliyetinin yüksek olması ve hastalarda iş gücü kaybına yol açması nedeniyle tedavisinin erken ve etkili yapılması büyük önem taşımaktadır.²⁶ İskeminin genişliği ve süresi-ne bağlı olarak hücresel hasarın derecesi belli olur. Tedavide trombolitik ajanların kullanılması ile iskemik hasara

ek olarak reperfüzyon hasarı da gündeme gelmiştir. Kan akımının yeniden sağlanması ile oluşan reperfüzyon, mevcut hasarı daha da artırabilir.⁵ Yani iskemik beyin dokusunda kan akımının yeniden gerçekleşmesi fonksiyonel olarak düzelmeyi tam anlamıyla sağlayamamaktadır.²⁷ İskemi-reperfüzyon hasarının patogenezinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Son zamanlarda hücrel Ca^{+2} homeostazının İ/R hasarını önlemek için önemli bir strateji olduğu üzerinde durulmaktadır.^{28,29} Sağlıklı beyin dokusunda ekstrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundan daha yüksektir ve bu durum beyin ihtiyacına göre düzenlenir. İskemik bir beyinde artan ATP kaybı, intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonunun artmasına ve normal fizyolojik yolların aşırı uyarılması ile nöronal hasara neden olur.³⁰⁻³² İnmede, endoplazmik retikulumda oluşan Ca^{+2} dengesizliği beyin hasarına neden olmaktadır.³³ Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki artışlar hemen hemen bütün hücre tiplerinde farklı fonksiyonları kontrol ederler.¹⁶ Serebral İ/R hasarında intrasellüler Ca^{+2} miktarının artmasına neden olan SOCE aktive olmakta ve onunla ilişki Orai1 ve STIM1 proteinlerinin ekspresyonu artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, sıçanlarda global iskemik oluşturulmuş ve iskemik sonrası erken dönemde SOCE'nin STIM1 siRNA kullanılarak baskılanması sonucu, STIM1 ve Orai1 ifadesinin belirgin şekilde inhibe edildiği ve nöronlarda Ca^{+2} konsantrasyonunun azaldığı, hatta STIM1 siRNA enjeksiyonundan sonra sıçanların nörolojik fonksiyonlarının iyileştiği tespit edilmiştir. Başka bir ifadeyle, STIM1 ve Orai1'in fazla ifadesi, iskemik hasar sonucu hücreye aşırı miktarda Ca^{+2} girişinden sorumludur ve bu girişin inhibe edilmesi nöronal sağkalımı artırmaktadır. Bu veriler, SOCE'nin iskemik hasarda nöronal hücre ölümünden sorumlu eksitotoksisite dışında bir diğer mekanizma olduğunu desteklemektedir.¹⁵ Kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin over dokusunda İ/R hasarının önlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir.³⁴ 2-APB bir SOCE inhibitörüdür ve birçok çalışmada over, karaciğer, böbrek, testis ve kulak gibi organlarda İ/R hasarını azaltmak amacıyla kullanılmıştır.³⁵⁻³⁹ 2-APB, İ/R yaralanması sonucu oluşan patofizyolojik yolların farklı aşamalarını hedefleyebilir ve

etki mekanizmasının en iyi yolu, hücre içi kalsiyum birikimini ve apoptoza yol açan olayları önlemektir.^{36,40}

Çalışmamızda serebral İ/R modeli oluşturulan sıçanlara reperfüzyondan 10 dk önce bir SOCE inhibitörü olan 2-APB verilerek beyinde oluşabilecek hasarı önlemede rolü olup olmadığı araştırıldı. Sham grubundaki sıçanlarda nörolojik defisit yoktu ve serebral İ/R modeli uygulanan sıçanlarda belirgin bir nörolojik defisit izlendi. Serebral İ/R hasarı oluşturulan sıçanlara reperfüzyondan önce 2-APB verilmesiyle, bu hasar sonucu klinik olarak ortaya çıkan nörolojik defisitlerin azaldığı belirlendi. Sıçan beyinleri histolojik olarak incelendiğinde de beyin dokusundaki intersitisyel ödemin ve apoptozun azaldığı gözlemlendi ve ilaveten SOCE ile ilişkili proteinler olan Orai1, STIM1 ve STIM2'in ekspresyonlarında da bir azalma tespit edildi. Serebral İ/R modeli yapılan çalışmalarda histolojik olarak kortekste gevşek düzenlenmiş nöronlar ve koyu renkli piknotik nükleusların görüldüğü, özellikle serebellar kortekste nöronların zarar gördüğü ve kırmızı nöronlar olarak adlandırılan eosinofilik boyanmış zarar görmüş nöronların varlığı belirtilmiştir.^{41,42} Işık mikroskopik incelemede sham grubunda serebral kortekste nöron ve damar yapıları normaldi. Serebral İ/R uygulanan grupta özellikle kortekste hasar vardı ve bol miktarda dağınık halde görülen piknotik çekirdekli nöronlar izlendi. 2-APB verilen sıçanların beyinlerinde kırmızı nöronlar belirgin şekilde azalmıştı ve nöronlar serebral İ/R grubuna göre daha düzenli olarak dizilmişti. Yapılan başka bir çalışmada, serebral İ/R oluşturulan sıçan beyinlerinde H-E boyamada vakuolizasyonlarla birlikte ödemi bir morfolojinin varlığı rapor edilmiştir.⁴³ Çalışmamızda da serebral İ/R grubunda, beyin korteksinde interstisyel ödem belirlendi ve 4 mg/kg doz 2-APB uygulanan serebral İ/R +2APB grubunda bu ödemin azaldığı tespit edildi.

TUNEL analizi, nükleustaki DNA kırıklarının tespit edilmesini sağlayarak apoptozun tanınmasını sağlayan bir yöntemdir.^{44,45} Çalışmamızda sıçanların beyin korteksindeki apoptotik hücreler TUNEL metodu ile gösterildi.

Serebral İ/R oluşturulan sıçanlarda TUNEL pozitif hücrelerde sham grubundakilere göre belirgin bir artış vardı. Reperfüzyondan önce 4 mg/kg dozunda 2-APB uygulanan grupta iskemi grubuna göre TUNEL pozitif nöronlarda anlamlı bir azalma olduğu belirlendi. Yaptığımız histolojik incelemeler, reperfüzyondan önce 2-APB uygulanmasının serebral İ/R hasarında meydana gelen yapısal hasarı hafiflettiğini, apoptotik hücre sayısını azalttığını ve beyini apoptozdan koruyabildiğini gösterdi.

İskemide nöronal hücre ölümünün başlıca mediatörünün Ca^{+2} olduğuna inanılmaktadır. İskemi ve enerji eksikliğine yol açan diğer durumlarda ekstrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu hızlı bir şekilde azalırken, intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu yükselir. Hücreye Ca^{+2} girişi başlangıçta NMDA reseptörlerinin aktive olmasıyla gerçekleşir. Daha sonra bu reseptörler inaktive olur ve takiben L-tipi voltaj-bağımlı Ca^{+2} kanalları, internal depolardan Ca^{+2} salınımı ve Ca^{+2} tamponlama mekanizmaları gibi başka yollarla hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu artırılır.⁴⁶ SOCE inhibitörleri olan 2-APB, SKF96365 ve La3+ ile yapılan çalışmalarda, hipokampal nöronların spontan sinaptik aktivite ve sinaptik plastisitesinde SOCE'nin rolü olduğu ve nöronal Ca^{+2} sinyalizasyonu ile SOCE arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^{47,48} İntrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonunun uzun süre yüksek olması iskemik nöronal hücre ölümü açısından kritik öneme sahiptir. Hipoksi, endoplazmik retikulum içine ATP bağımlı Ca^{+2} geçişini inhibe eder. Böylece STIM2'nin sürekli aktif halde olmasını ve SOCE'nin indüklediği sitozolik Ca^{+2} birikmesini tetikler. Orai1 ve STIM proteinleri hem normal beyin fonksiyonu hem de nörolojik bozukluklarda önemli rol oynar. STIM1 genellikle serebellar nöronlarda ifade edilirken, STIM2 hipokampal ve kortikal nöronlarda bol bulunur.⁴⁹ Çalışmamızda gruplar arasındaki farklılıkları ortaya koymak için immunohistokimyasal boyama ile Orai1, STIM1 ve STIM2 proteinlerinin ekspresyonu incelendi. İmmunohistokimyasal boyama sonucu belirlenen Orai1, STIM1 ve STIM2 immünoreaktivitesi İ/R grubunda, sham grubuna göre daha yüksekti. Reperfüzyondan önce 2-APB verilmesiyle her üç proteinin eks-

presyonunda azalma belirlendi.

Sonuç olarak, çalışmamızda sıçan beyinde, SOCE ile ilişkili Orai1, STIM1 ve STIM2 proteinlerin ekspresyonunun İ/R durumunda arttığı ve reperfüzyondan önce 2-APB'nin 4 mg/kg dozunda verilmesiyle bu proteinlerin ekspresyonunun azaldığı tespit edildi. Ayrıca nöronal hasar, vasküler konjesyon, nöropilde görülen yaygın interstisyel ödem ve nekrotik değişikliklerde de düzelme ve nöronal apoptozda azalma saptandı. Bu sonuç bir SOCE inhibitörü olan 2-APB'nin hem antiapoptotik etkiyle hem de hücreye SOCE aracılığıyla Ca^{+2} girişini kontrol ederek nöroprotektif etki gösterdiğini ve sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan serebral İ/R hasarını önleyebildiğini göstermektedir.

Bu çalışmada, 2-APB'nin doza ve zamana bağlı etkisi araştırılmamıştır. Ancak, daha ileri çalışmalar ile bulgularımızın desteklenmesi durumunda 2-APB'nin serebral İ/R hasarı ve ilişkili diğer nörolojik hastalıkların tedavisinde yer alabileceği düşünülebilir.

Çıkar İlişkisi

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Pei Z, Ho HT, Cheung RT. Pre-treatment with melatonin reduces volume of cerebral infarction in a permanent middle cerebral artery occlusion stroke model in the rat. *Neurosci Lett* 2002; 318: 141-4.
2. Matsuo Y, et al. Role of cell adhesion molecules in brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *Brain Res* 1994; 656: 344-52.
3. Lerouet D, Beray-Berthet V, Palmier B, Plotkine M, Margaill I. Changes in oxidative stress, iNOS activity and neutrophil infiltration in severe transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2002; 958: 166-75.
4. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012; 298: 229-317.
5. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 135-59.
6. Farber JL. The role of calcium in lethal cell injury. *Chem Res Toxicol* 1990; 3: 503-8.
7. Berridge MJ. The endoplasmic reticulum: a multifunctional signaling organelle. *Cell Calcium* 2002; 32: 235-49.
8. Putney JW, Jr. Recent breakthroughs in the molecular mechanism of capacitative calcium entry (with thoughts on how we got here). *Cell Calcium* 2007; 42: 103-10.
9. Putney JW. Capacitative calcium entry: from concept to molecules. *Immunol Rev* 2009; 231: 10-22.
10. Cahalan MD. STIMulating store-operated Ca(2+) entry. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 669-77.
11. Liao Y, et al. Functional interactions among Orai1, TRPCs, and STIM1 suggest a STIM-regulated heteromeric Orai/TRPC model for SOCE/Icrac channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2895-900.
12. Kim MS, et al. Native Store-operated Ca2+ Influx Requires the Channel Function of Orai1 and TRPC1. *J Biol Chem* 2009; 284: 9733-41.
13. Liao Y, et al. Orai proteins interact with TRPC channels and confer responsiveness to store depletion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 4682-7.
14. Liao Y, et al. A role for Orai in TRPC-mediated Ca2+ entry suggests that a TRPC:Orai complex may mediate store and receptor operated Ca2+ entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 3202-6.
15. Zhang M, et al. Suppression of STIM1 in the early stage after global ischemia attenuates the injury of delayed neuronal death by inhibiting store-operated calcium entry-induced apoptosis in rats. *Neuroreport* 2014; 25: 507-13.
16. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol* 2008; 2: 879-89.
17. Janaky M, Grosz A, Toth E, Benedek K, Benedek G. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG. *Doc Ophthalmol* 2007; 114: 45-51.
18. Tinjust D, Kergoat H, Lovasik JV. Neuroretinal function during mild systemic hypoxia. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 1189-94.
19. Chen Y, et al. LLDLT-8 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing post-stroke inflammation. *Journal of pharmacological sciences* 2016; 131: 131-37.
20. Bonova P, Burda J, Danielisova V, Nemethova M, Gottlieb M. Delayed post-conditioning reduces post-ischemic glutamate level and improves protein synthesis in brain. *Neurochemistry international* 2013; 62: 854-60.
21. Bederson JB, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurological examination. *stroke* 1986; 17: 472-76.
22. YANIK B, GÖRGÜLÜ A, KIRIŞ T, ÇOBANOĞLU S. FOKAL SEREBRAL İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE NİMODİPİN VE MEMANTİN'İN ETKİLERİ.
23. Hei Y, et al. Neuregulin1 attenuates cognitive deficits and hippocampal CA1 neuronal apoptosis partly via ErbB4 receptor in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Behavioural brain research* 2019; 365: 141-49.
24. Chen G, Shi J, Hu Z, Hang C. Inhibitory effect on cerebral inflammatory response following traumatic brain injury in rats: a potential neuroprotective mechanism of N-acetylcysteine. *Mediators of inflammation* 2008; 2008.
25. Fedchenko N, Reifenhath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue - a review. *Diagn Pathol* 2014; 9: 221.
26. Demir R, et al. Genç İskemik Stroklu Hastalarda Protrombotik Gen Polimorfizmleri ve Strok Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *Sakarya Tıp Dergisi* 2014; 4: 119-24.
27. Kavaklı A, Acet A, Parlakpınar H, Akpolat N, Şahna A. Ratlarda beyin İskemi-reperfüzyonu sonucu oluşan morfolojik değişikliklere melatonin ve pinealektominin etkisi. *FÜ Sağ. Bil. Derg* 2007; 21: 63-66.
28. Vercesi AE, Kowaltowski AJ, Oliveira HC, Castilho RF. Mitochondrial Ca2+ transport, permeability transition and oxidative stress in cell death: implications in cardiotoxicity, neurodegeneration and dyslipidemias. *Front Biosci* 2006; 11: 2554-64.
29. Trocha M, Szegal A. The role of calcium and calcium channel blocking drugs in damage to the liver preserved for transplantation. *Ann Transplant* 2004; 9: 5-11.
30. Victor M, Ropper AH, Adams RD. Adams and Victor's principles of neurology. Baskı. 2001.
31. Warlow C, et al. Preventing recurrent stroke and other serious vascular events. *Stroke: a practical guide to management* 2001: 653-722.
32. Ataş E, et al. Deneysel Serebral İskemi-Reperfüzyon Hasarında Bosentanın Korumucu Etkisi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2013; 19: 46-50.
33. Secondo A, et al. ORAI1/STIM1 Interaction Intervenes in Stroke and in Neuroprotection Induced by Ischemic Preconditioning Through Store-Operated Calcium Entry. *stroke* 2019; 50: 1240-49.
34. Sagsoz N, Kisa U, Apan A. Ischaemia-reperfusion injury of rat ovary and the effects of vitamin C, mannitol and verapamil. *Hum Reprod* 2002; 17: 2972-6.
35. Taskin MI, et al. Effect of 2-aminoethoxydiphenyl borate on ischemia-reperfusion injury in a rat ovary model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 178: 74-9.
36. Nicoud IB, et al. 2-APB protects against liver ischemia-reperfusion injury by reducing cellular and mitochondrial calcium uptake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G623-30.
37. Yıldar M, et al. Protective effect of 2-aminoethyl diphenylborinate on acute ischemia-reperfusion injury in the rat kidney. *J Surg Res* 2014; 187: 683-9.
38. Sari E, et al. Protective effect of 2-APB on testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *J Urol* 2015; 193: 1036-41.
39. Kaymakci M, et al. The Potential Protective Effects of 2-aminoethyl Diphenylborinate against Inner Ear Acoustic Trauma: Experimental Study Using Transmission and Scanning Electron Microscopy. *J Int Adv Otol* 2015; 11: 1-5.
40. DeHaven WI, Smyth JT, Boyles RR, Bird GS, Putney JW, Jr. Complex actions of 2-aminoethyl diphenyl borate on store-operated calcium entry. *J Biol Chem* 2008; 283: 19265-73.
41. Yang ML, Tao T, Xu J, Liu Z, Xu D. Antiapoptotic Effect of Gene Therapy with Recombinant Adenovirus Vector Containing Hypoxia-inducible Factor-1alpha after Cerebral Ischemia and Reperfusion in Rats. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130: 1700-06.
42. Dimopoulos C, et al. Expression of S100B Protein in Ischemia/Reperfusion-Induced Brain Injury After Cyclosporine Therapy: A Biochemical Serum Marker with Prognostic Value? *Med Sci Monit* 2019; 25: 1637-44.
43. Wan J, et al. Protective effect of Danhong Injection combined with Naioxintong Capsule on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *J Ethnopharmacol* 2018; 211: 348-57.
44. Lorrio S, Negrodo P, Roda JM, Garcia AG, Lopez MG. Effects of memantine and galantamine given separately or in association, on memory and hippocampal neuronal loss after transient global cerebral ischemia in gerbils. *Brain Res* 2009; 1254: 128-37.
45. Kressel M, Groscurth P. Distinction of apoptotic and necrotic cell death by in situ labelling of fragmented DNA. *Cell Tissue Res* 1994; 278: 549-56.
46. Osborne NN, et al. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23: 91-147.
47. Emptage NJ, Reid CA, Fine A. Calcium stores in hippocampal synaptic boutons mediate short-term plasticity, store-operated Ca2+ entry, and spontaneous transmitter release. *Neuron* 2001; 29: 197-208.
48. Baba A, et al. Activity-evoked capacitative Ca2+ entry: implications in synaptic plasticity. *J Neurosci* 2003; 23: 7737-41.
49. Kraft R. STIM and ORAI proteins in the nervous system. *Channels (Austin)* 2015; 9: 245-52.

Association Between Plasma Levels of Fibrinogen and the Presence and Severity of Coronary Artery Ectasia

Plazma Fibrinojen Düzeyleri ile Koroner Arter Ektazisinin Varlığı ve Ciddiyeti Arasındaki İlişki

Cem Ozde¹, Osman Kayapinar¹, Hamdi Afşin²

¹ Department of Cardiology, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey

² Department of Nuclear Medicine, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Osman Kayapinar

Department of Cardiology, Düzce University Faculty of Medicine, 8100 Konuralp, Düzce / Turkey

T: +90 532 419 07 00 E-mail: : osmankayapinar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 25.02.2020

Orcid :

Cem Ozde: <https://orcid.org/0000-0001-8846-9185>

Osman Kayapinar: <https://orcid.org/0000-0001-6607-895X>

Hamdi Afşin: <https://orcid.org/0000-0003-1010-3073>

(Sakarya Med J / Sakarya Tıp Dergisi 2020, 10(1):82-92) Doi: Doi: 10.31832/smj.657938x

Abstract

Objective	The aim of this study was to investigate the plasma fibrinogen levels in patients with isolated coronary artery ectasia (CAE).
Materials and Methods	The study population included 154 patients, of whom 52 had isolated CAE, 52 had stable coronary artery disease (CAD) and 50 had normal coronary arteries (NCA). The severity of isolated CAE was determined using the Markis classification. All the subjects underwent complete physical examinations, including a detailed medical history, complete blood count and biochemical parameters. Plasma fibrinogen levels also were measured in all subjects.
Results	The baseline characteristics of the three groups were similar. Plasma fibrinogen levels were significantly higher in the CAE group and CAD group than in the NCA group (383.3 ± 53.0 mg/dl and 400.8 ± 50.6 mg/dl vs 324.0 ± 56.4 respectively, $p < 0.001$). No difference was found between the CAE and CAD groups. The fibrinogen level was significantly higher in the type 1 Markis subgroup than in the type 2 and type 3 subgroups ($P < 0.001$). In multivariate logistic regression analyses, fibrinogen level was independently and significantly associated with isolated CAE. Receiver operating characteristic curve analysis revealed that fibrinogen levels > 325 mg/dl identified patients with isolated CAE.
Conclusions	Plasma fibrinogen is an easily measurable systemic inflammatory biomarker that is independently associated with CAE presence and severity. This suggests that fibrinogen may be involved in the pathophysiology of CAE.
Keywords	coronary artery ectasia; fibrinogen; coronary artery disease

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı izole koroner arter ektazisi (KAE) olan hastalarda plazma fibrinojen düzeylerini araştırmaktır.
Gereç ve Yöntemler	Çalışma popülasyonunda 52'si izole KAE, 52'sinde koroner arter hastalığı (KAH) ve 50'sinde normal koroner arter (NKA) bulunan 154 hasta vardı. İzole KAE ciddiyeti Markis sınıflandırması kullanılarak belirlendi. Tüm hastalardan ayrıntılı tıbbi öykü alındı ve eksiksiz fizik muayene yapıldı. Tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler değerlendirildi. Tüm hastaların plazma fibrinojen düzeyleri de ölçüldü.
Bulgular	Üç grubun temel özellikleri benzerdi. Plazma fibrinojen düzeyleri KAE grubunda ve KAH grubunda NKA grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 383.3 ± 53.0 mg / dl ve 400.8 ± 50.6 mg / dl vs 324.0 ± 56.4 , $p < 0.001$). KAE ve KAH grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Fibrinojen düzeyi, tip 1 Markis alt grubunda, tip 2 ve tip 3 alt gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde fibrinojen düzeyi bağımsız ve anlamlı bir şekilde KAE ile ilişkili bulundu. İşlem karakteristik eğrisi analizinde, fibrinojen seviyelerinin > 325 mg / dl olmasının KAE hastalarını tanımladığı saptandı.
Sonuç	Plazma fibrinojeni; KAE varlığı ve şiddeti ile bağımsız bir şekilde ilişkili olan, kolayca ölçülebilen sistemik inflamatuvar bir biyobelirteçtir. Bu sonuçlar, fibrinojenin KAE patofizyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir.
Anahtar Kelimeler	koroner arter ektazi; fibrinojen; koroner arter hastalığı

Introduction

Coronary artery ectasia (CAE) has been defined as localized or diffuse dilation of the coronary arteries exceeding 1.5-fold of the normal adjacent segment in coronary angiographic assessment.¹ The prevalence was reported to be as high as 7.4% in coronary angiography with concomitant atherosclerotic coronary artery disease (CAD), and the right coronary artery is the most severely affected vessel.² Isolated CAE without the presence of CAD occurs in a very small percentage (~1%) of all CAE patients.¹⁻³ Previous clinical studies have suggested that vascular inflammation and atherosclerosis may play major roles in the development of CAE. However, the main pathophysiological mechanism is still unclear.⁴ CAE may be a variant of CAD and is associated with inflammation. CAE pathogenesis may be associated with more severe pro-inflammatory status.⁵ The morbidity and prognostic significance of the disease are also still not fully understood. Patients with CAE may be completely asymptomatic; however, patients may also complain of typical chest pain, show abnormal cardiovascular stress test results, or present with acute coronary syndrome (ACS) and even sudden cardiac death.⁶ Therefore, determining the factors associated with the presence and severity of CAE may help to better manage these patients. Fibrinogen, a soluble plasma glycoprotein produced by the liver, is not only a component of the coagulation cascade, but also a biomarker involved in inflammatory processes. In addition, it plays a crucial role in the formation of atherosclerotic plaques with pro-inflammatory and pro-thrombotic effects.⁷ The prognostic role of fibrinogen in CAD has been evaluated in many studies. The very first studies showed that mortality and future cardiovascular events increased with increased fibrinogen levels, regardless of conventional risk factors.^{8,9} Recent studies showed an association between increased plasma fibrinogen and CAD severity and complexity.¹⁰

The relationship between fibrinogen and CAE is not yet well-established. As CAE seems to be a form of atherosclerosis, and inflammation plays a crucial role in atheros-

clerotic vascular processes, fibrinogen-mediated inflammation may also be involved in CAE. We investigated the relationship between plasma fibrinogen levels and CAE in patients undergoing coronary angiograph evaluation.

Materials And Methods

Study design and patient selection

This single-center study was cross-sectional and observational in nature. The study was conducted in the tertiary cardiovascular unit of a university hospital and approved by the local University Ethics Committee (approval date: 03.09.2018; approval number: 2018/161). Oral and written informed consent was obtained from all participants before the study started.

All patients were consecutively selected among patients who underwent coronary angiography for suspected coronary artery disease (CAD) in the catheterization laboratory of the Düzce university medical school, education and Research Hospital between January 2018 and December 2018. A total of 3,100 patients were studied, among whom 1,485 were excluded because they either presented with ACS (unstable angina pectoris, NSTEMI and STEMI) or had implanted stents. In total, 137 patients were excluded for not providing informed consent, and 126 were excluded based on the exclusion criteria. Of the remaining 1,352 patients, 52 (3.8%) were found to have CAE without of unknown origin; these patients comprised the CAE group. Fifty patients with angiographically normal coronary arteries (NCA) is comprised the control group. Fifty-two consecutive patients with stable CAD is also comprised the CAD group.

The indication of CAG was either typical chest pain or positive/equivocal results of noninvasive screening tests (myocardial perfusion scintigraphy/treadmill exercise test) for myocardial ischemia and ACS. We selected 52 (16 males and 36 females; mean age, 60.56 ± 11.74 years) consecutive patients diagnosed with isolated CAE without any atherosclerotic lesions (CAE group) and 50 (22 males

and 28 females; mean age, 59.85 ± 10.32 years) consecutive patients with angiographically normal coronary arteries (control group). Finally, the stable CAD group consisted of 52 (31 males and 19 females; mean age, 59.55 ± 9.90 years) consecutive subjects who were selected from catheterized patients during the same study period and who had $>50\%$ stenotic lesions on a coronary angiogram.

The exclusion criteria were as follows: (I) ACS presentation, (II) stent implantation in the elective setting, (III) presence of concomitant atherosclerotic disease, (IV) presence of secondary coronary aneurysms (Kawasaki disease or any known collagen vascular disease), (V) presence of significant organic valvular heart disease, (VI) presence of peripheral arterial disease, (VII) presence of atrial fibrillation, (VIII) presence of congestive heart failure and congenital heart disease, (IX) presence of any chronic disease (thyroid dysfunction, any chronic hematological disease, obstructive or restrictive chronic lung disease, any autoimmune or neoplastic disease, chronic kidney (creatinine > 1.5 mg/dL) or hepatic failure (aspartate transaminase or alanine transaminase more than one third of the normal value), chronic or current infections, or receiving active treatment with antiplatelets (except acetylsalicylic acid), anticoagulants, fibrinolytics or steroids (oral or inhaled). Patients with plasma D-dimer levels above the normal range were also excluded.

Study Protocol

A detailed medical history was obtained from all subjects and a complete physical examination was performed. Body mass index (BMI) was calculated according to World Health Organization criteria. A 12-lead electrocardiogram was performed in all patients before CAG, while transthoracic echocardiography was performed in the study group and controls after CAG. The diagnosis of diabetes mellitus was established by fasting blood glucose ≥ 126 mg/dL, HbA1C levels $> 6.5\%$ and/or antidiabetic drug usage. Fasting blood glucose was defined as impaired at 100 to 126 mg/dL. The diagnosis of hypertension was established

if systolic blood pressure was ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure was ≥ 90 mm Hg, measured at least twice separately, or based on antihypertensive drug usage. Hyperlipidemia was defined as a total cholesterol level ≥ 200 mg/dL or a history of statin use except in the last 3 months. Patients who were smokers before hospitalization at any stage of life were classified as smokers. Family history of CAD was accepted as positive if any member of the patient's immediate family (siblings or parents) had a nonfatal or fatal myocardial infarction and/or coronary revascularization before 55 years of age.

Coronary Angiography

Coronary angiography was performed using the Judkins technique without nitroglycerin, and 5F Tiger 3.5 or 4 diagnostic catheters (Terumo Interventional Systems, Somerset, NJ, USA) were implanted through the radial arteries. Iodixanol (Visipaque®) was used as a contrast agent during coronary angiography in all subjects. Two experienced interventional cardiologists, who were blinded to the laboratory measurements and clinical status of the participants, analyzed the CAG images. CAE was diagnosed when a segment of a coronary artery was dilated at least 1.5 times more than the adjacent segment.¹ CAE was classified according to the system proposed by Markis et al. the severity of CAE was graded according to the following criteria: type 1, diffuse ectasia of two or three vessels; type 2, diffuse ectasia in one vessel and localized ectasia in another vessel; type 3, diffuse ectasia in one vessel only; and type 4, localized or segmental ectasia.^{3,4} The location of ectatic coronary segments, number of coronary vessels with ectasia, and Markis classifications were recorded.

Patients with coronary lesions with a stenosis diameter $>50\%$ in >1.5 -mm vessels were diagnosed with CAD. Complexity of CAD was evaluated using the SYNTAX score.¹¹ Coronary lesions with $>50\%$ diameter stenosis in >1.5 -mm vessels were scored separately and added together to provide the cumulative SYNTAX score, which was prospectively calculated using the SYNTAX score algorithm.

hm on the baseline diagnostic angiogram. The online current version was used in the calculation of the SYNTAX scores.¹² Two experienced interventional cardiologists analyzed the SYNTAX score, and the final judgment was made by consensus in cases of disagreement. The final score was calculated from the individual lesion scores by analysts who were blinded to study protocol.

Laboratory Measurements

Blood for biochemical analyses and hematologic parameters was obtained from the antecubital veins following an overnight fast just after CAG. All biochemical tests and complete blood counts were performed using an automatic hematology analyzer (AU5800; Beckman Coulter, Brea, CA, USA) within 1 h after venous puncture. The plasma fibrinogen levels were determined by the clotting method of Clauss with Stago Compact Max (Diagnostica Stago, Asnieres, France).¹³ The plasma hs-CRP levels were measured by the nephelometric method using commercially available kits. Fasting blood glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein, triglyceride and low-density lipoprotein levels were measured by the hexokinase method, enzymatic method, accelerator selective detergent method, glycerol phosphate oxidase method and Friedewald formula, respectively, using the AU5800 autoanalyzer. Urea and creatinine levels were measured using the spectrophotometric method.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using SPSS software (ver. 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The variables were investigated using visual (histograms and probability plots) and analytical methods (Shapiro-Wilk tests) to determine whether they were normally distributed. Descriptive data are presented as means and standard deviations for normally distributed variables. Mean, standard deviation, lowest median value, highest frequency value and ratio value were used. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the distribution of the data. Analysis of variance followed by Tukey post-hoc analysis, Kruskal-Wallis tests

and Mann-Whitney U tests was used to analyze the quantitative data. The χ^2 -test was used to analyze the qualitative data. A P value <0.05 was considered significant. The ability to predict the presence of CAE based on fibrinogen levels was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Sensitivity and specificity values were determined when a significant cut-off value was detected. A 5% type 1 error level was significantly predictive of the test variables when evaluating the area under the curve.

Results

The demographic and clinical data of the patients are presented in Table 1. No statistically significant differences in age, gender, BMI or medical treatment were observed among the groups. No statistically significant differences in cardiovascular risk factors, such as dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus, smoking, or family history, were detected among the groups. However, there were significantly more smokers in the CAD group than in the control and CAE groups. There was no significant difference between the CAE and control groups according to smoking.

Patients' angiographic characteristics are also presented in Table 1. The types of CAE according to the Markis classification of coronary ectasia were as follows, in decreasing order of severity: 20 (38.40%) patients with type 1 CAE, 11 (21.10%) with type 2 CAE, 11 (21.10%) with type 3 CAE, and 10 (19.20%) with type 4 CAE. Complexity of CAD was evaluated with the SYNTAX score, and the mean SYNTAX score was 11.85 ± 7.05 in the CAD group.

Laboratory parameters are presented in Table 2. The white blood cell (WBC) counts, neutrophil counts, monocyte counts, uric acid levels, total cholesterol levels, low density lipoprotein (LDL) levels, triglyceride levels and gamma glutamyl transferase (GGT) levels were significantly higher in CAD and CAE patients than control patients. In addition, the patients with CAD had significantly greater

Table 1. Demographic, clinical and angiographic characteristics of the study population

Variables		NCA (n = 50)	CAE (n = 52)	CAD (n=52)	p value
Age (years)		59.85 ± 10.32	60.56 ± 11.74	59.55 ± 9.90	0.512 (NS)
Gender	Male	22 (44%)	16 (30.8%)	31 (62%)	0.718 (NS)
	Female	28 (56%)	36 (69.2%)	19 (38%)	
Body Mass Index (kg/m ²)		28.54 ± 4.10	29.53 ± 4.41	27.4 ± 4.15	0.052 (NS)
Diabetes Mellitus		10 (20%)	14 (25.44%)	19 (38%)	0.131 (NS)
Hypertension		25 (50%)	35 (67.32%)	33 (66.02%)	0.139 (NS)
Dyslipidemia		10 (20%)	13 (25%)	12 (24.05%)	0.819 (NS)
Family History of CAD		7 (14.00%)	12 (23.01%)	11 (22.09%)	0.457 (NS)
Smoker		10 (20%)	15 (28.80%)	33 (66.02%)	0.000
Medical Treatment					
ASA		18 (36.00%)	28 (53.80%)	33 (63.40%)	0.098 (NS)
Statin		5 (10.01%)	10 (19.20%)	18 (34.60%)	0.061 (NS)
ACEI		12 (24.01%)	17 (32.70%)	18 (34.60%)	0.115 (NS)
ARB		7 (14.00%)	7 (13.50%)	9 (17.30%)	0.840 (NS)
β-blocker		3 (6.00%)	13 (25.00%)	16 (30.70%)	0.216 (NS)
CCB		3 (6.00%)	10 (19.20%)	7 (13.40%)	0.671 (NS)
OAD		4 (8.00%)	5 (9.60%)	7 (13.40%)	0.803 (NS)
Insulin		2 (4%)	2 (3.80%)	2 (3.80%)	0.910 (NS)
Marcis Classification					
Type - 1			20 (38.45%)		
Type - 2			11 (21.18%)		
Type - 3			11 (21.15%)		
Type - 4			10 (19.20%)		
SYNTAX Score				11.85 ± 7.05	
NCA: normal coronary artery, CAE: coronary artery ectasia, CAD: coronary artery disease, ASA: Asetil salisilic asit, ACE_I: Angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB: Angiotensin reseptor blocers, BB: Beta blocer, CCB: Calsium chanel blocers, OAD: Oral andidiyabetic drug, NS: non-sense					

total cholesterol levels, low density lipoprotein (LDL) levels compared to the others. However, there were no significant difference in the WBC counts, monocyte counts, uric acid levels, triglyceride levels and GGT levels between the CAE and CAD groups. The hs-CRP level was significantly higher in CAD patients compared with others, but no significant difference was found in CAE and control groups. The neutrophil level was significantly higher in the CAE groups than in the other groups. However, there was no significant difference in the neutrophil level between the control and CAD groups. There were no statistically significant differences among the three groups in any other laboratory parameters.

The plasma level of fibrinogen is also shown in Table 2. As shown in Figure 1, patients with isolated CAE had significantly higher fibrinogen levels than in the control patients.

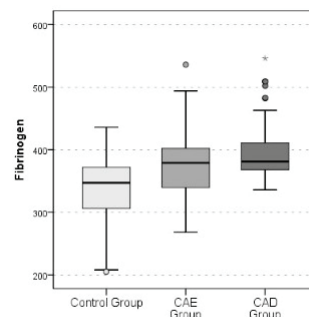


Figure-1. The comparison of fibrinogen levels between the groups, 383.3 ± 53.0 mg/dL in coronary artery ectasia group, 400.8 ± 50.6 mg/dL coronary artery disease group and 324.0 ± 56.4 mg/dL in normal

Table 2. Laboratory findings of the study population (mean value $\pm$ standard deviation)

Variables	NCA (n = 50)	CAE (n = 52)	CAD (n=52)	p value
WBC (103 / μ L)	6.60 $\pm$ 1.60	7.50 $\pm$ 1.70	7.70 $\pm$ 1.50	0.015
Neutrophil (103 / μ L)	4.00 $\pm$ 1.30	4.50 $\pm$ 1.60	4.00 $\pm$ 1.00	0.013
Monocyte (103 / μ L)	0.46 $\pm$ 0.17	0.62 $\pm$ 0.28	0.61 $\pm$ 0.21	<0.001
Lymphocyte (103 / μ L)	2.00 $\pm$ 0.60	2.50 $\pm$ 1.10	2.20 $\pm$ 0.60	0.160
Eosinophil (103 / μ L)	0.01 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.920
Basophil (103 / μ L)	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.874
Hemoglobin (103 / μ L)	13.70 $\pm$ 1.70	13.60 $\pm$ 1.30	13.40 $\pm$ 1.60	0.154
Platelet (103 / μ L)	271.55 $\pm$ 69.90	253.95 $\pm$ 69.65	258.90 $\pm$ 64.30	0.307
Urea (mg/dL)	27.85 $\pm$ 11.45	30.45 $\pm$ 15.00	30.10 $\pm$ 13.10	0.109
Creatinin (mg/dL)	0.80 $\pm$ 0.16	0.87 $\pm$ 0.27	0.89 $\pm$ 0.74	0.415
Uric Acid (mg/dL)	4.90 $\pm$ 1.35	5.80 $\pm$ 1.55	6.40 $\pm$ 4.20	0.001
FBG (mg/dL)	106.25 $\pm$ 38.85	105.15 $\pm$ 38.95	108.55 $\pm$ 35.40	0.754
HbA1c (%)	6.14 $\pm$ 0.96	6.36 $\pm$ 0.85	6.45 $\pm$ 4.26	0.578
AST (U/lt)	21.25 $\pm$ 8.15	22.85 $\pm$ 6.10	23.84 $\pm$ 12.65	0.301
ALT (U/lt)	22.35 $\pm$ 9.15	24.75 $\pm$ 10.50	23.76 $\pm$ 22.05	0.094
GGT (U/lt)	26.45 $\pm$ 8.75	34.50 $\pm$ 12.20	32.67 $\pm$ 13.03	0.001
T. Cholesterol (mg/dL)	180.84 $\pm$ 41.96	199.95 $\pm$ 38.65	223.45 $\pm$ 44.75	<0.001
LDL (mg/dL)	108.45 $\pm$ 32.25	123.85 $\pm$ 33.25	143.75 $\pm$ 39.05	<0.001
HDL (mg/dL)	47.56 $\pm$ 13.04	42.65 $\pm$ 8.55	44.59 $\pm$ 9.91	0.142
Triglyceride (mg/dL)	123.20 $\pm$ 67.95	167.95 $\pm$ 79.85	171.35 $\pm$ 87.35	0.032
hsCRP (mg/dL)	2.38 $\pm$ 2.42	2.82 $\pm$ 1.78	3.18 $\pm$ 1.89	0.002
Fibrinogen (mg/dL)	324.05 $\pm$ 56.45	383.35 $\pm$ 53.05	400.85 $\pm$ 50.65	<0.001

NCA: normal coronary artery, CAE: coronary artery ectasia, NS: non-sense, WBC: white blood cells, Hgb: hemoglobin, Plt: platelet, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, FBG: Fasting blood glucose, HbA1c: hemoglobin A1c, Cr: creatinine, T. Cholesterol: total cholesterol, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, TG: triglyceride

However, no differences were detected between the CAE and CAD groups. Plasma level of fibrinogen was found to be significantly associated with the Markis classification of CAE (Table 3 and Figure 2). The fibrinogen level in type I was significantly higher than in type II and type III. However, no statistically significant difference in fibrinogen level was found among types II, III and IV.

As shown in Figure 3, ROC curve analysis was performed on the isolated CAE cases and controls to detect the fibrinogen cut-off value for predicting patients with isolated CAE. The ROC curve for fibrinogen revealed that values over 325 mg/dL were correlated with CAE (92.3% sensitivity; 63.4% specificity; positive predictive value: 65.5%;

negative predictive value: 50%; area under the curve: 0.767; 95% CI: 0.6780 - 0.857; $P < 0.001$) (Figure 3).

Based on univariate logistic regression analyses, fibrinogen level, white blood cell count, monocyte count, neutrophil count, lymphocyte count, uric acid, LDL level, triglyceride level and GGT level were significantly associated with isolated CAE. When these parameters were included in multivariate logistic regression analyses, fibrinogen level, monocyte count and GGT level were independently and significantly associated with isolated CAE (Table 4).

Table 3. Comparison of fibrinogen levels according to severity of CAE

Marcis Classification	CAE (n=52)	median value	mean value ± standard deviation	p value	Post. Hoc.
Type - I	20	396	417.05 ± 47.75	<0.001*	
Type - II	11	352	358.85 ± 44.65		Type-I > Type-II*
Type - III	11	345	346.65 ± 44.35		Type-I > Type-III*
Type - IV	10	376	383.05 ± 42.65		

CAE: coronary artery ectasia, *Statistically significant

Table 4. Multiple logistic regression analysis showing independent predictors of isolated coronary artery ectasia

Marcis Classification	Univariate Model			Multivariate Model		
	OR	%95 CI	p value	OR	%95 CI	p value
Fibrinogen	1.02	1.01 - 1.03	0.000	1.03	1.02-1.04	<0.001
White Blood Cell	1.00	1.00 - 1.00	0.032			
Lymphocyte	2.04	1.12 - 3.72	0.019			
Neutrophil	1.27	0.95 - 1.69	0.101			
Monocyte	56.1	4.5 - 696.6	0.002	138.5	4.8 - 4019.5	0.004
Uric Acide	1.63	1.19 - 2.22	0.002			
Total Cholesterol	1.01	1.00 - 1.02	0.023			
Low Density Lipoprotein (LDL)	1.02	1.00 - 1.03	0.023			
Triglyceride	1.01	1.00 - 1.01	0.005			
Gama-Glutamil Transpherase (GGT)	1.07	1.03 - 1.11	0.001	1.09	1.03 - 1.14	0.001

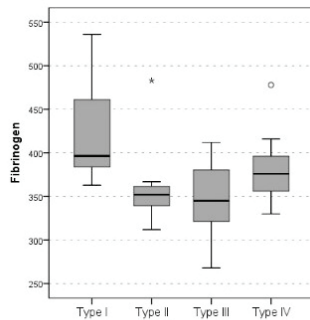


Figure-2. The fibrinogen distribution according to the Markis classification.

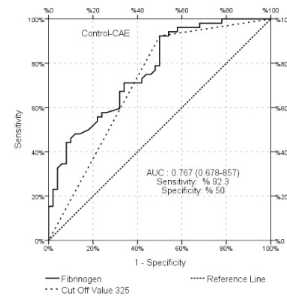


Figure - 3. The ROC curve for fibrinogen revealed that cut-off value over 325 mg/dL was correlated with coronary artery ectasia (92.3% sensitivity, 50% specificity; area under the curve: 0.767, 95% CI: 0.6780 - 0.857, P < 0.001). 95% CI indicates: 95% confidence interval; ROC: receiver operating characteristic.

Discussion

To our knowledge, this is the first study showing the association between CAE and fibrinogen. Patients with CAE had significantly higher plasma fibrinogen levels than those with angiographically normal coronary arteries. We also found that the plasma fibrinogen level was significantly related to the Markis classification of CAE severity.

Although the exact pathogenic mechanisms underlying CAE remain unclear, it has been suggested that CAE is a variant of atherosclerosis with excessively expansive positive remodeling of a coronary artery.¹⁴ The most prominent mechanism for this inappropriate remodeling is diffuse intimal and medial destruction, degeneration of the extracellular matrix, and weakening of the vascular tunica

media associated with severe chronic inflammation.¹⁵ Recent studies have demonstrated that increases in chronic inflammatory cell count, inflammatory cytokine levels and inflammation-related soluble adhesion molecules induced injury to the vascular wall in patients with CAE. Dogan et. al. reported that serum levels of IL-6 were higher in CAE patients compared to normal controls.¹⁶ In addition, CRP, an easier, cheaper and more accessible inflammatory biomarker, was found to be higher in CAE patients than normal controls.^{17,18} Adhesion molecules are known to promote inflammation by facilitating the activity of immune system cells. Plasma levels of these molecules, such as intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) and E-selectin, were found to be significantly higher in CAE patients.¹⁹ Another study showed increased total and differential leukocyte (monocyte) counts in CAE.²⁰ Moreover, Yildirim et al. showed higher mean fluorescence intensity of CD45 and CD11b on the active monocyte surface of patients with CAE compared to normal controls.²¹ They concluded that increased levels of CD11b and CD45 adhesion molecules could be an indicator of the chronic inflammatory response in CAE.²¹ Considering all of these studies, CAE appears to be associated with a chronic pro-inflammatory process.

Fibrinogen is a soluble plasma glycoprotein that is usually known as the acute phase reactant. It is the precursor of fibrin and acts as the main determinant of blood viscosity, fibrin formation, coagulation regulation, fibrinolysis and platelet aggregation.²² Additionally, it was found to be a major pro-inflammatory biomarker of the chronic low-grade inflammatory status characterizing atherosclerosis.²³ Fibrinogen has been found to be an independent predictor for cardiovascular events even after adjusting for traditional cardiovascular risk factors.²⁴ De Luca et al. revealed an association between elevated plasma fibrinogen levels and atherosclerotic CAD.²⁵

Fibrinogen plays an important role in the formation of atherosclerotic plaques.^{7,26} Various lines of evidence in-

dicating direct involvement of fibrinogen in atherogenesis. It adheres to arterial walls, turns into fibrin and supports the binding and production of HDL.^{23,27} It facilitates the migration of inflammatory adhesion molecules to the endothelial surface.²⁸ Similarly, it triggers the proliferation and migration of arterial SMCs (smooth muscle cells).²⁹ In addition, it mediates the binding of monocytes to endothelial cells via ICAM-1 and MAC-1 and it also interacts with leukocytes through macrophage-1 (MAC-1) and alpha X beta 2 receptors.³⁰⁻³⁴ As a result, it increases the levels of soluble ICAM-1 in the circulation. It also increases leukocyte and platelet aggregation on the endothelial surface, enhances leukocyte phagocytosis, increases leukocyte activation, and delays apoptosis.^{26,35} Finally, it indirectly increases the expression of neutrophil activation factors. In the present study, it was demonstrated that CAE and plasma fibrinogen may be related. Plasma fibrinogen levels were higher in patients with CAE than in those with angiographically normal coronary arteries. Furthermore, there seems to be a correlation between CAE severity and plasma fibrinogen level. Plasma fibrinogen levels were found to be higher in patients with more severe CAE. Fibrinogen, which has a multifaceted relationship with CAD, is an important indicator of inflammatory activity; it is easily accessible and relatively inexpensive. In the context of this study, it is important to determine the predictive value of plasma fibrinogen for CAE cases.

Although this study focused mainly on the association between fibrinogen and CAE, the results were also important regarding the pro-inflammatory status of CAE patients. Previous studies have demonstrated the association between monocytes and inflammatory activity in CAE. Kocaman et al. showed higher monocyte counts in CEA compared to normal controls.²⁰ In another study, Yildirim et al. found increased circulating levels of monocyte adhesion molecules, an indirect indicator of activated monocytes, in CAE compared to controls.²¹ In the present study, increased plasma fibrinogen levels and monocyte counts appeared to be associated with a pro-inflammatory condi-

tion in CAE, which supports the hypothesis of increased inflammatory activity in the pathogenesis of CAE. Serum GGT may be a predictor of inflammation, as well as fibrinogen and C-reactive protein, and may also be an important biomarker for oxidative stress.³⁶ In this context, GGT activity has been shown to be associated with atherosclerotic CAD.³⁷ Moreover, serum GGT levels were found to be higher in CAE than in controls.^{38,39} The results of our study regarding serum GGT levels were consistent with those of previous studies, and can be explained by the increased inflammation and oxidative stress associated with CAE.

Earlier studies identified an increased incidence of acute cardiovascular events in CAE compared to normal controls.^{3,4} CAE may cause increased coronary events via reduced blood flow, thrombosis and/or thromboembolism.⁴⁰ Reduced flow within the ectatic coronary segment itself may promote the activation of the coagulation cascade, which was described by Virchow's triad. Thrombosis is mediated both by endothelial- and platelet-derived pro-inflammatory and pro-thrombotic mechanisms, and may be further aggravated by embolism in CAE.⁴⁰ Once thrombosis occurs in the CAE segment, owing to positive feedback mechanisms, more inflammatory mediators and cells aggregate and thrombus can develop in an uninterrupted loop.^{2,40} As per our hypothesis, fibrinogen plays a key role as a multifunctional biomolecule, and is presumably one of the main determinants of the pro-inflammatory and prothrombotic process triggered by CAE. Based on the results of this study, we cannot confirm fibrinogen is the only factor associated with the pathophysiology of isolated CAE. However, it appears to be an important biomarker for a pro-inflammatory and prothrombotic condition in patients with CAE.

There is no clear explanation for why some patients develop only a small segmental ectasia in one vessel, while others develop diffuse ectasia in all of the coronaries. However, it is believed that the disease status is severe when it compromises all of the vessels.³ Our study asses-

sed CEA severity according to the Markis classification. Significantly higher fibrinogen levels were observed in the most severe CEA group (Markis-I) than in the other two groups (Markis-II and Markis-III). However, no significant difference was found between the most severely affected group (Markis-I) and the least severely affected group (Markis-IV). This unexpected result may have been due to the study's small sample size.

The current study had several limitations, including the small sample size and the fact that all of the patients were Caucasian. None of the patients underwent intravascular ultrasonography (IVUS) to detect atherosclerotic remodeling in ectatic coronary arteries. Therefore, the coexistence of nonobstructive CAD (< 30%) in patients with "isolated" CAE cannot be unequivocally established. However, patients with isolated CAE do not routinely undergo IVUS in clinical practice, and CAE is usually diagnosed by visual coronary angiography. The observational and cross-sectional design of our study makes it difficult to comment on the causal relationship between plasma fibrinogen levels and CAE. Overall, we believe this study will serve as a valuable base for future prospective and confounder-controlled studies.

Conclusion

Our study revealed that increased fibrinogen levels were associated with CAE, indicating the crucial role of inflammation in the pathophysiology of the disease. Especially high fibrinogen levels were observed in severely affected patients. In addition to fibrinogen, monocyte count and GGT were found to be independently associated with CAE. However, more studies with larger cohorts are needed to validate these findings.

Authors' Note

The English in this document has been checked by at least two professional editors, both native speakers of English. For a certificate, please see:
<http://www.textcheck.com/certificate/kjvXHx>

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation*. 1983;67(1):134-138.
2. Eitan A, Roguin A. Coronary artery ectasia: new insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2016 Aug;27(5):420-8.
3. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, et al. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol*. 1976;37(2):217-222.
4. Mavrogeni S. Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment. *Hell J Cardiol*. 2010;51(2):158-163.
5. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004;94(10):1303-1306.
6. Harikrishnan S, Krishnakumar N, Jaganmohan T. Coronary artery ectasia-is it time for reappraisal? *Clin. Cardiol*. 30 (10) (2007) 536.
7. Tsalamandris S, Oikonomou E, Papageorgiou N, et al. Chapter 1.5 - The Role of Inflammation, Editor(s): Dimitris Tousoulis, *Coronary Artery Disease*, Academic Press, 2018, Pages 67-94.
8. Kannel WB, et al. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990;120(3):672e6.
9. Danesh J, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294(14):1799e809.
10. Tabakcı MM, Gerin F, Sunbul M, et al. Relation of Plasma Fibrinogen Level With the Presence, Severity, and Complexity of Coronary Artery Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Sep;23(6):638-644.
11. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-227.
12. SYNTAX Working Group. SYNTAX score calculator. Web site. <http://www.syntaxscore.com>. Published September 2007, Accessed February 2012.
13. Clauss A. [Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen]. *Acta Haematol*. 1957;17(4):237-246.
14. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, et al. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 297-306.
15. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol*. 2008;130(3): 335-343.
16. Dogan A, Tuzun N, Turker Y, et al. Matrix metalloproteinases and inflammatory markers in coronary artery ectasia: their relationship to severity of coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2008; 19:559-563.
17. Demir Ş, Karakoyun G, Kanadasi M. Elevated high sensitivity C-reactive protein and uric acid levels in coronary artery ectasia. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(4):687-91.
18. Yalcin AA, Topuz M, Akturk IF, et al. Is there a correlation between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Apr;21(3):229-34.
19. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2005; 16:45-50.
20. Kocaman SA, Taçoğ G, Sahinarslan A, et al. Relationship between total and differential leukocyte counts and isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2008 Aug;19(5):307-10.
21. Yildirim N, Tekin IO, Dogan SM, et al. Expression of monocyte and lymphocyte adhesion molecules is increased in isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2007; 18:49-53.
22. Fibrinogen Studies Collaboration. Collaborative meta-analysis of prospective studies of plasma fibrinogen and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:9-17.
23. Stefanadi E, Tousoulis D, Papageorgiou N, et al. Inflammatory biomarkers predicting events in atherosclerosis. *Curr Med Chem* 2010;17:1690-707.
24. Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, et al. Relation of fibrinogen to cardiovascular events is independent of preclinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2003;145:467-74.
25. De Luca G, Verdoia M, Casetti E, et al. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:458-63.
26. Forsyth CB, Solovjov DA, Ugarova TP, et al. Integrin alpha(M)beta (2)-mediated cell migration to fibrinogen and its recognition peptides. *J Exp Med* 2001;193:1123-33.
27. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118(12):956e63.
28. Miyao Y, et al. Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;126(6):1299e304.
29. Smith EB, et al. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990;10(2):263e75.
30. van de Stolpe A, Jacobs N, Hage WJ, et al. Fibrinogen binding to ICAM-1 on EA.hy 926 endothelial cells is dependent on an intact cytoskeleton. *Thromb Haemost* 1996;75(1):182e9.
31. Duperray A, Languino LR, Plescia J, et al. Molecular identification of a novel fibrinogen binding site on the first domain of ICAM-1 regulating leukocyte-endothelium bridging. *J Biol Chem* 1997;272(1):435e41.
32. Harley SL, Sturge J, Powell JT. Regulation by fibrinogen and its products of intercellular adhesion molecule-1 expression in human saphenous vein endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):652e8.
33. Altieri DC, et al. Oligospecificity of the cellular adhesion receptor Mac-1 encompasses an inducible recognition specificity for fibrinogen. *J Cell Biol* 1988;107(5):1893e900.
34. Colman RW. Interactions between the contact system, neutrophils and fibrinogen. *Adv Exp Med Biol* 1990;281:105e20.
35. Rubel C, et al. Fibrinogen promotes neutrophil activation and delays apoptosis. *J Immunol* 2001; 166(3):2002e10.
36. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003; 49:1358-1366.
37. Onat A, Hergenc G, Karabulut A et al. Serum gamma glutamyltransferase as a marker of metabolic syndrome and coronary disease likelihood in nondiabetic middle-aged and elderly adults. *Prev Med* 2006; 43:136-139.
38. Sen N, Basar N, Maden O, et al. Serum gamma-glutamyl transferase activity increased in patients with coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2008; 19:455-458.
39. Koc F, Kalay N, Ardic I et al. Antioxidant status and levels of antioxidant vitamins in coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2011 Aug;22(5):306-10.
40. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol*. 2001;88(9):1030-1032.

A Promising Marker for Carotid Artery Disease: Monocyte to High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio

Karotis Arter Hastalığı için Umut Verici Marker: Monosit Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranı

Mehmet Kirişçi

Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery Kahramanmaraş, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mehmet Kirişçi

Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery Kahramanmaraş, Turkey

T: +90 505 718 18 98

E-mail: drkirischi@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 09.11.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 19.02.2020

Orcid :

Mehmet Kirişçi <https://orcid.org/0000-0002-9618-4283>

(Sakarya Med J / Sakarya Tıp Dergisi 2020, 10(1):93-98) Doi: 10.31832/smj.644699

Abstract

Objective	The aim of our study was to evaluate the relation between monocyte/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio value and carotid artery stenosis in patients who underwent carotid angiography.
Materials and Methods	To our study, 103 participants were enrolled (70 patients, 33 healthy individuals) who attended the cardiovascular surgery polyclinic and had carotid angiography in between January 2017 and June 2018. Participants were divided into two groups, who have carotid artery disease and who don't. Peripheral venous blood results, taken from all patients before angiography for hematologic examination, were evaluated. Groups were compared according to their monocyte/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) values and other hematologic results.
Results	Monocyte/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio and monocyte values were found to be higher in the group with a carotid artery disease compared to the group with a normal carotid angiography (0.018±0.009 vs. 0.013±0.007 p= 0.008; 0.67±0.28 vs. 0.51±0.24 p=0.007). There was no significant difference between groups considering demographic features and other hematological parameters.
Conclusions	In our study, it was shown that high monocyte/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio value could be a predictor for the diagnosis of obstructive carotid artery disease.
Keywords	Carotid artery disease; Monocyte/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio; Atherosclerosis risk factors.

Öz

Amaç	Çalışmamızın amacı karotis arter angiografisi yapılan hastalarda monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı değerlerinin karotis arter stenozu ile ilişkisini retrospektif olarak araştırmaktır.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamıza Ocak 2017 ile Haziran 2018 yılları arasında kalp ve damar cerrahisi polikliniğine başvuran ve karotis arter angiografisi yapılan 103 (70 hasta, 33 sağlıklı) hasta dahil edildi. Karotis arter hastalığı olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların hematolojik değerlerine bakılması için angiografi öncesi alınan periferik venöz kan sonuçları tarandı. Gruplar monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı ve diğer hematolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.
Bulgular	Monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı ve monosit değeri karotis arter hastalığı olanlar grubunda karotis arter angiografisi normal çıkan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (0.018±0.009 vs. 0.013±0.007 p= 0.008; 0.67±0.28 vs. 0.51±0.24 p=0.007). Diğer hematolojik parametreler ve demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.
Sonuç	Çalışmamızda yüksek monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranının karotis arter hastalığı tanısında bir öngördürücü olabileceği gösterildi.
Anahtar Kelimeler	Karotis arter hastalığı; monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı; Ateroskleroz risk faktörleri.

Introduction

Carotid artery stenosis is a major risk factor for stroke. The cause of stroke in a great many of the patients is ischemia, in one-third of this group of patients it is carotid artery disease.^{1,2} Atherosclerosis is usually the cause of carotid artery stenosis and occlusion. Atherosclerosis is a complex inflammatory process. In this process, monocytes and macrophages play a key role in each stage of inflammation and the release of proinflammatory cytokines.³ These immune cells cause an inflammatory response and tissue remodelling in atherosclerotic lesions.^{4,5} Especially activated monocytes effect on the release of inflammatory cytokines during the progression of chronic inflammation and cardiovascular disease.⁶

It is known that high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is protecting the endothelium against the destructive effects of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) as well as oxidation.⁷ The ratio of the number of monocytes to HDL-C level, as known as monocyte/HDL-C ratio (MHR), is a recently detected inflammatory indicator.⁸

In our study, our aim was to research the relation between MHR and carotid artery stenosis retrospectively at the patients who admitted to cardiology and cardiothoracic surgery policlinic in between 2017 and 2018.

Materials and Methods

In this study, 103 patients undergoing carotid angiography at Kahramanmaraş Sütçü İmam University Research Hospital between January 2017 and June 2018 were evaluated retrospectively. This was planned as a cross sectional study. Patients who have no atherosclerotic lesions are accepted as normal and are assigned to the control group. Patients who have a lesion on the surface of the carotid artery, regardless of the significance of the stenosis it causes, are assigned to the patient group. Blood tests, clinical conditions and angiographic images of all patients are examined.

Patients who had a previous cerebrovascular event, acu-

te cardiovascular event, trauma, who has renal failure or liver failure, who use immunosuppressant drugs, anti-inflammatory drugs or steroids are not included in our study. The demographic characteristics of the patients involved in the study such as gender, age, hypertension, diabetes, dyslipidemia and family stories as well as their laboratory tests are evaluated. The Kahramanmaraş Sütçü İmam University ethics committee approved the study with an issue number 11, dated August 29, 2018.

Biochemical analysis

Before the carotid angiography procedure, retrospectively full blood counts and biochemical parameters in blood samples taken from the patients are evaluated. For full blood count tests, blood is taken into ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) containing tubes and evaluated by the hematology analyser Sysmex XN-1000 (Sysmex Europe GmbH, Sysmex Corporation, Hamburg, Germany). For biochemical evaluation of the glucose, urea, creatinine, AST, ALT levels and lipid profile, blood samples are taken into dry tubes and evaluated by automatic analysis device Cobas®8000 (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland). MHR is calculated by dividing the monocyte count to HDL-C.

Angiographic analysis

All angiographic images are taken by using GeGE angiography device, through a retrograde femoral arterial access. Carotid arteries images are taken bilaterally. Patients who have no carotid arterial disorder are accepted as normal. Patients who have an atherosclerotic lesion, regardless of the severity of the stenosis, are assigned to the carotid artery patient group.

Statistical analysis

Continuous variables that fit a normal distribution are expressed as mean $\pm$ standard deviation, continuous variables that don't fit a normal distribution are expressed by using median and change in quarters. Categorical variables are expressed by absolute value and percentage. Whether

the continuous variables fit a normal distribution or not, is evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables in between groups that don't fit a normal distribution are evaluated by Mann-Whitney U test, while the continuous variables that fit a normal distribution are evaluated by independent samples t-test. Categorical variables are evaluated by Chi-square test. All statistical evaluations are made by using SPSS 21 program (Statistical Package for the Social Sciences, version 21.0, SSPS Inc., Chicago, IL, USA). P value < 0.05 is accepted as significant.

Results

A total of 103 patients were included in the study; 70 patients with angiographically proven significant carotid artery disease and 33 patients with normal carotid artery. When the clinical and demographical features of the patients were compared, there was no significant difference with respect to age, gender, hypertension and diabetes. When the laboratory results of the patients were compared, all variables were found to be similar except monocyte/HDL-C ratio and monocyte count. Monocyte/HDL-C ratio and monocyte count was found to be significantly higher in patients with carotid artery disease as compared to the patients having normal carotid artery. (0.018 ± 0.009 vs. 0.013 ± 0.007 , $p = 0.008$; 0.67 ± 0.28 vs. 0.51 ± 0.24 , $p = 0.007$ respectively). Basic demographic, clinical and laboratory values are shown in Table 1. The distribution of monocyte/HDL-C ratio (MHR) is shown in Figure 1.

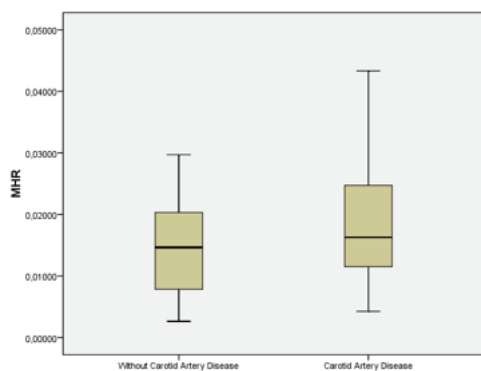


Figure 1: Distribution of MHR between the patients with and without carotid artery disease.

Table 1: Demographic, clinic and laboratory characteristics of the groups

	Carotid Artery Disease (n=70)	Without Carotid Artery Disease (n=33)	P value
Age, years	72.24±8.12	69.58±9.14	0.059
Male/female, n	46/24	22/11	0.924
Hypertension, n, (%)	28 (40.00 %)	11 (33.33 %)	0.664
Diabetes mellitus, n, (%)	17 (24.29%)	10 (30.30%)	0.632
BUN, median (range), (mg/dl)	19.00(7.00-86.00)	17.00(10.00-56.00)	0.632
Creatinine, mean±SD, (mg/dl)	0.93±0.22	0.86±0.23	0.207
Triglycerides, median (range) (mg/dL)	150.00 (34.00-624.00)	139.00 (48.00-635.00)	0.964
HDL cholesterol, mean±SD, (mg/dL)	38.81±9.08	40.78±9.24	0.248
LDL cholesterol, mean±SD, (mg/dL)	107.46±38.14	103.52±29.92	0.600
ALT, median (range), IU/L	23.00 (7.00-85.00)	20.00 (5.00-55.00)	0.079
AST, median (range), IU/L	22.00 (6.00-57.00)	21.00 (4.00-36.00)	0.078
Hemoglobin, mean±SD gr/dl	13.22±1.08	13.98±1.14	0.105
Hematocrite, mean±SD	39.64±5.22	41.18±5.06	0.158
Platelet count x103/L, median (range)	219.00 (65.00-520.00)	224.00 (108.00-517.00)	0.779
RDW, mean±SD, (mg/dl)	43.25±4.12	44.69±7.23	0.297
MPV median (range)	10.32 (8.54-17.08)	10.66 (8.61-13.30)	0.564
RBC, mean±SD, (mg/dl)	4.64±0.61	4.89±0.63	0.176
Monocyte count x103/L, mean±SD	0.67±0.28	0.51±0.24	0.007
MHR, mean±SD	0.018±0.009	0.013±0.007	0.008

BUN: Blood urea HDL: High-density lipoprotein cholesterol LDL: Low-density lipoprotein cholesterol ALT: Alanin amino transferaz AST: Aspartate aminotransferaz RDW: Red cell distribution width MPV: Mean Platelet Volume RBC: Red blood cell MHR: Monocyte/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio

Discussion

In this study, we tried to determine the potential role of MHR in predicting the carotid artery disease by comparing the MHR values between patients who have carotid artery disease and who have a normal carotid artery. It has been claimed that HDL-C has monocyte activating effect and suppressor effects on differentiation and proliferation

of progenitor cells in addition to its anti-inflammatory and anti-oxidant actions.^{9,10} MHR is a new parameter used to predict morbidity and mortality in chronic inflammatory conditions such as cardiovascular disease, metabolic syndromes and hypertension.¹¹⁻¹³

Carotid atherosclerosis is an important risk factor for the development of acute ischemic stroke. The role of macrophages and monocytes is well known in the development and progression of atherosclerosis.^{14,15} Following endothelial dysfunction, monocytes adhere to the endothelium tightly and migrate into subendothelial layer. Then, they mature into macrophages which are the precursors of foam cells. Foam cells secrete pro-inflammatory cytokines that induce the local inflammatory response around the atherosclerotic lesion such as matrix metalloproteinases, tissue factors and growth factors.^{15,16} It is seen that macrophages and monocytes play a role in all stages; from the formation of the fatty streak to the formation of atherosclerosis and its progression. Thus, the monocyte count can be an indicator of the development of atherosclerotic plaques.¹⁵ In a study conducted by Qiao and his colleagues, a relation between the monocyte count and atherosclerosis has been shown in rats with colony stimulating factor deficiency.¹⁷

HDL-C has well-known anti-inflammatory and antioxidant effects as well as antithrombotic effects. These effects vary with the levels of HDL-C.¹⁸ There also is an interaction in between HDL-C and monocytes. It limits the inflammatory response that occurs while monocytes differentiate into macrophages.¹⁹ It is shown that the increase in HDL-C levels effects on the hemopoietic system by decreasing monocyte production, mobilization and progenitor cell proliferation.^{20,21}

MHR is reported as an inflammatory indicator in previous studies. In a study by Kanbat and his colleagues, high levels of MHR is related to high cardiovascular risk in the prognosis of chronic renal disease.²² Tekkesin and his col-

leagues have shown in their study that MHR levels were significantly higher in patients developing postoperative atrial fibrillation, which could cause serious mortality and morbidity after cardiovascular surgery, as compared to the patients without postoperative atrial fibrillation.²³ In another study conducted by Bolayir et al., lower HDL-C levels and higher monocyte counts were found in patients who are hospitalized for acute stroke as compared to the control group. The authors also claimed that it was an independent risk factor for 30 days mortality.²⁴ Similarly, in a study conducted by Zhang et al. including 3798 patients who have undergone coronary angiography, it has been shown that MHR value is an independent predictor of a major cardiovascular event (acute myocardial infarction, unstable angina, stroke, heart failure and unexpected vascularization).²⁵

When all the studies were evaluated, it is shown that MHR value is related to systemic inflammation and endothelial dysfunction and is attributed as an inflammatory marker. Our study has less number of patients compared to the previous studies in the literature. Based on our study, we conclude that the significant high values of MHR found in patients with obstructive carotid artery disease as compared to the patients with normal carotid artery can be an independent predictive marker but still cannot be claimed as a diagnostic marker.

Conclusion

Carotid artery disease is a preventable and treatable disease if diagnosed early. MHR value is not only an easy test but also doesn't require extra cost. In our study, MHR value is found to be high in patients who have a carotid artery lesion. More detailed and extensive multicentric prospective studies are needed to support our results.

Authorship Contributions Idea/Concept: Mehmet Kirişci Design: Mehmet Kirişci Control/Supervision: Mehmet Kirişci Data Collection and/or Processing: Mehmet Kirişci Analysis and/or Interpretation: Literature Review: Meh-

met Kirişci Writing the Article: Mehmet Kirişci ; Critical
Review: Mehmet Kirişci,

References

1. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/ SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2011;124:e54-130.
2. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-2906.
3. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-291.
4. Hansson G. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2009;7:328-331.
5. Aşkın L, Çetin M, Türkmen S, Taşolar H, Aktürk E. The relationship between monocyte/high-density lipoprotein ratio and Selvester QRS score in patients with STEMI. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46(4):260-267.
6. Olivares R, Ducimetière P, Claude JR. Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease? *Am J Epidemiol* 1993;137 (1):49-53.
7. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clin* 2015;3:175-188.
8. Zhang Y, Li S, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, 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. *Ann Med* 2016;48(5):305-312.
9. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990;1044:275-283.
10. Westertorp M, Gourion-Arsiquaud S, Murphy AJ, Shih A, Cremers S, Levine RL, et al. Regulation of hematopoietic stem and progenitor cell mobilization by cholesterol efflux pathways. *Cell Stem Cell* 2012;11:195-206.
11. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome. *Heart Lung Circ* 2016;25:1077-1086.
12. Aydın E, Ates I, Fettah Arikan, et al. The ratio of monocyte frequency to HDL cholesterol level as a predictor of asymptomatic organ damage in patients with primary hypertension. *Hypertens Res* 2017;40:758-764.
13. Vahit D, Mehmet KA, Samet Y, et al. Assessment of monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metabolic syndrome. *Biomark Med* 2017;11:535-540.
14. Ren H, Liu X, Wang L, Gao Y. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel predictor of the prognosis of acute ischemic stroke. *Journal of Stroke And Cerebrovascular Diseases* 2017;26(11): 2595-2602.
15. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD 16 monocytes produce IL-6, CCL2 and matrix metalloproteinase -9 upon interaction with CX3 CL1- expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol* 2006;80:1156-1164.
16. Urra X, Villamor N, Amaro S, et al. Monocyte subtypes predict clinical course and prognosis in human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:994-1002.
17. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, Cai Y, Tripathi S, Wang XP, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 1997;150:1687-1699.
18. Murphy AJ, Woollard KJ. High-density lipoprotein: a potent inhibitor of inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:710-718.
19. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, Mukhamedova N, Stirzaker RA, McCormick SPA, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:2071-2077.
20. Westertorp M, Gourion-Arsiquaud S, Murphy AJ, Shih A, Cremers S, Levine RL, et al. Regulation of hematopoietic stem and progenitor cell mobilization by cholesterol efflux pathways. *Cell Stem Cell* 2012;11:195-206.
21. Wang N, Lan D, Chen W, Matsuura F, Tall AR. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9774-9779.
22. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, Kurt YG, Gok M, Cetinkaya H, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1619-1625.
23. Tekkesin AI, Hayiroglu MI, Zehir R, Turkan C, Keskin M, Cinier G, Alper AT. The use of monocyte to HDL ratio to predict postoperative atrial fibrillation after aortocoronary bypass graft surgery. *North Clin Istanbul* 2017;4(2):145-150.
24. Bolayir A, Gokce SF, Cigdem B, Bolayir HA, Yildiz OK, Bolayir E, Topaktas SA. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol* 2018;52(2):150-155.
25. Zhang Y, Li S, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, Xu RX, Dong Q, Liu G, Sun J, Li JJ. 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. *Ann Med* 2016;48(5):305-312.

Factors Affecting Optimal Continuous Positive Airway Pressure Level in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Optimal Sürekli Pozitif Havayolu Basınç Düzeyini Etkileyen Faktörler

Hulya Gunbatar¹, Havva Sayhan Kaplan²

¹ Yuzuncu Yil University Medical Faculty, Department of Pulmonary and Critical Care, Van, Turkey

² Yuzuncu Yil University, Department of Anesthesiology and Reanimation, Van, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Havva Sayhan Kaplan

Yuzuncu Yil University, Department of Anesthesiology and Reanimation Y.Y.U. D. Odabas Tip Merkezi Kampüsü/ Van /Turkey

T: +90 432 215 04 70 - 6135 E-mail: hsayhan@gmail

Geliş Tarihi / Received : 21.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 06.03.2020

Orcid :

Hulya Gunbatar <https://orcid.org/0000-0002-3504-8915>

Havva Sayhan Kaplan <https://orcid.org/0000-0001-7682-2666>

(Sakarya Med J / Sakarya Tıp Dergisi 2020, 10(1):99-106) Doi: 1031832678074

Abstract

Objective	This study aimed to examine factors (BMI, neck circumference, AHI etc.) affecting optimal CPAP levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).
Materials and Methods	A total of 120 patients with OSAS who underwent successful auto-titration for CPAP treatment were included in this study. Correlations between the optimal CPAP level and baseline data were analyzed.
Results	The mean optimal pressure level in the 120 OSAS patients was 9.11 ± 2.81 cm H ₂ O. The mean optimal pressure levels in the mild, moderate, and severe OSAS groups were 8.01 ± 2.60 , 8.32 ± 2.22 , and 9.71 ± 3.01 cm H ₂ O, respectively. Apnea/hypopnea index (AHI) ($r=0.297$, $p<0.001$) and minimal SaO ₂ ($r=-0.264$, $p<0.004$) were significantly correlated with optimal pressure level. 22 patients in the titration failure group had severe AHI overall; 6 patients had REM-related and 2 had position-related OSAS. Patients in the titration failure group who did not have a specific diagnosis (rapid eye movement (REM) or positional OSAS) had very severe AHI levels (mean AHI of 67.90).
Conclusions	According to the correlation tests, AHI and the lowest saturation were the two most important predictors of optimal CPAP level.
Keywords	Obstructive sleep apnea syndrome; Continuous positive airway pressure; Polysomnography; Apnea

Öz

Amaç	Bu çalışmada obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan hastalarda optimal CPAP düzeylerini etkileyen faktörlerin (VKİ, boyun çevresi, AHI vb.) araştırılması amaçlandı.
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışmaya CPAP tedavisi için başarılı oto titrasyon uygulanan 120 OUAS hastası dahil edildi. Optimal CPAP seviyesi ile başlangıç verileri arasındaki korelasyonlar analiz edildi.
Bulgular	120 OUAS hastasında ortalama optimal basınç seviyesi 9.11 ± 2.81 cm H ₂ O idi. Hafif, orta ve şiddetli OUAS gruplarında ortalama optimal basınç seviyeleri sırasıyla 8.01 ± 2.60 , 8.32 ± 2.22 ve 9.71 ± 3.01 cm H ₂ O idi. Apne / hipopne indeksi (AHI) ($r = 0.297$, $p < 0.001$) ve minimal SaO ₂ ($r = -0.264$, $p < 0.004$) optimal basınç seviyesi ile anlamlı korelasyon gösterdi. Titrasyon yetmezliği grubundaki 22 hastada genel olarak ağır AHI vardı; 6 hastada REM ilişkili, 2 hastada pozisyona bağlı OUAS mevcuttu. Titrasyon yetmezliği grubunda, belirli bir tanısı (hızlı göz hareketi (REM) veya pozisyon OUAS) bulunmayan hastalarda çok ciddi AHI düzeyleri vardı (ortalama AHI 67.90 idi).
Sonuç	Korelasyon testlerine göre optimal CPAP seviyesinin en önemli iki belirleyicisi AHI ve en düşük saturasyon olarak bulundu.
Anahtar Kelimeler	Obstrüktif uyku apne sendromu; Sürekli pozitif havayolu basıncı; Apne; Polisomnografi

Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by collapse of the upper airway during sleep, recurring apnea, intermittent hypoxemia, and daytime sleepiness, and associated with decreased daytime performance and impaired quality of life.¹

OSAS is a common sleep-breathing disorder that is estimated at least between 9% and 25% in the general population, and most patients are not aware of their illness.² Even asymptomatic OSAS is known to be associated with increased morbidity and mortality.³ Patients undergoing surgery also have a high prevalence in OSAS and it is known that there is an increase in postoperative complications compared to general population.^{4,5} It is possible to suspect from OSAS with preoperative osas screening surveys conducted in the anesthesia outpatient clinic. These patients would benefit from sleep medicine referral, expedited polysomnography (PSG), and continuous positive airway pressure (CPAP) treatment.⁶

Positive airway pressure (PAP) is a standard treatment for patients with OSAS. Three titration methods are used to determine the mean optimal pressure level: full-night, split-night, and auto-titrating positive airway pressure (APAP). Of these, full-night, attended titration with PSG is the gold standard for the determination of an optimal CPAP level.⁷ Although the preferred method in a sleep laboratory is full-night manual titration, APAP titration may be performed to identify optimal CPAP levels for patients with moderate to severe OSAS who do not have additional diseases (e.g., chronic obstructive pulmonary disease, or hypoventilation syndrome).⁸

Accredited centers' protocols and procedures described for PAP titration vary widely among accredited centers' protocols.^{9,10} Several factors have been identified as potentially affecting optimal pressure, such as amount of rapid eye movement (REM) sleep, length of the soft palate, and degree of respiratory effort.^{11,12} Additionally, one might re-

ason that the level of optimal PAP is correlated with OSAS severity and/or obesity; i.e. higher levels of PAP would be needed to control respiratory events in patients with severe OSA and/or those who are morbidly obese.

Although some studies have shown a good correlation between optimal CPAP levels and the apnea/hypopnea index (AHI) or obesity, this opinion has not been consistently supported in the literature.^{13,14} A significant correlation for optimal CPAP and AHI has been observed only in patients whose sleep apnea is dependent on body position.¹⁵ If the patient is uncomfortable or intolerant of high pressures on CPAP, or if there are continued obstructive respiratory events at 15 cm H₂O of CPAP during the titration study, CPAP may be switched to Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP).¹⁶

Various predictive formulas for optimal CPAP levels have been developed in several countries and for populations of different geographical origin.^{17,18,19} The optimal CPAP level as determined using a predictive equation may improve the success rate of manual titration and increase the simplicity of treatments such as self-titration of CPAP or APAP.^{20,21} With this in mind, the objectives of the present study were: 1) to determine the mean optimal CPAP level according to the severity of OSAS; and 2) to examine the factors that influence the optimal CPAP level in patients with OSAS.

Materials and Methods

Subjects

All patients who were referred to the chest service and anesthesia outpatient clinic for preoperative preparation diagnosed with OSAS using the AHI with a standard polysomnographic test (≥ 15 on the Epworth Sleepiness Scale) who reported snoring, apnea, or daytime sleepiness, and who underwent successful manual titration for CPAP treatment between June 2017 and June 2018, were included in the cross-sectional descriptive study after Yuzuncu Yil University's Faculty of Medicine Review Board

(17.01.2020 – 2020 / 01-03) approved the study. Records of consecutive 120 patients were extracted from hospital registry.

Patients were selected consecutively. Demographic and health behavior-related data, including age, sex, body mass index (BMI), Epworth Sleepiness Scale scores, and medical histories regarding sleep habits and cardiovascular disease were collected from patient records. Mild, moderate, and severe OSAS for adults was defined as $5 \leq \text{AHI} < 15$, $15 \leq \text{AHI} < 30$, and $\text{AHI} \geq 30$, respectively.²² Neck circumference (cm) was measured at the level just below the most prominent portion of the thyroid cartilage (Adam's apple).

Polysomnography and CPAP titration

Overnight polysomnography was performed with 16-channel Embla (Medcare Inc, Reykjavik, Iceland) continuous sleep technician monitoring. The system consists of 4 channels of EEG (with electrode placements at C4-A1, C3-A2, O2-A1, and O1-A2), 2 channels of EOG, submental EMG, oronasal air flow, thoracic and abdominal movements, pulse-oximetry oxygen saturation, tibial EMG, body position detector, an electrocardiogram, and tracheal sound. Apnea was defined as the complete cessation of airflow lasting more than 10 seconds. Hypopnea was defined as a $>30\%$ reduction in airflow lasting more than 10 seconds accompanied by $>4\%$ desaturation and/or arousal. The average number of episodes of apnea and hypopnea per hour of sleep were measured as AHI. The diagnosis of OSAS was made on the basis of $\text{AHI} > 5$.

Sleep stages were scored following standard criteria with 30-second epochs and reviewed and verified by a certified sleep physician. The optimal pressure level was defined as the lowest effective pressure that brought most respiratory disturbances under control (including apnea, hypopnea, and snoring) for all body positions (especially in the supine position during REM sleep) and in all stages. Auto-titration was performed with the same PSG recording montage to determine the optimal pressure level for CPAP

treatment.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software version 20 (IBM; Armonk, New York, USA). Continuous data are expressed as means $\pm$ standard deviation (SD). Statistical comparisons were performed using a one-way analysis of variance (ANOVA) and chi-square test. Pearson's correlation coefficients were calculated to separately determine the relationships between these variables in each group. Overall AHI in patient whose symptoms were controlled or not controlled by their titration regimens (referred to as the failure and success groups, respectively) was assessed and used in the separating cut-off value for receiver operating characteristic (ROC) analysis. A p value < 0.050 was considered statistically significant.

Results

The anthropometric and polysomnographic variables according to the severity of OSAS are shown in Table 1. The mean optimal pressure level in the 120 OSAS patients was 9.11 ± 2.81 cm H₂O. The mean optimal pressure levels in the mild, moderate, and severe OSAS groups were 8.01 ± 2.60 , 8.32 ± 2.22 , and 9.71 ± 3.01 cm H₂O, respectively. The titration failure group consisted of patients who were uncomfortable because of the high pressure and in whom respiratory obstruction continued to cause events at 15 cm H₂O of CPAP; this group was switched to BPAP. Anthropometric and polysomnographic variables in the failure and success groups are shown in Table 2. Anthropometric and polysomnographic variables in the failure group are shown in detail in Table 3. The roc curve for AHI in the failure group is shown in Figure 1.

Table 4 presents the correlations among the 120 patients between the baseline variables (including demographic and polysomnographic data) and the optimal pressure level for CPAP treatment. AHI ($r=0.297$, $p<0.001$) and minimal SaO₂ ($r=-0.264$, $p<0.004$) were significantly correlated with optimal pressure level.

Table 1 Anthropometric and polysomnographic variables according to the severity of OSAS

		Mild (n=18)	Moderate (n=31)	Severe (n=71)	Total (n=120)
Anthropometric variables	Age: years $\pm$ SD	49.30 $\pm$ 9.10	50.31 $\pm$ 11.61	49.11 $\pm$ 11.61	49.50 $\pm$ 11.20
	Sex (n) (male:female)	12:6	22:9	58:13	92:28
	Neck circumference (cm $\pm$ SD)	37.92 $\pm$ 3.41	37.51 $\pm$ 2.81	39.60 $\pm$ 3.32	38.80 $\pm$ 3.31
	Body mass index (kg/m ² $\pm$ SD)	33.11 $\pm$ 6.72	32.00 $\pm$ 5.32	33.11 $\pm$ 5.51	32.80 $\pm$ 5.61
Polysomnographic variables	Mean optimal CPAP (range $\pm$ SD)	8.01 $\pm$ 2.61	8.31 $\pm$ 2.21	9.70 $\pm$ 3.01	9.10 $\pm$ 2.80
	AHI overall (events/hour of TST $\pm$ SD))	10.51 $\pm$ 3.01	21.76 $\pm$ 4.55	60.80 $\pm$ 26.37	43.11 $\pm$ 29.71
	Minimal SaO ₂ (% $\pm$ SD)(at first PSG)	77.53 $\pm$ 12.47	74.18 $\pm$ 11.41	69.30 $\pm$ 10.91	71.80 $\pm$ 11.61
	Desaturation time (sec $\pm$ SD) under %90 SaO ₂	50.36 $\pm$ 74.93	86.29 $\pm$ 92.94	110.01 $\pm$ 121.32	95.01 $\pm$ 110.11
	Minimal SaO ₂ (% $\pm$ SD))(at titration)	82.06 $\pm$ 10.51	82.1 $\pm$ 10.11	83.04 $\pm$ 7.82	82.67 $\pm$ 8.82
	Desaturation time (sec $\pm$ SD)(at titration) under %90 SaO ₂	30.84 $\pm$ 49.22	43.06 $\pm$ 65.09	39.02 $\pm$ 61.35	38.80 $\pm$ 60.31

Values are given as the mean $\pm$ SD

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; TST: total sleep time; AHI: apnea-hypopnea index.

Table 2- Anthropometric and polysomnographic variables in successful and failure titration group

	Successful (n=98)	Failure(n=22)	P value
Age: years $\pm$ SD	49.90 $\pm$ 10.80	47.33 $\pm$ 12.54	0.320
Body mass index (kg/m ² $\pm$ SD)	32.56 $\pm$ 5.90	34.21 $\pm$ 4.25	0.220
Neck circumference(cm $\pm$ SD)	38.83 $\pm$ 3.34	38.90 $\pm$ 3.61	0.880
AHI overall (events/hour of TST $\pm$ SD))	39.76 $\pm$ 28.01	58.43 $\pm$ 32.82	0.007
Mean pressure	8.09 $\pm$ 1.86	13.81 $\pm$ 1.41	0.001
Minimal SaO ₂ (% $\pm$ SD)(at first PSG)	73.30 $\pm$ 11,00	65.10 $\pm$ 12.32	0.003
AHI(events/hour of TST $\pm$ SD) attitration	5.43 $\pm$ 9.76	8.84 $\pm$ 12.22	0.160
Minimal SaO ₂ (% $\pm$ SD) (at titration)	83.03 $\pm$ 8.62	81.05 $\pm$ 9.71	0.344

Values are given as the mean $\pm$ SD

Abbreviations: TST, total sleep time; AHI, apnea-hypopnea index; PSG, Polysomnography

22 patients in the titration failure group had severe AHI overall; 6 patients had REM-related and 2 had position-related OSAS. Patients in the failure group who did not have a specific diagnosis (rapid eye movement (REM) or positional OSAS) had very severe AHI levels (mean AHI of 67.90).

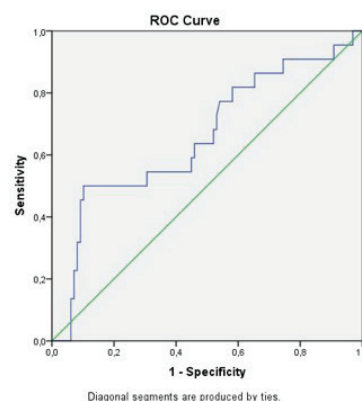


Figure 1: The roc curve for AHI in the failure group

Table 3- Anthropometric and polysomnographic variables in the failure group are shown in detail.

	Age: years $\pm$ SD	Body mass index (kg/m ² $\pm$ SD)	gender	Diagnosis (m.m.s)	Special diagnosis	Effective pressure	AHI overall (events/hour of TST)	AHI(events/hour of TST) at titration	Minimal SaO ₂ (%) (at first PSG)	Desaturation time(sec) under %90 SaO ₂	Minimal SaO ₂ (%) (at titration)	Desaturation time(sec) (at titration)under %90 SaO ₂
1	36	37,10	F	Sev re	rem related	12,61	99.00	15,62	50	44,40	65	74
2	52	35,20	M	Severe	rem related	14,61	37,63	5,62	61	107	79	75
3	68	42,21	F	Severe	rem related	13,72	36,55	8.00	65	51	81	179
4	59	41.00	F	Severe	rem related	12.00	71,31	17.00	71	129	85	7
5	40	32,32	M	Severe		12,74	80,20	8.00	61	44	80	1
6	42	30,71	M	Mild	Position related	12,36	33,45	0,55	84	20	90	0
7	45	33,11	M	Severe		15,28	81.09	5,67	66	16	84	2,55
8	32	31,26	M	Severe		15.00	98.04	6,23	61	32,33	84	1
9	32	28,45	M	Severe	Position related	14,73	46.00	0,67	82	6,73	90	0
10	63	43.00	F	Severe		17,57	95.00	0,74	55	341	80	21
11	62	31,31	F	Moder-ate	rem related	12,20	50,53	0,74	53	231	74	199
12	53	32,70	M	Severe		14.00	70,53	0.00	69	55	90	0
13	41	37,24	M	Severe		14.00	88,93	43,77	68	365	83	0
14	49	36,28	F	Moder-ate	rem related	15,35	32,89	0.00	78	23	89	0
15	53	30,15	M	Severe		13,12	78,74	0.00	75	33	90	0
16	72	34,43	F	Moder-ate		12,92	47.98	6,67	50	278	63	156
17	28	36,39	M	Severe		13,73	99,25	23,37	51	246	52	59
18	33	26,31	M	Mild	Position related	15.00	53,51	37,62	90	0	87	0
19	32	32,76	M	Severe		12,91	80,51	0,95	50	243	83	12,52
20	45	35,78	M	Severe		16.00	88,66	13,71	80	16,93	86	0
21	53	31,12	M	Severe		13,32	91,87	0,63	62	144	83	13
22	52	34,42	M	Severe		11,85	30,79	0.00	51	4	85	0

Values are given as the mean $\pm$ SD

Abbreviations: TST, total sleep time; AHI, apnea-hypopnea index; PSG, Polysomnography; F, female; M, male

Table 4- Relationship between optimal CPAP level and baseline variables in 120 patients with OSAS

		OSAS (n=120)	Correlation coefficient (r)	P value
Anthropometric variables	Age: years $\pm$ SD	49.52 $\pm$ 11.26	-0.022	0.811
	Body mass index (kg/m ² $\pm$ SD)	32.84 $\pm$ 5.12	0.037	0.689
	Neck circumference(cm $\pm$ SD)	38.87 $\pm$ 3.31	0.130	0.159
Polysomnographic variables	AHI overall (events/hour of TST $\pm$ SD)	43.11 $\pm$ 29.71	0.297	0.001
	Minimal SaO ₂ (% $\pm$ SD) (at first PSG)	71.80 $\pm$ 11.61	-0.264	0.004
	Minimal SaO ₂ (% $\pm$ SD) (at titration)	82.62 $\pm$ 8.81	0.156	0.920
Relationship between optimal CPAP level and baseline variables in 120 patients with OSAS Values are given as the mean $\pm$ SD Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; TST, total sleep time; AHI, apnea-hypopnea index; PSG, Polysomnography				

The relationships between optimal CPAP level and baseline variables were as follows. Minimal SaO₂ (%) was negatively correlated and desaturation time under 90% was positively correlated with AHI for all 3 levels of OSAS severity. In the REM-related OSA group, optimal CPAP level was positively correlated with AHI overall and negatively correlated with minimal SaO₂.

The effective pressures for our patients were compared with those yielded by the prediction formulas developed by Hoffstein for Caucasian populations and by Lin for Asian populations.^{17,23} The mean predicted pressure (Ppred) calculated from the group in whom the Hoffstein formula was used was 7.21 $\pm$ 1.75 cm H₂O, and with use of the Lin formula was 8.24 $\pm$ 1.63 cm H₂O. These formulas were also positively correlated with the effective pressure level. 28% of 120 patients were patients referred from the Anesthesia outpatient clinic, and CPAP was performed for 2 weeks and their operations were delayed.

Discussion

The objective of this study was to observe the causes of titration failure for optimal CPAP level during diagnostic evaluation in OSAS patients.

Nasal CPAP has been the gold standard of treatment for OSAS. Traditionally, the implementation of CPAP has

required an in-laboratory CPAP titration procedure that can be costly and time-consuming while limiting access to therapy.

Several previously mentioned factors have been identified as potentially affecting optimal pressure, including amount of REM sleep, length of the soft palate and the degree of respiratory effort, OSA severity, and/or obesity and body position. In the present study, 8 prediction variables (age, gender, NC, BMI, AHI, lowest SpO₂, desaturation time under 90% SaO₂, and REM-related or position-related sleep apnea) were used in the Pearson's correlation analysis. AHI (r=0.297, p<0.010) and minimal SaO₂ (r=-0.264, p<0.010) were significantly correlated with optimal pressure level.

Various solutions have been posed as alternatives to conventional titration in individuals with OSA, including pressure prediction using mathematical formulas.^{24,25,26} These prediction formulas cannot replace CPAP titration, but rather predict optimal titration levels. Several formulas exist in which an equation to predict the optimal pressure is different depending on ethnic group.^{14,17,23} Akahoshi et al. produced a predictive equation derived from anthropometric, polysomnographic, and cephalometric data in 170 Japanese patients with OSAS.¹⁹ The inclusion of mean saturation differentiated this formula from others. Basoglu

and Tasbakan produced a predictive equation derived only from the circumference of the neck and the oxygen desaturation index.²⁷ According to their new formula, no significant difference existed between Ppred and Hoffstein's or Lin's formulas. These researchers comment in particular that race/ethnicity may not be an important factor in predicting CPAP levels. Habesoglu and Kokturk concluded that Ppred calculated by patients based on anthropometric properties and formula based on apnea hypopnea index and automated titration pressures were correlated with each other.²⁸

We also compared the effective pressures with the prediction formulas developed by Hoffstein[18] for Caucasian populations and by Lin for Asian populations.^{17,23} Our effective pressure levels closely agreed with these equations; a positive correlation existed between mean effective pressure and results from Hoffstein's and Lin's equations. However, this correlation did not exist in the failure group. The 18% failure detected is considerable when we compare automatic titration pressure (Paut) and estimated (calculated) titration pressure (Ppred) to evaluate the benefits of predicting CPAP pressure in CPAP treatment. Our clinical experience is that titration should be performed with different devices for the second and even third time in these cases. Patients with morbid obesity, deep desaturation on deep REM period during all night sleep and very high AHI values, the AHI was 67.9 in our failed group, should be monitored more closely. We believe that the titration priority should be BPAP.

According to the correlation tests, AHI and the lowest saturation were the two most important predictors of optimal CPAP level; neither Lin's nor Hoffstein's equations included lowest saturation level. In the evaluation of OSA related to REM and position, the failure percentages were 26.90% for REM-related OSA and 13.70% for position-related OSA; in the failure group, both of these OSA groupings had severe overall AHI levels. The mean AHI was 67.90 in the failure group that did not have REM-related

or position-related OSA. This number is very high in OSA patients in general, and also brings about the lowest saturation levels. The possibility exists that the terminology related to mild, moderate, severe, and very severe OSAS will change over time. BPAP auto titration could be performed in patients with additional diseases such as congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, or hypoventilation syndrome as well as in those with very severe OSA.

In conclusion, a predictive equation for optimal CPAP level could be developed using AHI and minimal SaO₂ (%) in a larger patient series, which can be easily measured during diagnostic polysomnography. Predictive equations for optimal CPAP level should be helpful for designing optimal titration protocols in patients who have simple OSAS without additional diseases, severe REM-related or position-related OSAS, or very severe OSA. Predictive equations for simple OSA would be preferable to manual titration, which is costly and time-consuming and would require waiting for treatment, limiting access.

Acknowledgments

Funding-No funding was received for this research.

All authors have no conflict of interest to disclose

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

The study was approved by the Yuzuncu Yil University's Faculty of Medicine Review Board (17.01.2020-2020/01-03)

References

- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-1014
- Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen year follow up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071–8P
- Kaw R, Michota F, Jaffer A, Ghamande S, Auckley D, Golish J. Unrecognized sleep apnea in the surgical patient: implications for the perioperative setting. *Chest* 2006; 129: 198–205
- Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth* 2009; 56: 819–28
- Society of Anesthesia and Sleep Medicine Guidelines on Preoperative Screening and Assessment of Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea. Chung F, Memsoudis SG, Ramachandran SK, Nagappa M, Oppenheimer M, Cozowicz C, Patrawala S, Lam D, Kumar A, Joshi GP, Fleetham J, Ayas N, Collop N, Doufas AG, Eikermann M, Englesakis M, Gali B, Gay P, Hernandez AV, Kaw R, Kezirian EJ, Malhotra A, Mokhlesi B, Parthasarathy S, Stierer T, Wappler F, Hillman DR, Auckley D. *Anesth Analg*. 2016;123(2):452.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and longterm care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76.
- Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. *An American Academy of Sleep Medicine report*. *Sleep*. 2008 Jan 1;31(1):141-7.
- Stepanski EJ, Dull R, Basner RC. CPAP titration protocols among accredited sleep disorder centers. *Sleep Res* 1996;25:374.
- Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2007;132:1322-36.
- Sforza E, Krieger J, Bacon W, Petiau C, Zamagni M, Boudewijns A. Determinants of effective continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. Role of respiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1852-6.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, McCauley VB, Costas LJ. Home treatment of obstructive sleep apnoea with continuous positive airway pressure applied through a nose-mask. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984;20:49-54.
- Nino-Murcia G, McCann CC, Bliwise DL, Guilleminault C, De-ment WC. Compliance and side effects in sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *West J Med* 1989;150:165-9.
- Miljeteig H, Hoffstein V. Determinants of continuous positive airway pressure level for treatment of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(6 Pt 1):1526-30.
- Pevernagie DA, Shepard JW Jr. Relations between sleep stage, posture and effective nasal CPAP levels in OSA. *Sleep* 1992;15:162-7.
- Stepanski EJ. The need for a standardized CPAP titration protocol and follow-up procedures. *J Clin Sleep Med* 2005;1:311.
- Lin IF, Chuang ML, Liao YF, Chen NH, Li HY. Predicting effective continuous positive airway pressure in Taiwanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Formos Med Assoc*. 2003;102(4):215-21.
- Loreda JS, Berry C, Nelesen RA, Dimsdale JE. Prediction of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2007;11(1):45-51.
- Akahoshi T, Akashiba T, Kawahara S, Uematsu A, Nagaoka K, Kiyofuji K, et al. Predicting optimal continuous positive airway pressure in Japanese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology*. 2009;14(2):245-50.
- Rowley JA, Tarbichi AG, Badr MS. The use of a predicted CPAP equation improves CPAP titration success. *Sleep Breath*. 2005; 9(1):26-32.
- Masa JF, Jimenez A, Duran J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004. 1;170(11):1218-24.
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
- Hoffstein V, Mateika S. Predicting nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Med* 1994 150:486–488
- Oliver Z, Hoffstein V. Predicting effective continuous positive airway pressure. *Chest* 2000 117:1061–1064
- Hertegonne KB, Volna J, Portier S, De Pauw R, Van Maele G, Pevernagie DA. Titration procedures for nasal CPAP: automatic CPAP or prediction formula? *Sleep Med* 2008 9:732–738
- El Solh AA, Aldik Z, Alnabhan M, Grant B. Predicting effective continuous positive airway pressure in sleep apnea using an artificial neural network. *Sleep Med* 2007 8:471–477
- Ozen K, Basoglu S, Mehmet Sezai Tasbakan. Determination of new prediction formula for nasal continuous positive airway pressure in Turkish patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2012 16:1121–1127
- Habesoglu MA, Kokturk O. Obstrüktif Uykü Apne Sendromu Tedavisinde CPAP Titrasyon Basıncının Matematiksel Yöntemle Belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2007;8:74-7

Imatinib Mesylate Treatment in Chronic Myeloid Leukemia

Kronik Miyeloid Lösemide İmatinib Mesilat Tedavisi

Demet Cekdemir¹, Mehmet Gunduz²

¹ Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

² Department of Hematology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence:

Demet Cekdemir

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

T: +90 542 484 87 47

E-mail: demetcekdemir@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 19.11.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 03.03.2020

Orcid :

Demet Cekdemir <https://orcid.org/0000-0002-1881-5166>

Mehmet Gunduz <https://orcid.org/0000-0001-9105-6429>

(Sakarya Med J / Sakarya Tıp Dergisi 2020, 10(1):107-112) Doi: 10.31832/smj.648445

Abstract

Objective	To evaluate retrospectively the efficacy of treatment in chronic myeloid leukemia (CML) patients followed up in our center and receiving imatinib treatment.
Materials and Methods	Eighty-five chronic phase CML patients with adequate clinical and laboratory data were included in this study. Patients received imatinib treatment as a first-line treatment.
Results	Forty-eight (56.47 %) patients were male, and 37 (43.53 %) of them were female. The median age at diagnosis was 52 years (19-79). The mean follow-up period was 45 (12-158) months. In the follow-up, 6 of the chronic phase patients progressed to a blastic and accelerated phase. In the third month of imatinib treatment, 77 (90.59 %) patients had a complete hematologic response, and 85 (100 %) patients had a full hematologic response at 18 months. In our study, cytogenetic data of 78 patients with adequate metaphase (≥ 20) could be evaluated within the first 18 months after the diagnosis was made. At the end of 18 months, 68 (87.18 %) of 78 patients had complete cytogenetic response.
Conclusions	Imatinib is well tolerated and an alternative to other therapies.
Keywords	Chronic myeloid leukemia; imatinib mesylate; treatment.

Öz

Amaç	Merkezimizde takip edilen ve imatinib tedavisi alan kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında tedavinin etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmek.
Gereç ve Yöntemler	Bu vaka kontrol çalışmasına klinik ve laboratuvar verileri tam olan 85 kronik evre KML hastası dahil edildi. Hastalar imatinib tedavisini birinci basamak olarak almışlardır.
Bulgular	Kırk sekiz (% 56,47) hasta erkek, 37 (% 43,53) hasta kadındı. Tanı sırasındaki hastaların yaşlarının ortancası yaş 52 idi (19-79). Ortalama takip süresi 45 (12-158) aydı. İzlemde kronik faz hastalarının 6'sı blastik ve hızlandırılmış faza ilerlemiştir. İmatinib tedavisinin üçüncü ayında, 77 (% 90,59) hasta tam hematolojik yanıt aldı ve 85 (% 100) hasta 18 ayda tam hematolojik yanıt aldı. Çalışmamızda, uygun metafazlı (≥ 20) 78 hastanın sitogenetik verileri, tanı konulduktan sonraki ilk 18 ay içinde değerlendirildi. 18 ayın sonunda 78 hastanın 68'inde (% 87.18) tam sitogenetik yanıt vardı.
Sonuç	İmatinib, KML hastaları tarafından iyi tolere edilir ve alternatif bir tedavi yöntemidir.
Anahtar Kelimeler	Kronik miyeloid lösemi; imatinib mesilat; tedavi.

Introduction

In the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), cell-reducing cytotoxic treatments (mainly hydroxyurea and busulfan), which do not alter the biological course of the disease, were initially used.¹ Subsequently, biological response regulator drugs [interferon-alpha (IFN- α) and IFN- α /ARA-C combination] were used to achieve cytogenetic remission.¹ After observing the leukemic transformation of BCR-ABL protein in ABL-related tyrosine kinase activity, studies have started to develop molecular targeted therapies for CML.²

In 1998, after the specific BCR/ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI) imatinib mesylate (STI571, Glivec) entered the clinical practice as a drug, the “Imatinib Period” and the TKI era was started in the treatment of CML.³ Imatinib can provide hematological, cytogenetic or even molecular remission at daily doses of 400 mg, especially in the chronic phase. Imatinib is very well tolerated orally. According to available data, lifelong treatment should be given. Its side effects, such as edema, skin rashes, cytopenias are well tolerated. Imatinib is being used at 600-800 mg doses in the accelerated and blastic phases.⁴ In a randomized IRIS study, imatinib mesylate and IFN- α / ARA-C combination were compared in newly diagnosed CML patients.⁵ In 1106 newly diagnosed CML patients included in this study, the primary cytogenetic response rate was 83% in patients receiving imatinib at the end of the first year. Since the IFN- α /ARA-C combination produced only 20% of responses during the same period, imatinib mesylate has become the standard of treatment for CML. Cytogenetic responses obtained during the follow-up of 48-month IRIS patients have been shown to be durable and continuous.⁶ Today, the only treatment with curing potential in CML is allogeneic bone marrow transplantation, but it can be applied to very few people due to the lack of appropriate donor, and resistance or intolerance to IFN- α treatment in patients without donors suitable for transplantation limits the treatment options in CML.

At this stage, imatinib therapy has alternatively been used in clinical practice. The aim of this study was to evaluate retrospectively the efficacy of imatinib treatment in CML patients followed up in our center and receiving imatinib as a first-line treatment.

Materials and Methods

Study design: The approval of the Sakarya University Institutional Review Board (715224733/050.01.04/150 number / 15 May 2018) had been obtained before this retrospective study. The demographic characteristics, clinical course, and treatment responses of our patients who were treated with CML between the years of 2012-2019 were evaluated retrospectively. Eighty-five CML patients with adequate clinical and laboratory data were included in the study.

These patients received imatinib treatment as a first-line treatment. Imatinib treatment was used at a dose of 400 mg/day. In the case of leukopenia and thrombocytopenia, the dose was reduced to 300 mg/day or discontinued. Hematological parameters were monitored once a week during the first month of the drug onset, and later intervals were adjusted according to the hematological parameters. Enzyme monitoring was performed for liver toxicity. Toxicity assessments were made according to the World Health Organization (WHO) scale. Grade 3-4 toxicity was determined as the indication for the cessation of the drug. Cytogenetic Chromosome analysis of bone marrow or peripheral blood was performed by FISH (fluorescent in-situ hybridization) method.

The European LeukemiaNet (ELN) has developed recommendations for the medical management of patients with CML in daily clinical practice. The response is assessed with standardized real quantitative polymerase chain reaction and/or cytogenetics at 3, 6, and 12 months. BCR-ABL 1 transcript levels $\leq 10\%$ at 3 months, $< 1\%$ at 6 months, and $\leq 0,1\%$ from 12 months onward define optimal response, whereas $> 10\%$ at 6 months and $>1\%$ from 12 months onward define failure, mandating a change in tre-

atment. Similarly, partial cytogenetic response (PCyR) at three months and complete cytogenetic response (CCyR) from 6 months onward define optimal response, whereas no CyR (Philadelphia chromosome-positive [Ph+] >95%) at 3 months, less than PCyR at 6 months, and less than CCyR from 12 months onward define failure.

Treatment response was considered to have been lost if one of the following criteria was found: 1) loss of complete hematological response, or 2) loss of complete cytogenetic response, or 3) 30% or more increase in bone marrow Ph + rate at three-month intervals, or 4) development of new cytogenetic abnormalities.⁷

Results

A total of 85 patients were included in the study. Demographic and clinical characteristics of patients are presented in Table 1. Forty-eight (56.47%) patients were male, and 37 (43.53%) of them were female. The median age at diagnosis was 52 years (19-79). The mean follow-up period was 45 (12-158) months.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients.	
Variable	
Male / Female	48 / 37
Age (years) [mean (min-max)]	52 (19-79)
Follow-up (months) [mean (min-max)]	45 (12-158)
Duration of imatinib treatment (months) [mean (min-max)]	12.4 (3-18)
Hemoglobin (mean) (g / dl)	11.4 ± 1.6
Leukocyte [mean (min-max)] (/ mm ³)	94000 (9100 - 530000)
Platelet [mean (min-max)] (/ µl)	410000 (34000 - 1200000).
Sokal prognostic score (low / intermediate / high)	28 / 30 / 27
IQR= Interquartile range; SD= Standard deviation.	

When the average laboratory data of all patients were evaluated, the mean hemoglobin value was 11.4 ± 1.6 g / dl, and the mean leukocyte value was 94.000 / mm³ (range, 9.100 - 530.000). The mean platelet value was 410,000 / µl (range, 34,000 to 1,200,000).

At the time of diagnosis, 66 patients (77.6%) were in the chronic phase, 16 patients (18.8%) were in the accelerated phase and three patients (3.6%) were in the blastic phase. In the follow-up, 6 of the chronic phase patients progressed to the blastic and accelerated phase. Sokal prognostic score was low in 28 patients, intermediate in 30, and high in 27.

Hematologic and cytogenetic response rates of patients under imatinib treatment are given in Table 2. In the third month of imatinib treatment, 77 (90.59%) patients had a complete hematologic response and 85 (100%) patients had a full hematologic response at 18 months. In our study, cytogenetic data of 78 patients with adequate metaphase (≥ 20) could be evaluated within the first 18 months after the diagnosis was made. At the end of 18 months, 68 (87.18%) of 78 patients had a complete cytogenetic response.

Table 2. Hematologic and cytogenetic response rates of CML patients to imatinib treatment.

Number of patients evaluated (n)	Complete Hematologic Response (n=85)	Complete Cytogenetic Response (n=78)
3. month	77	7
6. month	5	22
12. month	2	24
18. month	1	15
Total	85	68

When the patients who were not responsive to imatinib treatment were evaluated, and there was no hematologic response in 8 patients at three months. In 5 of these patients, second-generation tyrosine kinase inhibitor treatment was started, and three patients were followed up with the same treatment. The second-generation TKI treatment was initiated in 8 patients in whom deterioration in cytogenetic response during follow-up was detected, and in 2 patients whose cytogenetic response was not achieved. Nilotinib and dasatinib were started in 8 and 15 patients, respectively. In 7 of the patients who started second-generation treatment, third-generation treatment (ponatinib)

was initiated.

When patients were examined for non-CML disease, the non-CML disease was present in 22 (25.9%) patients. Three patients had non-hematologic malignancies (esophagus, lung, breast). Nine patients had DM, hypertension, atrial fibrillation, coronary artery disease or cerebrovascular disease under CML treatment, and 10 patients had heart, kidney or liver failure. Eight of 85 patients (9.4%) died due to CML.

Discussion

Imatinib, which was previously used in chronic phase CML patients with IFN failure or intolerance, has entered the CML treatment protocol as a first-line treatment because it has resulted in good hematological and cytogenetic responses.

Chronic myeloid leukemia accounts for 15% of adult leukemia, and its incidence increases with age. The mean age at diagnosis is 65 years, and the incidence is slightly higher in men than in women.² In our study, the Male / Female ratio was 1 / 0.7, the median age was 52 and the data were consistent with the literature. Most patients present with chronic phase of CML. The chronic phase lasts for 3-6 years and progresses to accelerated or blastic phase as a result of its natural course. Eighty-85% of CML patients are diagnosed in the chronic phase, 10% in accelerated phase and 10% in the blastic phase.⁸ At the time of diagnosis, 66 (77.6%) patients were in the chronic phase, 16 (18.8%) in the accelerated phase and 3 (3.6%) in the blastic phase. In the follow-up, 6 of the chronic phase patients progressed to the blastic and accelerated phase. In our study, the number of patients presenting in the chronic phase at the time of diagnosis was comparable to the literature.

In a study of 150 patients with resistance or intolerance to interferon; Cervantes et al. obtained complete hematologic response in 96 of 97 cases and a complete cytogenetic response was detected in 44%, partial in 22%, and minor in

8% of the patients at 12 months.⁹ In a study by Kantarjian et al. compared the results of 187 cases receiving imatinib as the first-line treatment with those receiving interferon, cytogenetic response rates were found to be better in imatinib patients (81% vs. 32%).¹⁰ These results indicate that imatinib provides a superior cytogenetic response than any other treatment except bone marrow transplantation as the sole agent. This led to the emergence of the idea that imatinib treatment can be used even in patients with appropriate donors in the first step.¹¹ In our study, it was found that imatinib treatment achieved 100% hematologic remission after interferon treatment, and major cytogenetic response could be obtained in 87.2% of the patients who could not achieve even hematological remission with previous IFN+ARA-C treatments.

Allogeneic stem cell transplantation is now applicable available in patients with accelerated phase or blastic phase CML. In addition, allogeneic stem cell transplantation (ASCT) can be performed in selected high-risk chronic phase TKI resistant CML patients in whom all TKI treatments have been tried but could not be tolerated. When ASCT results were evaluated in these patients, survival rates were found to be around 85%.¹²

In a study of the German CML group, when the 3rd year results after ASCT were evaluated, survival rates were found to be 88% in patients with high-risk chronic phase, 94% in imatinib unresponsive chronic phase patients, and 59% in accelerated / blastic phase patients.¹³ In our patients, ASCT was applied to 3 patients with CML in the blastic phase. In all patients, firstly, TKI treatment was preferred and ASCT was not preferred priorly in any of the patients. ASCT regressed to third or fourth place in CML treatment after tyrosine kinase inhibitor treatment was initiated. However, it is still the only treatment for the complete cure of CML and is still used in resistant cases.

In our study, the non-CML disease was present in 22 (25.9%) patients. Solid tumors were detected in three pa-

tients. Controlled studies with more patients with solid organ tumors and CML are needed to say that CML patients with solid organ tumors have a worse prognosis.

Conclusion

Imatinib is well tolerated by CML patients and is a superior treatment alternative to other therapies other than bone marrow transplantation in achieving a hematological and cytogenetic response. However, considering the uncertainty of the duration of drug use and the loss of cytogenetic responses during periods of drug treatment the necessity of developing alternatives in the treatment of CML emerges.

References

1. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol* 2010;47(4):302-11.
2. Pophali PA, Patnaik MM. The role of new tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer J* 2016;22(1):40-50.
3. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2(5):561-6.
4. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031-7.
5. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
6. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;116(19):3758-65.
7. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia- still a few questions. *Exp Hematol* 2004;32:2-10.
8. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8 year follow up: sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114.
9. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Steegmann JL, Conde E, Alvarez-Larrán A, López-Jiménez J, et al. Imatinib mesylate therapy of chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to interferon: results and prognostic factors for response and progression-free survival in 150 patients. *Hematologica* 2003;88:1117-22.
10. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Rios MB, Shan J, et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Cancer* 2003;98:2636-42.
11. Goldman JM, Marin D, Olavarria E, Apperley JF. Clinical decisions for chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Semin Hematol* 2003;40:98-103.
12. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):749-756.
13. Saussele S, Lauskeker M, Gratwohl A et al. German CML Study Group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib area: evaluation of its impact within subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 2010;115(10):1880-1885.

The Importance of ROLL Technique at Surgical Treatment of Parathyroid Adenomas-Our Clinical Experiences

Paratiroid Adenomlarının Cerrahi Tedavisinde “Radioguided Occult Lesion Localization-ROLL” Tekniğinin Önemi-Klinik Tecrübemiz

Fadime Güven¹, Erdem Karadeniz², Mustafa Filik³, Mecit Kantarcı¹

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D.

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fadime Güven

Adnan Menderes Mah. 10. Ara sokak, Erguvan Sitesi No:12 Palandöken/ Erzurum

T: +90 533 356 71 49 E-mail: fadimefil@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 06.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 06.03.2020

Orcid :

Fadime Güven <https://orcid.org/0000-0002-9598-8458>

Erdem Karadeniz <https://orcid.org/0000-0001-6319-1754>

Mustafa Filik <https://orcid.org/0000-0003-2377-3068>

Mecit Kantarcı <https://orcid.org/0000-0002-1043-6719>

(Sakarya Med J / Sakarya Tıp Dergisi 2020, 10(1):113-120) Doi: 10.31832/smj.671140

Çalışma, sözel bildiri olarak 5-10 Kasım 2019 tarihinde Antalya’da yapılan 40. Ulusal Radyoloji Kongresi’nde sunulmuştur.

Abstract

Objective	The most important cause of primary hyperparathyroidism (PHP) is parathyroid adenomas. While the reason is mostly the adenomas originating from the parathyroid glands, which are mostly localized around the thyroid gland, ectopic localization can also be seen. The gold standard is surgical excision of adenoma. One of the most important factors affecting surgical success is the correct localization of adenoma preoperatively. Our aim is to investigate the contribution of ROLL technique to the surgical treatment of parathyroid adenomas.
Materials and Methods	40 cases, which were directed due to clinic and laboratory data or incidentally detected, clearly localized preoperatively with ultrasonography (US) and/or scintigraphy findings and surgically excised using ROLL technique between November 2017 and October 2019 were included in the study. Cases where could not be clearly localized preoperatively on US were excluded from the study. The preoperative and postoperative PTH (parathyroid hormone) and Ca (calcium) values were analyzed retrospectively.
Results	Postoperative PTH and Ca values were found to decrease in all cases. Histopathological results were confirmed as parathyroid adenoma. In cases, which were operated by using ROLL technique, the duration of the operation was significantly reduced and therefore shorter anesthesia and earlier hospital discharge were provided. PTH values were found to be increased only in 3 cases in postoperative controls, and no other problems were detected in the follow-ups of other cases.
Conclusions	In surgical excision of parathyroid adenoma, the ROLL technique is a safe adjuvant method that can contribute positively to the duration and process of treatment.
Keywords	parathyroid adenoma; ultrasonography; minimally invasive parathyroidectomy

Öz

Amaç	Primer hiperparatiroidizmin (PHP) en önemli nedeni paratiroid adenomlarıdır. Sebep, çoğunlukla tiroid bezi çevresinde yerleşmiş paratiroid bezlerinden kaynaklanan adenomlar olmakla birlikte daha nadir olarak ektopik yerleşim de görülebilmektedir. Tedavide altın standart cerrahi olarak adenomun eksizeyonudur. Cerrahi başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden birisi ise preoperatif olarak adenomun doğru olarak lokalize edilebilmesidir. Bu çalışmada amaç, ROLL tekniğinin paratiroid adenomlarının cerrahi tedavisinde tedaviye katkısını araştırmaktır.
Gereç ve Yöntemler	Çalışmaya Kasım 2017 ile Ekim 2019 yılları arasında, klinik ve laboratuvar verileri nedeniyle yönlendirilen veya insidental olarak saptanan, ultrasonografi ve/veya sintigrafi bulgularıyla preoperatif olarak net olarak lokalize edilen ve ROLL tekniği kullanılarak cerrahi eksizeyon yapılan 40 olgu dahil edilmiştir. Herhangi bir nedenle ROLL tekniği uygulanamayan veya ultrasonografide preoperatif net olarak lokalize edilemeyen olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara ait preoperatif ve postoperatif PTH (parathormon) ve Ca (kalsiyum) değerleri retrospektif olarak incelenerek ROLL tekniğinin tedavi sürecine katkısı araştırılmıştır.
Bulgular	Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda postoperatif PTH ve Ca değerlerinde anlamlı düşüş olduğu saptandı. Tüm olguların histopatolojik sonucu paratiroid adenomu olarak teyit edildi. ROLL tekniği uygulanarak operasyon yapılan olgularda operasyon süresi anlamlı olarak azalmış olup bu nedenle daha kısa anestezi ve daha erken hastane çıkışı sağlanmıştır. Postoperatif kontrollerde yalnızca 3 olguda PTH değerlerinde yükselme saptanmış olup diğer olgularda takipte herhangi bir problem saptanmamıştır.
Sonuç	Paratiroid adenomunun cerrahi eksizeyonunda ROLL tekniği, tedavi süresine ve sürecine olumlu katkılar sağlayabilen, güvenli yardımcı bir yöntemdir.
Anahtar Kelimeler	paratiroid adenomu; ultrasonografi; minimal invaziv paratiroidektomi

Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the most common cause of benign hypercalcemia. The disease is characterized by excessive PTH release from the parathyroid glands. While the reason for approximately 80-85% of the cases is sporadic and single parathyroid adenoma, it is followed by parathyroid hyperplasia, double adenomas and more rarely parathyroid carcinomas.¹ The main treatment method is surgical excision of the adenoma.

While bilateral neck exploration based on the principle of monitoring all parathyroid glands is still a valid technique today, unilaterally limited surgical approach [minimally invasive parathyroidectomy (MIP)] has become more widely accepted in single adenomas, which are detected as the etiologic factor in the majority of cases. Studies have shown that the surgical success of MIP is similar to that of bilateral neck exploration, it further shortens the duration of operation and hospital stay, reduces costs and reduces the incidence of complications such as transient hypocalcemia.^{2,3}

Although MIP has equal healing rates with bilateral neck exploration, it has been shown with the studies that it contributes to the reduction of surgery duration, reduction of hospitalization duration and costs.^{4,5}

However, it should be kept in mind that the surgical success of MIP is closely related to the accurate determination of the presence of adenoma by preoperative imaging methods. Dual-phase parathyroid scintigraphy with high resolution US and Tc-99m MIBI are the most used and most sensitive imaging methods for localizing the presence of preoperative adenoma. The presence of parathyroid adenoma can be detected at a high rate such as (> 95%), especially when the results of these two methods are compatible.

The localization technique called “Radioguided occult lesion localization (ROLL)” is a new marking technique

performed using gamma surgical probe. The ROLL technique, which, today, is also used for excisional biopsy of non-palpable breast masses, is based on the direct injection of radioactive particles such as Tc-99m-labeled macroaggregated albumin (MAA) or colloid into the lesion guided by monitoring methods. The ROLL technique is a promising method that has recently been used in non-palpable nodal recurrences and parathyroid adenomas in thyroid cancers.⁶

In this study, our aim is to investigate the contribution of this technique to the treatment process in cases of parathyroid adenoma operated by the ROLL technique in Atatürk University Medical Faculty Research Hospital.

Materials And Methods

Our study has planned as a descriptive study/case series. 40 cases operated in our center by ROLL technique due to parathyroid adenoma between November 2017 and October 2019 were included in the study. Cases where could not be clearly localized preoperatively on US or operated without ROLL technique, were excluded from the study. The age range of the patients was between 18-75 (mean 47,6±13,213). 36 of the cases were female (90 %) and 4 of them were male (10 %). In all cases, parathyroid adenoma was localized and reported preoperatively by US and/or scintigraphy. After the patient was taken to the operating table, MAA (macroaggregated albumin) (figure 1) prepared by the Nuclear Medicine department was injected together with 1-2 diziye, 0.2 mCi US by a radiologist (Fadime Güven-FG) into the lesion compatible with parathyroid adenoma (figure 2). The lesion was then surgically removed using gamma probe (figure 3). Following the excision, it was confirmed that the lesion, which was removed with the aid of gamma probe, was the pre-operatively marked lesion.

The study was approved by the ethics committee of Atatürk University Medical Faculty by the date of 26.12.2019. The protocol number of ethics committee is B.30.2.A-

TA.0.01.00/560. And our study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.



Figure 1. MAA (macroaggregated albumin) prepared by the Nuclear Medicine department.

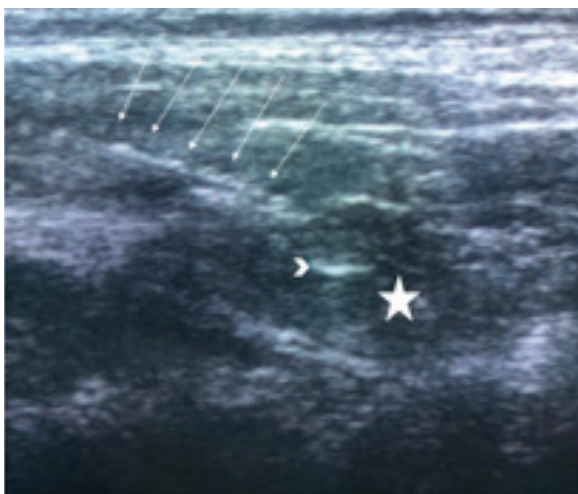


Figure 2. At ultrasound guided (arrows) MAA injected into the lesion compatible with parathyroid adenoma (star). Note the hyperechoic needle tip at the center of the lesion during injection (arrowhead). After injection of ^{99m}Tc macroaggregated albumin, the border of the adenoma blurred because of microbubbles within the radiopharmaceutical.

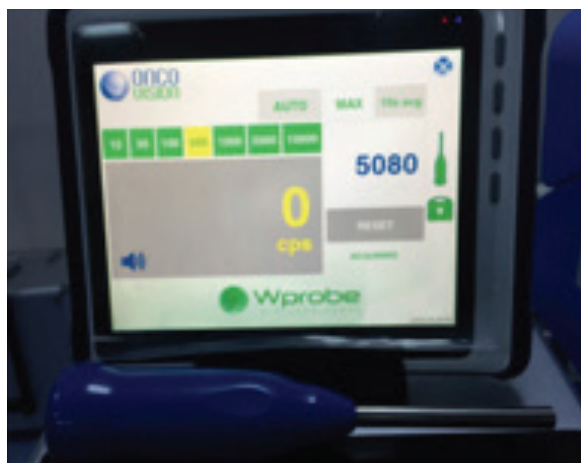


Figure 3. Gamma probe used during surgery

Results

In all 40 cases, parathyroid adenoma was localized on US (figure 4) while in 31 cases, scintigraphy and US findings were supporting each other (figure 5).

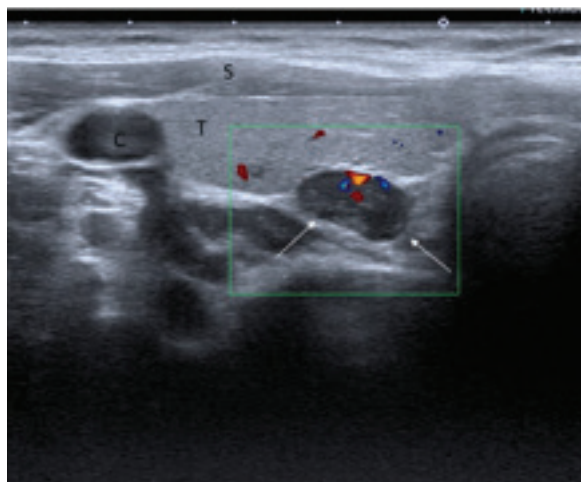


Figure 4. Axial US slice of the right thyroid lobe. Markedly hypoechoic solid lesion that peripherally vascular typical extrathyroidal location for parathyroid adenoma (arrows). C: right common carotid artery, S: strap muscles, T: right thyroid lobe.

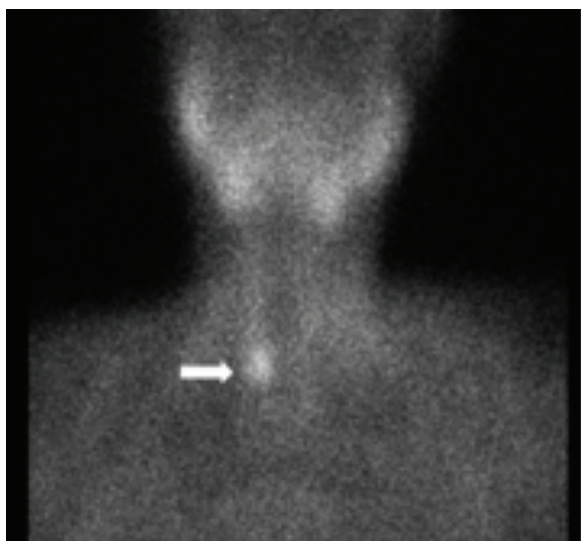


Figure 5. ^{99m}Tc-MIBI shows slightly increased retention of radiotracer compatible with right inferior parathyroid adenoma (arrow).

MIBI scintigraphy was reported to be negative in 9 cases (table 1). The tissues removed during surgery were confirmed to be pre-operatively marked lesions with the aid of a gamma probe (figure 6).



Figure 6. The tissues removed during surgery were confirmed to be pre-operatively marked lesions with the aid of a gamma probe (a, b).

In all cases, PTH and Ca values were found to be decreased in the control analyses made after 24 hours (table 1). The presence of parathyroid adenoma was also confirmed histopathologically in all cases. Therefore, the success rate was accepted as 100%. In our case group, while no abnormalities were detected in PTH and serum Ca levels in 37

cases in the follow-up, in 3 cases, PTH values were increased while Ca values were within normal limits. We believe that the reason for the increase in PTH values in these cases may be a millimetric-sized second adenoma, which we could not detect preoperatively.

Another important advantage of the technique was that it significantly reduced the duration of the operation as targeted treatment was performed. While the operation time was between 15-35 minutes in our case group, it is stated by experienced surgeons in this particular field that in parathyroid surgeries performed without using ROLL technique, this period generally varies between 45 and 60 minutes. The fact that the surgical operation performed with this technique is relatively less invasive will undoubtedly reduce post-operative complications and the length of hospital stay. Confirmation of the removed tissue with the aid of gamma probe also minimizes the possibility of insufficient surgery. However, the point that should be kept in mind is that the interventional procedures that guide the treatment should be performed by experts with sufficient experience in the diagnosis and treatment phase.

Table 1. Preoperative characteristics and pre-postoperative parathotmon and calcium levels of patients undergoing radioguided occult lesion localization-guided minimally invasive parathyroidectomy

Patient number	Sex/age (years)	Location of adenoma	Adenoma size on US(mm)	MIBI scintigraphy	*Surgery time (min)	Pre-op PTH	Post-op PTH	Pre-op Ca	Post-op Ca
1	F/50	LI	7x4	negative	20	128	75	10,5	9,7
2	F/71	RI	7x8	positive	35	141	14	12,3	8,3
3	F/56	LI	8x6	negative	30	202	13	12	8,3
4	F/53	LI	9x6	positive	20	147	3	11,9	8,5
5	F/35	RI	7x4	positive	15	115	17	11,3	8,4
6	F/54	LI	11x7	positive	17	90	71	11,9	8,6
7	F/75	LI	22x12	positive	18	190	6	11,1	9,5
8	F/57	LI	18x7	positive	15	185	18	11,5	9,1
9	F/63	LI	10x5	positive	20	92	8	12,1	9
10	F/54	LS	11x7	positive	17	147	18	11,9	8,3
11	F/53	LI	6x5	negative	23	121	3	11	9
12	F/65	RI	16x10	positive	15	206	30	11,6	9,1
13	F/61	LI	9x4	positive	35	115	5	10,5	8
14	F/57	RI	5x5	negative	22	149	11	10,7	8,5
15	F/33	LI	8x4	negative	25	299	21	11,1	8,4
16	F/51	LI	12x7	positive	17	255	20	12	9,5
17	F/36	LI	11x8	positive	25	211	54	10,7	8,5
18	F/46	LI	8x7	positive	30	185	34	10,6	8,6
19	M/53	LI	7x4	positive	25	122	10	11,2	8,3
20	F/41	RI	8x5	positive	25	188	44	10,5	8,3
21	F/27	RI	18x12	positive	15	407	6	10,5	7,6
22	F/42	RS	9x6	positive	15	195	42	11,6	8,7
23	F/58	LI	13x8	positive	25	261	36	11	8,4
24	F/56	LI	6x4	positive	15	110	25	11	8,6
25	F/53	RI	10x8	positive	22	108	36	10,1	8,1
26	F/28	RI	13x7	positive	18	156	49	10,4	9
27	F/43	RI	11x5	positive	30	146	53	9,1	8,5
28	M/38	RI	11x9	positive	35	146	50	11,5	8,7
29	F/43	LI	8x5	positive	15	202	49	11	8,3
30	F/56	LI	8x4	negative	20	115	55	11,6	8,7
31	F/47	LI	7x4	positive	22	95	34	10,3	8,1
32	F/26	LI	12x9	positive	20	254	60	10,8	8,8
33	F/39	RI	11x6	positive	18	105	37	10,3	9
34	M/18	RI	12x10	positive	30	176	68	10,8	8,5
35	F/55	RI	11x9	negative	25	216	10	12,8	9
36	M/23	LI	10x8	positive	30	143	9	12,1	8,5
37	F/51	LI	9x7	negative	20	137	44	11,1	10
38	F/60	RI	16x11	positive	25	114	42	10,9	7,2
39	F/47	LI	14x5	negative	23	251	9	11	8,6
40	F/30	LI	10x6	positive	15	157	64	9,9	9,3

F: female, M: male, RI: right inferior, LI: left inferior, RS: right superior, LS: left superior

* Time from incision to excision of adenoma.

Discussion

PHPT refers to the clinical picture due to hypersecretion of PTH. Its most common cause is single parathyroid adenomas (85%). Parathyroid hyperplasias (12%), multiple adenomas (5%) and rarely parathyroid carcinomas (1%) are the etiologic factors. The gold standard in treatment is still surgical excision of adenoma. To this end, the use of the MIP technique, which has been increasing in recent times, remains up to date. MIP technique was first described by Tibblin.⁷ An important point to keep in mind is that one of the most important factors that increase the surgical success rate of MIP technique is the effective and correct use of preoperative imaging techniques. The most preferred imaging methods for preoperative lesion localization are US performed by experienced radiologists and Tc-99m MIBI scintigraphy performed by the nuclear medicine department. In the combined imaging where these two methods are used together, probability of correct localization of the lesion is quite high (sensitivity was reported as 96%, specificity as 83%, positive predictive value as 88% and negative predictive value as 94%).⁸

The most popular method of assisted surgical techniques in MIP is the use of gamma surgical probe. Since the method depends on the accumulation of radioactive material in parathyroid adenomas compared to the surrounding tissues, the use of gamma surgical probe requires the parathyroid adenoma to be scintigraphically positive. Therefore, it is not beneficial to use this technique in cases that are scintigraphically negative.⁶

In the ROLL technique, which has been defined for the same purpose and recently used, the detection of lesion independent of Tc99m MIBI retention capability is concerned. In this case, injection of radioactive material, with much lower doses, into the lesion is performed compared to IV application with the imaging methods (US). In the ROLL technique, the excision of the lesion with the aid of gamma probe after US guided radioactive material injection is much easier. The presence of background ac-

tivity in surrounding tissues other than adenoma in IV application may make it difficult to find the lesion. However, the ROLL method is a local application; since there is activity only in the injection areas in the surgical region, there will be no involvement of radioactivity in other regions, which will make surgery easier and faster. Another advantage of the ROLL technique is that it can contribute to the optimal determination of the incision level by localizing the lesion on the skin before the incision.⁶

In patients without ROLL technique, approximately 4 cm of incision is required, whereas only 2 cm of incision is sufficient for operation with this technique. In our case group, the incision size was reduced by 50% and better cosmetic results were achieved.

We noticed that in patients without ROLL technique, about 2 days hospitalization is required, whereas only 1 day is sufficient for discharge with this technique, generally. This technique also reduces hospitalization by up to 50%, too.

The most important condition for the effective application of the ROLL method is that the lesion can be monitored by US and it is in the proper location to inject radioactive material under US guidance. Especially in the US examination performed by experienced users, localization of the lesion and imaging-guided interventional procedures can be performed effectively. In addition, the ROLL method provides a significant contribution to the correct localization of the lesion, especially in recurrent cases with minimal invasive approach.

In our case group, radioactive material was injected to all cases by an experienced radiologist (FG) in this particular subject, with US guidance in the operating room. Surgical excision of the lesions was achieved faster and more effectively with the help of gamma probe.

The ROLL technique has several disadvantages as well as

the advantages mentioned. The most important of these is that the lesion is in suitable localization for US-guided intervention. In addition, since the surgeon can reach the lesion by following the radioactivity in the ROLL technique, it is of most importance that the injection is performed with the correct technique and into the lesion. For this reason, it is important to have a team member experienced in US-guided interventions and working with radioactivity in the centers where the technique is applied. Even with due diligence, there might be reflux through the needle line of the activity injected especially into small lesions.⁶

In case of leakage of radioactivity outside the lesion, it may cause counting with gamma probe after excision of the lesion in adjacent soft tissues. However, the obtained counting rate in the lesion is very high compared to the lesion bed. Since the main objective of this technique is to direct the surgeon to the right lesion, presence of minor leakage to the surrounding tissue does not make it difficult to find the lesions.⁹

Surgical treatment in PHPT provides high rates of successful results, but persistent or recurrent diseases can also be seen. The highest persistent/recurrent PHPT rates were reported in double adenomas. In a large series, persistent disease rates in double adenoma, single adenoma and hyperplasia have been reported as 4%, 1.3% and 2.2%, respectively. Similarly, recurrence rates were found to be 7.3%, 1.7% and 4.4%, respectively.¹⁰ In our case group, there is a possibility of the presence of a second adenoma that could not be detected preoperatively in 3 cases, where an increase was observed in PTH levels again in the follow-up.

The most important factor affecting surgical success in parathyroid adenomas is the correct localization of the lesion preoperatively. The presence of double adenoma may not be detected preoperatively, even if necessary care is taken. This is one of the most important causes of recurrence in parathyroid surgery.

The ROLL technique is one of the promising assisting techniques that was started to be used in primary parathyroid surgery. The effective use of the ROLL technique can be an important contribution to the surgical success, especially in lesions smaller than 1 cm and in the surgery of recurrent cases, the morbidity of which are higher due to fibrosis caused by previous surgery.

The study was approved by the ethics committee of Ataturk University Medical Faculty by the date of 26.12.2019. The protocol number of ethics committee is B.30.2.A-TA.0.01.00/560. And our study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

References

1. Gopalakrishna Iyer N, Shaha AR. Current concepts in the management of primary hyperparathyroidism. *Indian J Surg Oncol* 2010; 1(2):112-9.
2. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin WH. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2000; 231(5): 732-42.
3. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002;236(5):543-51.
4. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin WH. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2000; 231:732-742.
5. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002; 236:543-551.
6. Aydın OU, Küçükkel F, Soylu L, Aydın S, Sengezer T, Ilgan S. The Use of ROLL Technique in Recurrent Hyperparathyroidism Due to Double Parathyroid Adenoma: Case Report. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2015;10(1):31-5.
7. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982; 195(3):245-52.
8. Aliyev A, Kabasakal L, Simsek O, Paksoy M, Halac M, Uslu I. Ectopic parathyroid adenoma localized with MIBI scintigraphy and excised with guide of macroaggregated human serum albumin injection. *Clin Nucl Med* 2010;35(3): 151-3.
9. Ilgan S, Ozbaş S, Bilezikci B, Sengezer T, Aydın OU, Gursoy A, et al. Radioguided lesion localization for minimally invasive parathyroidectomy: technical consideration and feasibility. *Nucl Med Commun* 2014;35(11):1167-74.
10. Alhefdhi A, Scheider DF, Sipper R, Chen H. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. *J Surg Res* 2014;190(1):198-202.

Impact of Smoking on Clinical Outcomes in ST-Elevated Myocardial Infarction Patients with Small Infarct Related Coronary Vessels

İnfarktla İlişkili Küçük Koroner Damarları Olan ST-Yükselmeli Miyokard İnfarktüsli Hastalarda Sigara İçiminin Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisi

Kahraman Cosansu¹, Cagin Mustafa Ureyen²

¹ Sakarya University, Education and Research Hospital, Department of Cardiology

² Antalya Training and Research Hospital, Department of Cardiology

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kahraman Coşansu

Department of Cardiology, Sakarya University, Education and Research Hospital Sakarya/Turkey, 54100

T: +905357864725 E-mail: Kahraman141@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 23.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 09.03.2020

Orcid :

Kahraman Cosansu <https://orcid.org/0000-0002-4063-5874>

Cagin M. Ureyen <https://orcid.org/0000-0002-3913-7325>

(Sakarya Med J / Sakarya Tıp Dergisi 2020, 10(1):121-127) Doi: 10.31832/smj.637410

Abstract

Objective	The impact of smoking status on clinical outcomes is unknown in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients with small culprit vessel coronary artery disease (CAD). The aim of this study was to evaluate the in-hospital mortality and long-term outcomes of STEMI patients with small infarct related vessels according to smoking status.
Materials and Methods	Between January 2014 and May 2017, 310 consecutive STEMI patients with small infarct related coronary vessel who underwent primary percutaneous intervention were included in this retrospective study. The patients were classified into two groups according to status of smoking, as smokers (n =163) and non-smokers (n =147). The primary outcome was major adverse cardiac events (MACE). The secondary end-point included in-hospital mortality.
Results	During the follow-up of 24 months, MACE occurred in 25 (15.70%) patients in smokers and 9 (6.30%) patients in non-smokers (p:0.008). The target-lesion revascularization (TLR), target-vessel revascularization (TVR) and myocardial infarction (MI) rates was found significantly higher in the smoker group as compared with the non-smoker group (p:0.024, p:0.014, p:0.011, respectively). The rate of in-hospital mortality was found similar between groups (p: 0.869). In multivariate Cox analysis for 2-year MACE, after accounting for all covariables, smoking was associated with increased risk in the small vessel CAD population (HR: 2.60, %95CI: 1.21-5.57). Moreover, smoking was associated with a increased TLR (HR: 3.25, %95 CI: 1.07-9.89), TVR (HR: 3.13, %95 CI: 1.15-8.50) and MI (HR: 2.81, %95 CI: 1.19-6.62) risk at 2-years follow up.
Conclusions	In our real-world registry of patients who underwent primary percutaneous coronary intervention (PPCI), groups had similar in-hospital mortality, but smoking is independently associated with poorer outcomes during 2-year follow-up.
Keywords	percutaneous coronary intervention; myocardial infarction; smoking; coronary artery disease.

Öz

Amaç	Sigara içme durumunun klinik sonuçlar üzerindeki etkisi, küçük sorumlu damar koroner arter hastalığı (KAH) olan ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarında bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, enfarktüs ile ilişkili küçük damarları olan STEMI hastalarının hastane içi mortalitesini ve uzun dönem sonuçlarını sigara içme durumuna göre değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntemler	Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2014 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında primer perkütan girişim geçiren, enfarktüs ile ilişkili küçük koroner damarı bulunan 310 ardışık STEMI hastası alındı. Hastalar sigara içme durumuna göre sigara kullananlar (n = 163) ve sigara kullanmayanlar (n = 147) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Birincil sonlanım majör advers kardiyak olaylardı (MACE). Sekonder sonlanım noktası hastane içi mortaliteyi içeriyordu.
Bulgular	24 aylık takipte sigara içenlerde 25 (%15,34) hastada, sigara içmeyenlerde 9 (%6,12) hastada MOKO gelişti (p:0,008). Sigara içen grupta hedeflezyon revaskülarizasyonu (HLR), hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) ve miyokard enfarktüsü (MI) oranları sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, p:0.024, p:0.014, p:0.011). Hastane içi mortalite oranı iki grup arasında benzer bulundu (p: 0.869). 2 yıllık MOKO için çok değişkenli Cox analizinde, tüm değişkenler için hesap yapıldıktan sonra, sigara kullanımı, küçük damar KAH popülasyonunda artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (HR: 2.60, %95 CI: 1.21-5.57). Ayrıca sigara içilmesi 2 yıllık takipte, HLR (HR: 3.25, %95 CI: 1.07-9.89), HDR (HR: 3.13, %95 CI: 1.15-8.50) ve MI (HR: 2.81, %95 CI: 1,19-6,62) için daha yüksek bir risk ile ilişkilendirildi.
Sonuç	Gerçek yaşam kayıt çalışmamızda primer perkutan koroner girişim (PPKG) yapılan küçük damar KAH olan hastalarda hastane içi ölüm oranları gruplar arasında benzer saptandı, ancak 2 yıllık takipte sigara kullanımı kötü sonlanımlar ile bağımsız ilişkili bulundu.
Anahtar Kelimeler	perkütan koroner girişim; miyokardiyal enfarktüs; sigara içme; koroner arter hastalığı.

Introduction

Smoking is a well-known risk factor for coronary artery disease (CAD) and is associated with increased rates of acute coronary syndrome (ACS) and cardiovascular death.^{1,2} Due in part to the prothrombotic effects of smoking, 3 cigarette smokers are more likely to present with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) than with non-ST segment elevated acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS).⁴ The risk of acute myocardial infarction (MI) is three times higher in patients who continue to smoke after an acute coronary event compared to patients who quit smoking.⁵ The risk of re-infarction in patients who stop smoking is similar to the risk of non-smokers before the first infarction.⁵ Previous studies have demonstrated a higher incidence of acute MI but improved survival after reperfusion among smokers.^{6,7} This phenomenon, termed the smoker's paradox and typically described in studies where patients who were smoker and had acute STEMI.^{8,9} It has been postulated to be due to the fact that smokers present at a younger age, typically with fewer comorbidities and with a higher incidence of thrombo-occlusive disease that is optimally treatable.^{6,7} Moreover, smokers presenting with acute MI also have less extensive CAD than nonsmokers.¹⁰

Small-vessel (≤ 2.5 mm) CAD is common among patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) and has been documented in 30% to 40% of cases.^{11,12} Small vessels are more prone to restenosis than larger vessels because they are less able to accommodate neointimal tissue without compromising blood flow.¹³ There are no previous study comparing smokers and non-smokers for small vessel CAD on clinical outcomes of patients with STEMI. In the current study, we evaluated in-hospital mortality and long term outcomes of smokers and non-smokers in STEMI patients undergoing a primary PCI for small vessel coronary culprit lesions.

Materials and Methods

Study Design and population

This was a single-centre retrospective cohort study of the clinical outcomes in STEMI patients treated with stenting of infarct related native small coronary arteries. Small vessel CAD was considered a need for implantation of stents ≤ 2.5 mm (diameter of the implanted stent: ≤ 2.5 mm). Between January 2014 and May 2017, 310 consecutive STEMI patients with small infarct related vessel who underwent primary percutaneous intervention were included in this retrospective study. The patients were classified into two groups according to status of smoking, as smokers ($n = 163$) and non-smokers ($n = 147$). The primary outcome was major adverse cardiac events (MACE). The secondary end-point included in-hospital mortality. The exclusion criteria were a concomitant large diameter PCI in the same coronary artery, cardiogenic shock, a PCI consisting of in-stent restenosis (ISR) for the culprit lesion, contraindication to antithrombotic agents, known bleeding disorders, infarction related to the grafted vessel, life expectancy < 12 months and pregnancy. An additional exclusion criterion was a lack of relevant patient- or procedural- related data. This study complied with the Declaration of Helsinki, and it was approved by the independent medical ethics committee of Sakarya University Education and Research Hospital (03/05/2019; 050.01.04/114).

Study protocol

Coronary stenting was considered angiographically successful if residual stenosis of $< 30\%$ and coronary thrombolysis in myocardial infarction grade flow 3 were obtained at the end of the procedure. During the procedure, an intra-arterial bolus of unfractionated heparin was given at a dose of 80 U/kg. After the intervention, all patients received aspirin indefinitely, clopidogrel, prasugrel or ticagrelor for at least 12 months and other cardiac medications according to American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) guidelines.¹⁴ Angiographic findings such as vessel dimensions, pre- and post-procedural stenoses and lesion length were determined by

measure the reference vessel diameter by Quantitative Coronary Analysis (QCA). The angiographic characteristics were also further analysed by an independent interventional cardiologist not involved in the procedure and checked for inter-observer agreement. In this study, no-reflow phenomenon and edge dissection were defined as procedural complications.

Data collection

Baseline demographics, clinical characteristics and procedural data were collected retrospectively. Patients applied to our outpatient clinic for a control examination every 3 to 6 months. The in-hospital and 2-years follow-up information on clinical outcomes [e.g. in-hospital death, recurrent MIs, target-lesion revascularization (TLR), target-vessel revascularization (TVR) and definite stent thrombosis (ST)] were collected from electronic medical records, a registry database or phone calls, which asked about relevant end-point clinical events. Routine or control angiography during the follow-up without a clinical indication was not undertaken. However, event-driven coronary angiographies after the initial PCI were performed within the 2-years follow-up period.

Study endpoints and Definitions

The primary outcome was major adverse cardiac events (MACEs), which were defined as TLR, TVR, MI or definite ST during the follow-up period. The secondary end-point included in-hospital mortality. TVR was defined as any clinically driven PCI or bypass grafting of the target vessel. TLR was defined as any clinically driven repeat PCI or bypass grafting of the treated lesion, including the placement of an in-stent or in-segment 5 mm proximal or distal to the initial stent edges. An MI was defined according to current guidelines.¹⁵ Definite ST was defined based on the criteria of the Academic Research Consortium.¹⁶ In this study, no-reflow phenomenon and edge dissection were defined as procedural complications. Smokers were defined as those who were active smokers at the time of STEMI. Non smokers were patients who had never smoked in their life.

Statistical Analysis

For the statistical analysis, the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) was used. Continuous data were expressed as mean $\pm$ standard deviation, and the categorical data were expressed as percentages. The normal distribution of the data was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons between groups were performed using a chi-square or Fisher's exact tests for qualitative variables, as appropriate. An independent t-test was used for normally distributed continuous variables, and the Mann-Whitney U test was conducted for non-normally distributed continuous variables, as appropriate. The Kaplan-Meier analysis was used to calculate the time to the clinical end-point, and the log-rank test was applied to compare between-group differences. Univariate analyses were completed for 2-year MACE using time-to-event methodology, and the corresponding hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were determined. A multivariate Cox proportional hazards regression analysis, which was selected to take into account time to event data, was then performed on these variables. Covariates were selected using a forward stepwise procedure from clinical and demographic candidate variables: age, gender, LVEF, smoking status, CKD, DM, HT, previous MI, previous PCI, stent diameter and procedural complication. A significance level of 0.05 was required to allow a variable into the models, and a significance level of 0.10 was required to allow a variable to stay in the models. A p value < 0.05 was considered statistically significant in all tests.

Results

Characteristics of the patients

A total of 310 patients were included in the study. Patients were divided according to smoking status as current smokers (163 patients, 52.58 %) and non-smokers (147 patients, 47.42 %). The baseline demographics and clinical characteristics of groups are shown in Table 1. There was no significant difference between the two groups with respect to age, gender, LVEF, prevalence of diabetes mellitus

(DM), hypertension (HT), hyperlipidemia and chronic kidney disease (CKD), history of ischemic heart disease (IHD) and PCI.

Table 1. Comparison of baseline demographics and clinical presentations between smokers and non-smokers groups.

Variables	Non-Smoker (n=147)	Smoker (n=163)	p value
Gender(male), n (%)	113 (76.87)	135 (82.82)	0.123
Age, mean $\pm$ SD (years)	62.22 $\pm$ 9.51	60.66 $\pm$ 10.21	0.077
LVEF, mean $\pm$ SD (%)	46.46 $\pm$ 10.20	47.33 $\pm$ 10.20	0.400
Diabetes Mellitus, n (%)	64 (43.53)	54 (33.12)	0.060
Hypertension, n (%)	68 (46.25)	68 (41.71)	0.422
Hyperlipidemia, n (%)	39 (26.53)	31 (19.01)	0.115
Previous IHD, n (%)	8 (5.44)	18 (11.04)	0.076
Previous PCI, n (%)	10 (6.80)	17 (10.42)	0.259
CKD, n (%)	18 (12.24)	12 (7.36)	0.147

Data presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%). LVEF, left ventricular ejection fraction; IHD, ischemic heart disease; PCI, percutaneous coronary intervention; CKD, chronic kidney disease.

Characteristics of the lesions, and PCI procedures

The lesional and procedural characteristics are summarized in Table 2. The target vessel and culprit lesion location were similar in both groups. Also, the two groups did not differ significantly with respect to the rate of predilation, postdilation and multivessel disease. The complication rate was not significantly different among smokers and non-smokers. The stent length was found similar among smokers and non-smokers. However, stent diameter was found significantly lower in non-smokers group than in smokers (p: 0.005).

Table 2. Comparison of lesions and procedural characteristics between smokers and non-smokers groups

Variables	Non-Smoker (n=147)	Smoker (n=163)	p value
Target artery			0.123
Left anterior descending	62 (42.17)	63 (38.65)	0.368
Left circumflex	23 (15.64)	19 (11.65)	
Right coronary	49 (33.33)	67 (41.10)	
Other	13 (8.84)	14 (8.58)	
Procedural characteristics			
Complication	15 (10.20)	19 (11.65)	0.684
Predilation	99 (67.34)	104 (63.80)	0.514
Post-dilation	17 (11.56)	21 (12.88)	0.725
Stent length , mean $\pm$ SD [mm]	21.57 $\pm$ 5.66	21.61 $\pm$ 5.83	0.950
Stent diameter , mean $\pm$ SD [mm]	2.43 $\pm$ 0.11	2.46 $\pm$ 0.08	0.005
Lesion Location			
Proksimal	50 (34.01)	60 (36.80)	0.286
Mid	74 (50.34)	86 (52.76)	
Distal	23 (15.64)	17 (10.42)	
Multivessel Disease	15 (10.20)	18 (11.04)	0.812
Data are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).			

Clinical outcomes

At the 2-years follow-up, 44 (27.01%) patients in the smoker group and 31 (21.09 %) patients in the non-smoker group were needed to underwent angiographic evaluations. The outcomes of the patients during the follow-up period are summarized in Table 3.

Table 3. Major Outcomes at 2-Year Follow-Up Stratified by Smoking Status.

Variables	2-YEAR RESULTS		
	Non-Smoker (n=147)	Smoker (n=163)	p-value
MI	7 (4.76)	21 (12.88)	0.011
TLR	4 (2.72)	14 (8.58)	0.024
TVR	5 (3.40)	17 (10.42)	0.014
ST	3 (2.04)	8 (4.90)	0.166
MACE	9 (6.12)	25 (15.33)	0.008

Data are n (%). MI, myocardial infarction; TLR, target lesion revascularization; TVR, target vessel revascularization; ST, stent thrombosis; MACE, major adverse cardiovascular events.

At the 2-years follow-up, the primary composite end-point, MACEs, occurred higher in the smokers group (15.33 %) than in the non-smokers group (6.12 %) (p : 0.008). The TLR, TVR and MI rates was found significantly higher in the smoker group as compared with the non-smoker group (p : 0.024, p : 0.014, p : 0.011, respectively). Although stent thrombosis tended to be lower in the non-smoker group, there were no significant difference between groups (p : 0.166). The rate of in-hospital mortality, the secondary end-point, was found similar in smokers with small vessel CAD as compared with that in non-smokers (3.1 % vs 3.4 %, p : 0.869).

Kaplan-Meier survival analysis showed in Figure 1. The time-to-event curves reflected a higher incidence of MACE rates in the smokers group for small-vessel CAD (P log rank = .010). In multivariate Cox proportional hazards regression analysis for 2-year MACE, after accounting for all covariables, smoking was independently associated with increased risk in the small vessel CAD population (HR: 2.60, 95% CI: 1.21 to 5.57). Moreover, smoking was also independently associated with increased TLR (HR: 3.25, 95% CI: 1.07 to 9.89), TVR (HR: 3.13, 95% CI: 1.15 to 8.50) and MI (HR: 2.81, 95% CI: 1.19 to 6.62) risk at 2-years follow up (Table 4).

Table 4. The relationship between smoking and endpoints in univariate and multivariate cox analysis.

	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
MI	3.09 (1.37 – 6.96)	0.006	2.81 (1.19 – 6.62)	0.018
TLR	4.80 (1.35 – 17.06)	0.015	3.25 (1.07 – 9.89)	0.037
TVR	4.49 (1.44 – 13.97)	0.009	3.13 (1.15 – 8.50)	0.015
MACE	3.39 (1.34 – 8.57)	0.010	2.60 (1.21 – 5.57)	0.014

MI, myocardial infarction; TLR, target lesion revascularization; TVR, target vessel revascularization; MACE, major adverse cardiovascular events.

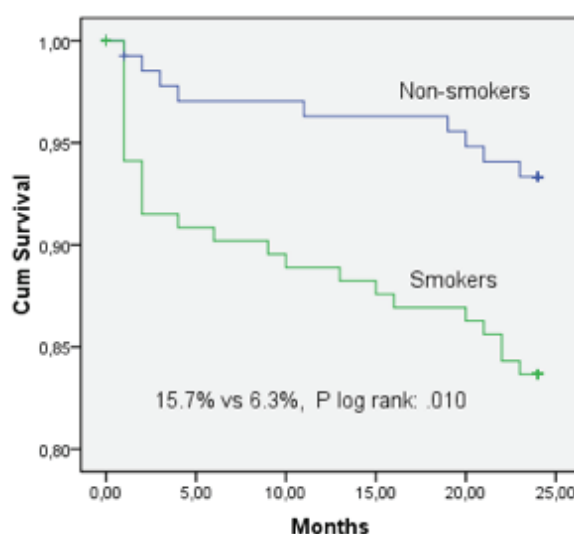


Figure 1. Kaplan–Meier curves estimate of freedom from MACE at 24 months follow-up.

Discussion

In this study, we showed that smoking was an independent predictor of 2-year MACE in the cohort of STEMI patients that undergoing a primary PCI for small vessel CAD. Additionally, we demonstrated that smokers presenting with STEMI that have small vessel CAD have significantly higher TLR, TVR and MI rate at 2-year follow up to those seen in nonsmokers. The results of this study in small vessel disease are different from the previously observed relationship between smoking and CAD in STEMI patients.

Despite a major technical evolution in revascularization interventions, the optimal treatment for small vessel CAD remains under discussion because the risk of adverse outcomes is inversely correlated with the vessel diameter.¹⁷ Small vessels are more prone to restenosis than larger vessels because they are less able to accommodate neointimal tissue without compromising blood flow.¹³ One-year stent thrombosis (ST), major adverse cardiac event (MACE), myocardial infarction (MI) and clinically indicated target-lesion revascularization (TLR) rates are higher in patients with small vessel CAD as compared with those with non-small vessel CAD, whereas mortality rates in small

vessel CAD and non-small-vessel CAD are similar.¹⁸

Smoking is a well-established cardiovascular risk factor and remains an important preventable cause of death. Smoking increases endothelial dysfunction, thrombogenicity and coronary vasoconstriction, making patients susceptible to ACS events.¹⁹ The previous studies showed that smokers are younger and have typically fewer comorbidities and these factors cause smoker's paradox.^{6,7} In the present study, consistent with these results, smokers were younger, had higher LVEFs, and had lower DM, HT, CKD rates than non-smokers. The 'smoker's paradox' in patients with acute coronary syndromes suggests there could be potential survival benefit seen in smokers.²⁰ In our study, smokers and non-smokers had similar mortality rates in in-hospital term after undergoing primary PCI. In a recent study, Ciccarelli et al. showed that being non-smoker and ongoing DAPT at admission, in patients with STEMI undergoing PPCI, represent independent negative prognostic value.²¹ In another study, Symons et al. showed that smoking was an independent protective predictor against adverse LV remodelling in patients with reperfused STEMI.²² Reinstadler et al. reported that smokers had lower MACE rates at 12 months, and explained by differences in baseline risk characteristics.²³ The most of the studies showed that reperfusion by thrombolysis might be more effective in smokers due to a greater thrombus burden than in non-smokers.⁷ However, this benefit might no longer exist when using mechanical reperfusion strategies. Because the smoker's paradox has been demonstrated almost entirely in the pre-PCI era.²⁰ All patients in our study treated with primary stenting. Moreover, in the present study, we showed that smoking represents negative prognostic value on composite end-points.

Limitations

Several limitations of the present study should be acknowledged. These include its small sample size and non-randomized nature. Moreover, as this was a single-centre observational retrospective analysis, there is an inherent

selection bias. The information on smoking status was only available on admission. The potential impact of changes in smoking habits after the index event might affect clinical event rate and could not be assessed in this study. In addition, low rate of our patients received follow-up coronary angiography according to clinical indications, and the potential bias related to the incomplete angiographic follow-up might have had a substantial impact on the analytic results.

Conclusions

This study has demonstrated important impact of smoking on in-hospital and long term outcomes in STEMI patients with small culprit vessel CAD who underwent primary PCI. Non-smokers had more favourable 2-year clinical outcomes than smokers. It is necessary to confirm these results with prospective and randomized studies with larger patient groups. Our results showed that there are no effect of smoker's paradox on long term outcomes in STEMI patients with small vessel CAD.

References

1. R. Doll, R. Peto, J. Boreham, I. Sutherland. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58: 930.
2. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. *The Framingham Study: 34 years of follow-up*. *Ann Epidemiol*. 1993; 3:417-424.
3. M.M. Rahman, I. Laher. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007; 5:276-92.
4. D. Himbert, M. Klutman, G. Steg, K. White, D.C. Gulba. Cigarette smoking and acute coronary syndromes: a multinational observational study. *Int J Cardiol*. 2005; 100:109-117.
5. Serrano M, Madoz E, Ezpeleta I, San Julián B, Amézqueta C, Pérez Marco JA, et al. Smoking cessation and risk of myocardial reinfarction in coronary patients: a nested case-control study. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56:445-451.
6. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Clinical implications of cigarette smoking in acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis. *Am Heart J*. 1997; 134:955-960.
7. Grines CL, Topol EJ, O'Neill WW, George BS, Kereiakes D, Phillips HR, et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 91:298-303.
8. Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z, et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26:1222-1229.
9. Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, Dubiel JS, Dudek D. Impact of smoking status on outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34: 397-403.
10. Angeja BG, Kermgard S, Chen MS, McKay M, Murphy SA, Antman EM, et al. The smoker's paradox: insights from the angiographic substudies of the TIMI trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2002; 13:133-9.
11. Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Blengino S, et al. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1610-8.
12. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A. Vessel size and longterm outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98:1875-80.
13. Ellis SG, Popma JJ, Lasala JM, Koglin JJ, Cox DA, Hermiller J, et al. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1193-1200.
14. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 127:529-555.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:1581-1598.
16. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007; 115:2344-2351.
17. Keane D, Azar AJ, de Jaegere P, Rutsch W, de Bruyne B, Legrand V, et al. Clinical and angiographic outcome of elective stent implantation in small coronary vessels: an analysis of the BENESTENT trial. *Semin Interv Cardiol* 1996; 1:255-62.
18. Gao R, Abizaid A, Banning A, Bartorelli AL, Džavík V, Ellis S, et al. One-year outcome of small-vessel disease treated with sirolimus-eluting stents: a subgroup analysis of the e-SELECT registry. *J Interv Cardiol*. 2013; 26:163-172.
19. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1731-7.
20. Aune E, Røislien J, Mathisen M, Thelle DS, Otterstad JE. The "smoker's paradox" in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Med* 2011; 9:97.
21. Ciccarelli G, Barbato E, Golino M, Cimmino G, Bartunek J, Di Serafino L, et al. Prognostic Factors in Patients With Stemi Undergoing Primary PCI in the Clopidogrel Era: Role of Dual Antiplatelet Therapy at Admission and the Smoking Paradox on Long-Term Outcome. *J Interv Cardiol*. 2017; 30:5-15.
22. Symons R, Masci PG, Francone M, Claus P, Barison A, Carbone I, et al. Impact of active smoking on myocardial infarction severity in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction patients: the smoker's paradox revisited. *Eur Heart J*. 2016; 37:2756-2764.
23. Reinstadler SJ, Eitel C, Fuernau G, de Waha S, Desch S, Mende M, et al. Association of smoking with myocardial injury and clinical outcome in patients undergoing mechanical reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18:39-45.

Tanı Karmaşasına Yol Açan İki Olgu: Rett Sendromu

Two Cases Leading To Diagnostic Confusion: Rett Syndrome

Hilal Aydın¹, İbrahim Hakan Bucak², Haydar Bağış³

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye

² Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

³ Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, 02200, Adıyaman, Türkiye.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hilal Aydın

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü 10145, Balıkesir

T: + 90 266 612 10 10 / 204381 E-mail: drhilalaydin@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10.08.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 10.01.2020

Orcid:

Hilal Aydın <https://orcid.org/0000-0002-2448-1270>

İbrahim Hakan Bucak <https://orcid.org/0000-0002-3074-6327>

Haydar Bağış <https://orcid.org/0000-0002-1140-8058>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):128-132) DOI: 10.31832/smj.604977

Çalışma sözlü sunum olarak Adıyaman 6. Bilim, Kültür ve Sanat Sempozyumunda sunulmuştur.

Öz

Rett Sendromu (RS), normal gelişim basamaklarını takiben erken nörolojik regresyon ile tanınan ve kızlarda görülen nöro gelişimsel bir hastalıktır. Klasik RS tanısı için; doğum öncesi, doğum sırası, doğum sonrası dönemleri ile ilk altı aya kadar gelişimin normal olması, doğumda baş çevresinin normal olup beş ay-dört yaş arasında azalması, edinilmiş amaca yönelik el becerilerinin kaybı (6-30 aylar arasında), alıcı ve ifade edici dilde ağır bozulma, ciddi psikomotor gerilik, stereotipik el hareketleri (burma, sıkma, ağza götürme), apraksi, ataksi tanı için gerekli kriterlerdir. Rett Sendromunda mental-motor geriliğin yeni başladığı dönemde yada gerilik öyküsünün net alınmadığı hastalarda tanı gecikebilir. Bu yazımızda çeşitli merkezlerde uzun süreli takiplerinde hipoksik iskemik ensefalopati ve nöromotor retardasyon tanıları izlenen ve kliniğimizde Rett Sendromu tanısı alan iki olgumuz sunuldu.

Anahtar kelimeler Rett Sendromu; epilepsi; çocuk

Abstract

Rett syndrome (RS) is a neurodevelopmental disease seen in girls and diagnosed with early neurological regression following normal developmental stages. Diagnosis of classic RS requires findings of normal development in the pre, peri- and postnatal periods and in the first six months, normal head circumference at birth decreasing between the ages of five months and four years, loss of purposeful hand use (between 6 and 30 months), impairment of receptive and expressive language, severe psychomotor retardation, manual stereotypies (such as twisting, clenching, and mouthing), apraxia and ataxia. Diagnosis may be delayed in RS in patients with new onset mental-motor retardation or in whom no clear history of retardation can be obtained. Herein we report two cases diagnosed as Rett Syndrome in our clinics that was previously monitored in several centers and pre-diagnosed for neuromotor retardation, hypoxic ischemic encephalopathy

Keywords Rett Syndrome; epilepsy; childhood

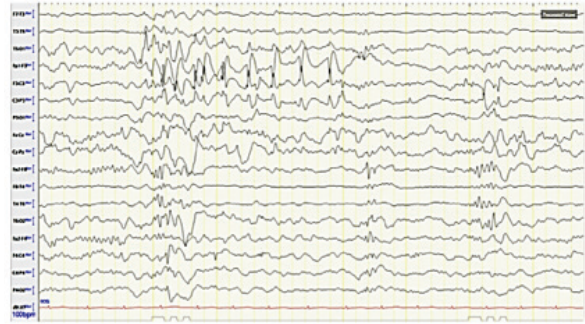
GİRİŞ

Rett Sendromu, normal gelişim basamaklarını takiben erken nörolojik regresyon ile tanınan ve kızlarda görülen nörogelişimsel bir hastalıktır. Rett Sendromu (RS) özellikle mikrosefali, kognitif yıkım, alıcı/ ifade edici dil yeteneği ve amaçlı el hareketlerinin kaybı ile gider.¹ Rett Sendromu, tüm toplumlarda benzer sıklıkta ve yaklaşık 15.000-20.000 canlı kız doğumda bir görülmektedir.² Hastalığın kendine özgü gidişi sayesinde Rett Sendromu tanısı klinik olarak konulur. Rett Sendromlu hastalar genellikle sorunsuz bir gebelik sonrasında zamanında doğar. Hastalarda çoğunlukla 12-18 aydan sonra konuşma yetisi ve amaçlı el hareketleri kaybedilir, stereotipik el hareketleri, duruş anormallikleri ve epileptik nöbetler ortaya çıkmaya başlar. Bu çalışmada çeşitli merkezlerde nöromotor regresyon tanıları ile izlenen ve epileptik nöbet geçirme nedeni ile çocuk nöroloji polikliniğine başvuran ve takiplerinde Rett Sendromu tanısı konulan 2 vakayı sunmayı hedefledik.

Olgu 1

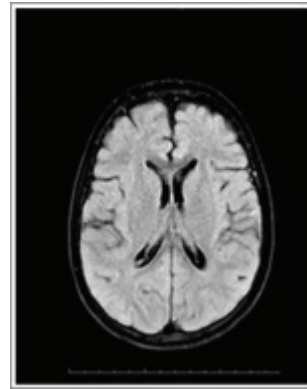
6 yaşında kız hasta, dış merkezde nöromotor regresyon ve epilepsi tanısı ile izlemdeyken 2 dakika süren jeneralize tonik klonik nöbet geçirme şikayeti ile acil servisten ileri tetkik ve tedavi amacıyla servisimize yatırıldı. Hastanın prenatal, natal ve postnatal öyküsünde bir özellik yoktu. Anne-baba arasında akrabalık olmadığı ve amca çocuğunda nöbet geçirme öyküsü mevcut olduğu öğrenildi. Başını dik tutmaya 1.5 yaşında, destekli oturmaya 2 yaşında, desteksiz oturmaya 2.5 yaşında başladığı öğrenildi. Stereotipik hareketlerinin ise 2.5 yaşında ortaya çıktığı belirtildi. Dış merkezde epilepsi, nöromotor retardasyon nedeni ile klinik olarak izlemde olduğu, valproik asit ve klonazepam kullandığı öğrenildi. Olgunun fizik muayanesinde genel durumu orta, konuşmıyor, göz teması kısıtlı, baş çevresi: 46 cm (<-2 SD) idi. Kaba yüz görünümü, stereotipik el hareketleri, alt ekstremitelerde kısmi kontraktür, kifoskolyozu mevcuttu. Derin tendon refleksleri canlı, kendi başına desteksiz kısmi oturabiliyor ve diğer sistem muayaneleri doğaldı. Rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. Jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi nedeni ile çekilen elektro-

ensefalografisinde (EEG); çoğu zaman sol frontosantrot temporal bölgede zaman zaman sağ frontosantrot temporal bölgede dominans multifokal 3-4 Hz, diken/diken dalga deşarjlarının trasenin sonlarına doğru ısrarlı olarak devam ettiği saptandı (Resim 1).



Resim 1. Elektroensefalografide çoğu zaman sol frontosantrot temporal bölgede zaman zaman sağ frontosantrot temporal bölgede dominans multifokal 3-4 Hz, diken/diken dalga deşarjları

Kranial görüntülemesinde kortikal atrofi izlendi (Resim 2).



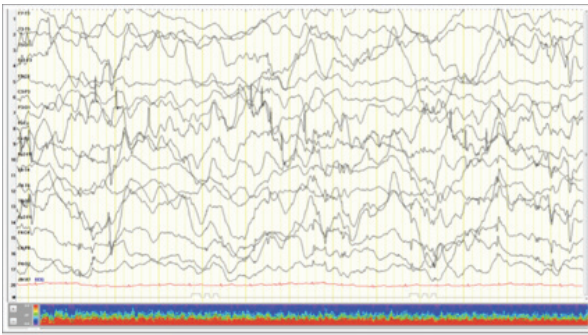
Resim 2. Kranial görüntülemelerde fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) kesitlerinde kortikal atrofi

Antiepileptik ilaçları revize edilen hasta Rett Sendromu düşünülerek genetik bölümüne konsulte edildi. Genetik analizde metil-CpG bağlayıcı protein 2 (MECP2) genine ait sekans analizinde heterozigot C397C>T mutasyonu izlendi. Rett Sendromu tanısı konulan hasta yakın klinik izleme alındı. Takiplerinde nöbeti olmadı. Fizik tedavi re-

habilitasyon, çocuk kardiyoloji ve çocuk psikiyatri bölümlerine yönlendirildi. Aileye genetik danışmanlık verildi.

Olgu 2

8 yaşında kız hasta dış merkezde nöromotor retardasyon, hipoksik iskemik ensefalopati tanıları ile izlemdeyken ateşin eşlik ettiği 5 dakika süren jeneralize tonik klonik nöbet geçirme şikayeti ile servisimize yatırıldı. Hastanın prenatal ve postnatal öyküsünde özellik olmadığı, natal öyküde 4200 gr, 37 haftalık, normal spontan vaginal yol ile zorlu bir doğum geçirdiği öğrenildi. 9 ayına kadar normal motor gelişim basamaklarına sahipken, 10. aydan sonra regresyon belirtildi. Anne ve babanın 1. derece akraba olduğu (amca çocukları), ablada 17 yaşında mental ve motor gerilik başladığı belirtildi. Fizik muayanesinde genel durumu orta, baş çevresi 43.5 cm (< 2 SD), kaba yüz görünümü, yüksek damak, stereotipik el hareketleri vardı, derin tendon refleksleri canlı, tonus artmış, diğer sistem muayaneleri doğaldı. Rutin hemogram, biokimya, metabolik tetkikleri (idrar kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem kütle spektrometresi (tandem MS) aminoasit ve açılkar nitin normaldi. Çekilen EEG’de dizorganize zemin ritmi ile birlikte multifokal dominans jeneralize ve bisenkron diken/diken dalga deşarjlarının zaman zaman zemin ritmini yavaşlattığı izlendi (Resim 3).



Resim 3. Elektroensefalografide dizorganize zemin ritmi ile birlikte multifokal dominans jeneralize ve bisenkron diken/diken dalga deşarjları

Kranial magnetik rezonans görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. Rett Sendromu ön tanısı ile genetik bölümü ile konsulte edilen hastanın yapılan genetik analizinde MECP2 geninde heterozigot C.808T C>T (p.Arg270Ter) mutasyonu saptandı. Rett Sendromu tanısı konulan hastaya valproik asit başlandı ve yakın klinik izlemde nöbetleri olmadı. Aileye genetik danışmanlık verildi. Hastamız çocuk psikiyatri, çocuk kardiyoloji ve fizik tedavi polikliniğine yönlendirildi.

Tartışma

Rett Sendromu kendine özgü gidişi sayesinde tanısı klinik olarak konulur ve genetik tanı ile kesinleştirilir. Klasik RS doğum öncesi, doğum sırası, doğum sonrası dönemde ilk altı ayda gelişmenin normal olması, doğumda baş çevresinin normalken beş ay-dört yaş arasında mikrosefali gelişmesi, edinilmiş amaca yönelik el becerilerinin kaybı (6-30 aylar arasında), alıcı ve ifade edici dilde ağır bozulma, ciddi psikomotor gerilik, stereotipik el hareketleri (burma, sıkma, ağza götürme), apraksi, ataksi tanı için gerekli kriterlerdir.³ Hiperventilasyon, nefes tutma epizodları, elektroensefalografi (EEG) anormallikleri, nöbetler, spastisite, bruksizm, uyku bozuklukları, periferik vazomotor sorunlar, skolyoz varlığı tanıyı destekler.⁴

Özellikle orta hatta yapılan el çırpma, ovalama, ovuşturma, yıkama, vurma, elleri ağza götürme, parmaklarını bükme ve sıkma şeklinde stereotipik el hareketleri hastalığın karakteristik özelliklerindendir. İki hastamızda da bizi tanıya gösteren bulgular; stereotipik el hareketleri, mikrosefali; psikomotor regresyondur.

Epileptik nöbetler literatürde Rett Sendromlu hastalarda %60-94 gibi farklı sıklıklarda bildirilmiştir.⁵ Nöbetler genellikle iki yaşından sonra başlamaktadır ve prevalans yaşla artmaktadır. En sık görülen nöbet tipi; jeneralize tonik klonik nöbetlerdir. Bizim iki hastamızda da jeneralize tonik klonik vasıfta nöbetler görüldü. Epileptik nöbetler hastalarda sıklıkla görülen stereotipik hareketlerle karı-

şabilir ve tanınmayabilir, bu nedenle epileptik olmayan davranışsal hareketlerden ayırımında elektroensefalografi (EEG) önemli bir araçtır.⁶ Ancak literatürde EEG bulguları konusunda çok az bilgiye ulaşılabilmektedir. Epileptik nöbetlerin tedavisinde çeşitli antikonvülzanlar kullanılır. İki olgumuzda da çekilen EEG’ de epileptik aktivite saptandı; ilk olguda doz ayarlanması yapıldı, ikinci olguda valproik asit 20 mg/kg’dan 2 dozda kademeli olarak başlandı. Yakın klinik izlemlerinde hastaların nöbetleri olmadı.

Rett Sendromu patogeneğinde MECP2 genindeki mutasyonlar yer alır. Xq28 bölgesinde yer alan MECP2 geni metil-CpG bağlayıcı proteini (MeCP2) kodlar. MeCP2 proteini vücutta birçok yerde bulunmasına rağmen, özellikle beyinde çok miktarda bulunur. MECP2 geninde meydana gelen inaktivasyon mutasyonları ekspresyonu gerekmeyen genlerin uygunsuz ve fazla ekspresyonu ile sonuçlanır ve bu durum santral sinir sistemi olgunlaşması üzerine olumsuz etkilere yol açar.⁷

MECP2 mutasyonları klasik Rett Sendromunda %95 oranında saptanır. Biz de bu çalışma ile klinik olarak düşündüğümüz ön tanıyı genetik analiz ile kesinleştirmiş olduk. Rett Sendromunda mental-motor geriliğin yeni başladığı dönemde yada gerilik öyküsünün net alınamadığı hastalarda tanı gecikebilir. Hastalarda doğuştan metabolik hastalıklar, hipoksi, iskemi yada travmaya bağlı beyin zedelenmesi olmadığı gösterilmelidir. İkinci olgumuzda dış merkezde hipoksik iskemik ensefalopati tanıları ile izlemde olduğu; öykü derinleştirildiğinde normal spontan vaginal yol ile zorlu bir doğum öyküsünün olduğu, doğduktan sonra ağladığı, yenidoğan yoğun bakımda yatış öyküsünün olmadığı öğrenildi. Ayrıca Rett Sendromu epileptik sendromlar, metabolik hastalıklar, mitokondriyal hastalıklar, lizozomal depo hastalıkları, serebral palsi, Angelman Sendromu, otizm gibi hastalıklarla karışabilmektedir.⁸

Sonuç olarak Rett Sendromu tanısı detaylı öykü, fizik muayane bulguları ve hastalığın kendine özgü bulguları ile klinik olarak şüphelenilerek genetik analiz ile kesinleştiri-

lir. Bazen bu Sendrom tanı karmaşasına yol açmaktadır. İlk 6 aya kadar normal mental motor gelişimi olan, 6 aydan sonra başlayan mikrosefali, mental motor retardasyon, stereotipik el hareketleri, alıcı ve ifade edici dilde gerilik, göz temasının olmaması ve nöbetleri olan hastada Rett Sendromundan şüphelenilmelidir.

Çalışma maddi olarak desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010;68:944-950
2. Bienvenu T, Philippe C, De Roux N, et al. The incidence of Rett Syndrome in France. *Pediatr Neurol* 2006;34: 372-375
3. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. *Ann Neurol* 1988;23(4):425-8
4. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6(5):293-7
5. Nissenkorn A, Gak E, Vecsler M, Reznik H, Menascu S, Ben Zeev B. Epilepsy in Rett Syndrome-the experience of a National Rett Center. *Epilepsia* 2010;51(7):1252-8
6. d'Orsi G, Trivisano M, Luisi C, Demaio V, Di Claudio MT, Pascarella MG, et al. Epileptic seizures, movement disorders, and breathing disturbances in Rett Syndrome: diagnostic relevance of video-polygraphy. *Epilepsy Behav* 2012;25(3):401-7
7. Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar KV, et al. Methyl- CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett Syndrome. *J Med Genet* 2014;51:52-158
8. Ellaway C, Christodoulou J. Rett Syndrome: clinical update and review of recent genetic advances. *J Paediatr Child Health* 1999;35:419-426

Atipik Klinik Prezantasyonu Olan Süperior Mezenterik Arter Sendromu: Olgu sunumu

Süperior Mesenteric Artery Syndrome With Atypical Clinical Presentation: Case Report

Hatice Hamarat¹, Tülay Bakar², Şafak Meriç Özgenel³

¹ Dahiliye Departmanı, Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi, Eskişehir

² Radyoloji Departmanı, Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi, Eskişehir

³ Gastroenteoloji Departmanı, Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi, Eskişehir

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hatice Hamarat

Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi, Dahiliye polikliniği Uluönder mahallesi, Fevzi çakmak caddesi No:1 26190

T: +90 505 866 58 85 E-mail: hklncal@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 03.02.2020

Orcid:

Hatice Hamarat <https://orcid.org/0000-00018694-5686>

Tülay Bakar <https://orcid.org/0000-0002-0417-5276>

Şafak Meriç Özgenel <https://orcid.org/0000-0002-3562-8645>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):133-137) DOI: 10.31832/smj.629697

Öz

Superior mezenter arter (SMA) sendromu duodenumun üçüncü kıtasının aorta ve SMA proksimal kısmı arasında baskıya uğraması sonucu ortaya çıkan ve nadir görülen bir klinik tablodur. Belirgin kilo kaybı ile birlikte giden bulantı, kusma, anoreksiya, epigastrik ağrı ve şişkinlik başlıca yakınmalardır. Sık karşılaşılan nedenlerle açıklanamayan hızlı kilo kaybı, atipik ve tekrarlayan obstrüktif bulguları olan hastalarda SMA sendromu düşünülmelidir. Bu yazıda atipik şikayetleri olması nedeniyle tanı güçlüğü yaşayan hastanın yaşam kalitesini uzun süre bozan superior mezenter arter sendromlu bir olgu sunulmuş tanı ve tedavi yöntemleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler

Süperior mezenter arter sendromu; kilo kaybı; karın ağrısı

Abstract

Superior mesenteric artery (SMA) syndrome is a rare clinical condition caused by compression of the third portion of the duodenum by the SMA. Vomiting associated with significant weight loss, epigastric pain, and postprandial discomfort are main symptoms. The diagnosis of SMA syndrome should be considered in patients with rapid weight loss who develop atypical, recurrent obstructive symptoms not attributable to other common causes. Here in we presented a patient with SMA syndrome and discussed the diagnostic difficulties and treatment options.

Keywords

Superior Mesenteric Artery Sendyrome; Weight loss; Abdominal Pain

Giriş

Superior mezenter arter sendromu (SMAS) duodenumun üçüncü kıtasının aorta ve superior mezenter arter proksimal kısmı arasında baskıya uğraması sonucu ortaya çıkar. 1927 yılında Wilkie tarafından kronik duodenal ileus şeklinde tanımlanması nedeniyle Wilkie sendromu olarak anılır.¹ Ayrıca aortomezenterik kompresyon, arteriomezenterik duodenal kompresyon, duodenal vasküler kompresyon gibi isimler de bu hastalığı tanımlamak için kullanılmıştır. Gıda alımı sonrası ortaya çıkan epigastrik ağrı, şişkinlik, bulantı, kusma, anoreksiya ve kilo kaybı yakınmalarıyla kendini gösteren ve nadir görülen bir sendromdur.² Hastalığın az görülmesi ve tanının ancak invazif tetkiklerle doğrulanabilmesi nedeniyle hastalar uzun süre tanı konulamadan semptomlara yönelik tedaviler alırlar. Semptomlar akut veya kronik olabilir. Kronik şekli daha sık görülür.³ Akut vakalarda konservatif tedaviler öncelikle uygulanırken kronik vakalarda cerrahi tedaviler ön plana çıkmaktadır.^{2,3} 10 yıldır epigastrik ağrı ve karından su sesi gelmesi şikayeti ile çeşitli medikal tedaviler verilmiş olan hasta SMAS tanısı konularak güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

37 yaşında bayan hasta halsizlik, mide ağrısı ve mideden su sesi gelmesi şikayeti ile başvurdu. Mide ağrısının özellikle sabahları açken olduğunu ve yemekten sonra karından su sesi geldiğini belirtti. Hasta bulantı, kusma, kilo kaybı tariflememi. Mevcut şikayetlerinin 10 yıl önce spontan vajinal yolla yaptığı doğum sonrası başladığını belirtti. Hastanın gebelik sırasında 10 kilo aldığı, doğum sonrasında ise kısa sürede eski kilosuna döndüğü öğrenildi. Şikayetleri nedeniyle çeşitli sağlık kuruluşlarına başvurduğu, endoskopi yapıldığı, medikal tedaviler verildiği ancak rahatlamadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde epigastrik bölgede ve sağ kot altında hassasiyet mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde sadece demir eksikliği anemisi saptandı. Hastaya medikal tedavi ve diyet verildi. 1 ay sonra kontrol muayenesinde şikayetinin geçmediğini belirten hastanın batin ultrasound'u (USG) normaldi. Üst gastrointestinal sistem

endoskopi de mide, bulbus ve duodenum 2. kısım mukoza ve duvar yapısı normaldi ve darlık saptanmadı. Endoskopi normal saptanması üzerine Abdominal bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. BT de mide dilate görünümde, duodenum 3. Kıtası düzeyinde aorta mezenterik mesafe 4,2 mm olup normalden dardı ve bu düzeyde duodenum 3. parçasının basılı olduğu saptandı. Bu düzeyde aorta mezenterik açığı 22 mm olup normalin alt sınırındaydı. Görünüm mezenterik arter sendromu lehine anlamlıdır şeklinde yorumlandı. Hasta tedavi planı için gastroenterolojiye yönlendirildi.

Tartışma

Superior mezenterik arter sendromu SMA'nın aortadan çıkış düzeyinde çıkış açısının daralması ve bu nedenle duodenum 3. kısmının baskıya uğraması ile proksimalde kalan kısmın dilatasyonu ile karakterize, epigastrik ağrı ve bulantı-kusma ile prezente olan, nadir görülen bir durumdur.⁴ Olgumuzda bulantı kusma olmayıp sadece epigastrik ağrı mevcuttu.

İnsidansı konusunda kesin bilgi olmamakla beraber literatürde %0,013'den %0,78'e kadar değişen rakamlar vardır.⁴ Bayanlarda erkeklere oranla iki kat sık görülmektedir.⁵ Genelde 10-30 yaş arasında görülmektedir.⁵ Olgumuz tanı alındığında 37 yaşında idi ancak şikayetleri 10 yıl önce başladığı için literatürle uyumluydu.

Etyolojide yapısal ve edinsel faktörler rol almaktadır. Zayıf vücut yapısı, geçirilmiş travma, spinal deformite yada travmalar, aşırı kilo kaybına sebep olan diyet alışkanlıklarındaki bozukluklar edinsel sebepler arasında sayılır. Duodenumda yetersiz rotasyon, treitz ligamanının normalden yüksek yerleşimli olması, SMA'nın normalden daha alt düzeyde yerleşmesi gibi faktörler ise etyolojide suçlanan yapısal sebeplerdir.⁴ Bizim olgumuzda da hastanın şikayetleri doğumdan sonra başlamıştı. Gebelikle birlikte kilo alımı ve doğum sonrası hızlı kilo vermenin bu duruma sebep olabileceği düşünüldü.

Önde gelen semptom gıda alımı sonrası oluşan epigastrik ağrı, kusma, erken doyma, dolgunluk hissi ve kilo kaybıdır.^{4,6} Bu semptomlar SMAS'na özgü olmayıp başka birçok patolojide de görülmektedir.⁶ Tipik olarak supin pozisyonda ya da ayakta durma esnasında şikayetler artmaktadır.⁶ Semptomlar genellikle diz-göğüs veya prone pozisyona geçmekle rahatlar.^{4,6} Bizim hastamızda da 10 yıldır süren epigastrik bölgede ağrı ve karnından su sesi gelmesi şikayeti mevcuttu ancak pozisyon değişikliği ile ağrıda bir değişiklik olmuyordu.

Tanı sıklıkla diğer olasılıkların dışlanması ile konulabilmektedir.⁶ Kesin tanı karakteristik olarak öykü ve özellikle semptomatik dönemde yapılan radyografik incelemelerle konulmaktadır.⁶ Bizim vakamızda öncelikli olarak SMAS düşünülmüdü çünkü şikayetleri eski olmasına rağmen kilo kaybı ve kusması yoktu. 3 yıl önce yapılan üst GİS endoskopisinde eritamatöz gastrit saptanan hasta da duodenum ülseri şüphesiyle yeniden endoskopi planlandı. Tanıda özefagus mide duodenum grafi, üst GİS, mide boşalım sin-tigrafisi, Ultrason, abdominal bilgisayarlı tomografi (BT), BT anjiyografi, Magnetik Rezonans anjiyografi ve konvansiyonel anjiyografi kullanılmaktadır.⁴ SMAS'lu olgularda SMA ile aorta arasındaki açının 7°-22° (kontrol olgularda 25°-60°), mesafe nin ise 2-8 (kontrol olgularda 10-28 mm) mm arasında olduğu görülmüştür.^{4,7} Hastamızda yapılan üst GİS endoskopisinde patoloji rastlanmadı. Batın USG de herhangi bir patoloji yoktu. Hastaya çekilen batın BT ve mezenter BT anjiyografide aortomezenterik açının daraldığı (22°) (Resim 1), duodenumun aort ile SMA arasında(mesafe 4,2 mm) (Resim 2) sıkıştığı ve proksimalinde dilatasyon olduğu görüldü.

Tanıda gecikme ölümcül olabilen malnutrisyona, dehidratasyon, oligüri, hipokalemi, intestinal perforasyon, mezenterik iske-mi, üst gastrointestinal kanamalar, aspirasyon pnömonisi gibi ciddi durumlara yol açabilmektedir.⁵

Tedavide ilk seçenek konservatif yaklaşımdır.⁴ Konservatif

tedavide amaç hastaya beslenme desteği sağlamak, kilo almasına yardımcı olarak aortomezenterik açının daralması-na neden olduğu düşünülen yağlı doku yastıkçığı kaybının geri kazandırılmasıdır.⁸ Konservatif tedavide nazogastrik dekompresyon, intravenöz sıvı tedavisi, sıvı gıdalarla beslenme, yemek sonrası diz-göğüs pozisyonuna geçme veya önce sağ yana, sonra sol yana yatma manevraları, metoklopramid tedavisi uygulanmaktadır.^{4,9} Çoğu hastada yapılan konservatif tedavi ile şikayetler gerilememekte ve cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.⁴ Bizim vakamızda da öncelikle medikal tedavi denemesi kararı verildi.



Resim 1: Aortomezenterik açının daraldığını (22°) gösteren abdominal Bt görüntüsü



Resim 2: Duodenumun aort ile SMA arasında(mesafe 4,2 mm) sıkıştığı ve proksimalinde ki dilatasyonu gösterir abdominal BT görüntüsü

Sonuç

SMA sendromu eğer tipik şikayetlerle gelmişse tanı da akla gelebilir. Ancak hastanın şikayetleri kronikleşmiş ve kompensasyon oluşmuşsa doktorlar için önemli bir teşhis zorluğu oluşturabilir ve tanı konulduktan sonra tedavisi zahmetli olabilir. Bu nedenle özellikle medikal tedaviden fayda görmeyen gastrit tanısıyla takip ettiğimiz, endoskopisi normal saptanan hastalarda mutlaka ikincil bir radyolojik tetkik düşünülmelidir. SMA sendromu ve buna bağlı öngörülemeyen sonuçlar nedeniyle gelişebilecek tehlikeli komplikasyonları göz önünde bulundurarak gastroenterolog, radyolog ve beslenme uzmanı ile birlikte multidisipliner bir ekiple takip ederek hastalar üzerinde dikkatli bir gözetim sağlamak önemlidir. Bu dikkat, hastalar için sağlıklı bir yaşam sağlar.

Kaynaklar

1. Wilkie DPD. Chronic duodenal ileus. *Am J Med Sci* 1927;173:643-649
2. Welsch T, Büchler MW, Kienle P. Recalling superior mesenteric artery syndrome. *Dig Surg*. 2007;24(3):149-56.
3. Yang WL, Zhang XC. Assessment of duodenal circular drainage in treatment of superior mesenteric artery syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008 Jan 14;14(2):303-6.
4. Ünal A, Celal K. Superior mezenterik arter sendromunda cerrahi yaklaşım. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007; 6: 153-7.
5. Welsch T, Büchler MW, Kienle P. Recalling superior mesenteric artery syndrome. *Dig Surg* 2007; 24: 149– 6.
6. Koray Ö, Hakan C. Kafı travması geçiren bir hastada süperior mezenterik arter sendromu. *Ulus Travma Derg* 2004;10: 264- 7.
7. Siva P, Edward G. Superior mesenteric artery syndrome: spectrum of CT findings with multiplanar reconstructions and 3-D imaging. *Abdom Imaging* (2012) DOI: 10.1007/s00261-012-9852-z8
8. Ali H, Orhan K. Superior mezenterik arter (Wilkie's) sendromu. *The Medical Journal of Kocatepe* 2007; 8: 23- 6.
9. Jihui L, Elias C. Laparoscopic roux-en-Y duodenojejunal by-pass for superior mesenteric artery syndrome. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21: 344–7.

Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Ekstrahepatik Hepatoselüler Karsinom Nüksü

Recurrence of Extrahepatic Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation

Şencan Acar¹, Murat Akyıldız²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya

² Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Şencan Acar

Sakarya üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Korucuk kampüsü, Korucuk mahallesi, Adapazarı/Sakarya

T: +90 533 769 71 96 E-mail: sencanacar@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 11.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 06.03.2020

Orcid:

Şencan Acar <https://orcid.org/0000-0001-8086-0956>

Murat Akyıldız <https://orcid.org/0000-0002-2080-7528>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):138-142) DOI: 1031832 smj 658347

Öz

Hepatoselüler karsinom en sık primer karaciğer malignitesi olup küratif tek tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur. Kronik viral hepatit B'ye bağlı dekompanse karaciğer sirozu ve 5 cm.lik hepatoselüler karsinom odağı nedeniyle canlı vericili karaciğer transplantasyonu uygulanmış olan 67 yaşında erkek hastanın post-transplant 2. yılında tüm biyokimyasal verileri, abdominal ve toraks BT'si normal olmasına rağmen sırt ağrısı nedeniyle çekilen dorsal MR'da D7 seviyesinde 2.5 cm.lik nüks gelişmiştir. Radyoterapi ve sonrasında cerrahi uygulanmıştır. Karaciğer transplantasyonu sonrası nüksler sıklıkla ekstrahepatik alanlarda gelişmektedir. Nadiren de olsa kemik ağrısı olanlarda akıldaki bulundurulmalıdır. Erken tanı ile erken nüks tedavisi mümkün olmaktadır.

Anahtar kelimeler

hepatoselüler kanser; karaciğer nakli; nüks.

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignancy and the only curative treatment option is liver transplantation. A 67-year-old man who underwent living donor liver transplantation due to decompensated liver cirrhosis due to chronic viral hepatitis B and a 5-cm hepatocellular carcinoma focus. In the second postoperative year, although all biochemical data, abdominal and thoracic CT were normal, a dorsal MRI of back pain revealed a recurrence of 2.5 cm at D7 level. Radiotherapy and subsequent surgery were performed. Recurrences after liver transplantation often develop in extrahepatic areas. Rarely, it should be kept in mind in patients with bone pain. It is possible to treat early relapse with early diagnose

Keywords hepatocellular carcinoma; liver transplantation; recurrence.

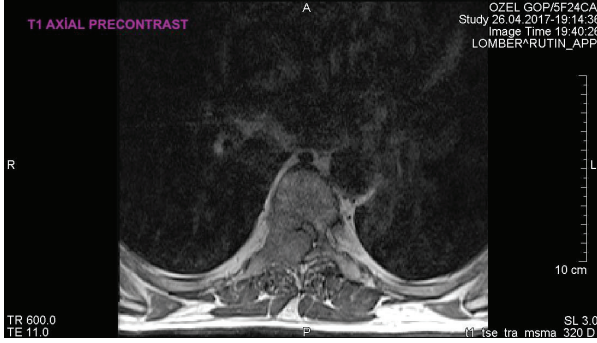
Giriş

Hepatoselüler karsinom (HCC), karaciğerin en sık gözlenen primer malignitesi olmakla birlikte genellikle siroz zemininde gelişir ve uygun hastalarda en etkin tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Ancak, karaciğer transplantasyonu sonrası %8-17 oranında HCC nüksü gelişebilmektedir.¹ Karaciğer transplantasyonu öncesi HCC'nin evrelendirilmesinde dünyada en sık BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) sınıflaması kullanılmaktadır.¹ Bu sınıflandırmada karaciğer transplantasyonu sonrası optimum nüksüz sağkalım oranının öngörüldüğü, makroinvazyonun olmadığı 5 cm'den küçük tek nodül veya en büyük çapı 3 cm'den küçük en fazla 3 nodül olması durumunda karaciğer transplantasyonu önerilmektedir. Bu kriterler Milan Kriterleri olarak adlandırılmakta ve birçok ülkede HCC nedenli yapılması planlanan karaciğer transplantasyonlarında, transplantasyonun hastalısız sağkalımı açısından en önemli yol gösterici elementini oluşturmaktadır.^{1,2} Bunun haricinde bazı merkezlerde, University of California San Fransisco (UCSF) kriterleri (6.5 cm'den küçük tek nodül veya en büyük çapı 4.5 cm'den küçük en fazla 3 nodül ve toplam tümör çapının 8'den küçük olması); Upto7 kriterleri (en geniş tümör çapı ve tümör sayısının toplamının 7'den küçük olması), Total tümör volümü (TTV<115 cm³ ve Alfa-feto protein (AFP)<400), Genişletilmiş Toronto kriterleri (ETC) ise tümör çapı ve sayısının limitsiz olduğu ve vasküler invazyonun, ekstrahepatik hastalığın, kötü diferansiasyonun ve kanser ilişkili semptomun olmadığı hastalık veya Kyoto kriterleri (tümör sayısı <10, tümör çapı <5 cm ve des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) < 400 mAu/ml) de kullanılabilmektedir.³⁻⁶ Transplantasyon öncesindeki bu seçim kriterleri karaciğer transplantasyonu sonrası nüks riskini azaltmaktadır. Bu yazıda canlı vericili sağ lob karaciğer transplantasyonu uygulanmış ve ekstrahepatik nüks gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu

67 yaşında erkek hastaya 2 yıl önce preoperatif Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) taramaları, Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi

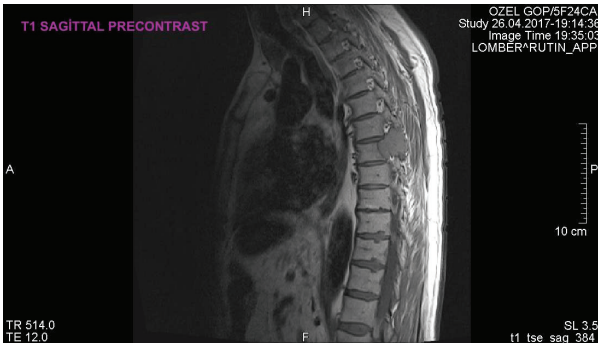
(PET/BT) taraması ve kemik sintigrafisi ile değerlendirildikten ve ekstrahepatik yayılım olmadığı belirlendikten sonra kronik viral hepatit B'ye bağlı dekompanse karaciğer sirozu ve yaklaşık 5 cm'lik tek odak hepatoselüler karsinom nedeniyle oğlundan canlı vericili karaciğer transplantasyonu uygulandı. Hastanın hepatektomi materyalinin histopatolojik değerlendirmesinde 5 cm çapında, unifokal, orta derecede diferansiye, histolojik grade II-III, mikst (trabeküler ve tubuler) paternde olup cerrahi sınırlarda tümör görülmemişti. Hastanın yaklaşık 2 yıllık takibi sorunsuz olmakla birlikte 2. yılın sonunda nonspesifik sırta vuran karın ağrısı yakınması olmaya başladı. Bakılan biyokimyasal incelemelerinde tüm testler normal sınırlarda saptandı. Yapılan tüm abdominal BT görüntülemesinde transplante karaciğer tabii ve tüm vasküler yapılar açık, diğer batin içi organlarda ağrıyı açıklayabilecek patoloji saptanmadı. Yapılan toraks BT görüntülemesinde amfizematöz değişiklikler dışında anlama patoloji saptanmadı. Yapılan gastroskopisinde pangastrit dışında özellik saptanmazken, kolonoskopisi de normal saptandı. Lomber MR incelemesinde; L3-4, L4-5 intervertebral disklerinde hafif posterior bulging izlenmiş olup taşan diskler anterior epidural yağlı planları oblitere etmesi dışında patoloji saptanmadı. Yapılan dorsal MR incelemesinde; D7 vertebra sağ pedikül ve posterior elemanlarda yaklaşık 26x24 mm T1-T2A ara intansitesinde, intravenöz kontrast madde (IVKM) sonrası kontrast tutulumu gösteren kitle lezyon saptandı. Kitle lezyon basısına bağlı spinal kanalda daralma, subaraknoid mesafede obliterasyon izlendi (Resim 1-7). PET/BT görüntülemesinde; iskelet sisteminde D7. vertebra sağ transvers çıkıntısından sağ lamineasına uzanarak medulla spinalis içerisinde devam eden yumuşak doku dansiteli çevre kemik yapılarda litik/ekspansiv görünümde destrüksiyon oluşturan heterojen karakterde, SUDmax: 4.5 olan kitlesel lezyon izlenmiş olup diğer iskelet sistemi alanları doğaldı. Radyasyon onkolojisi ile konsülte edilen olguya steroid tedavisi ve 5 günlük radyoterapi programı uygulandı. Ortopedi konsültasyonu sonucunda da operasyon yapılması planlandı; operasyonda D7 vertebral laminektomi yapıldıktan sonra dura basısı kaldırıldı ve otogreftler



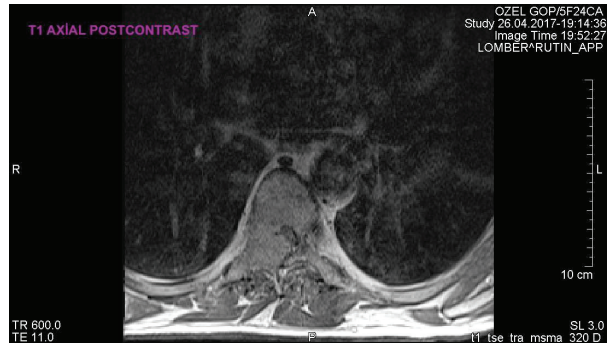
Resim 1. T1 axial prekontrast görüntüsü



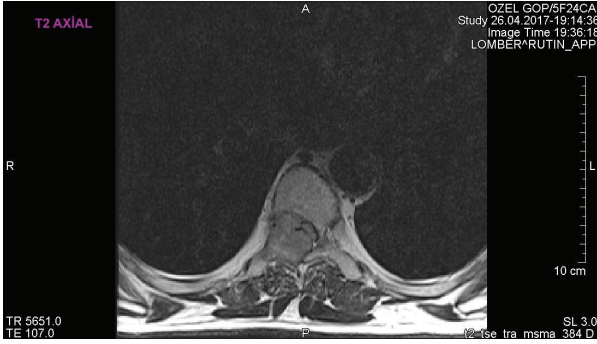
Resim 2. T1 axial postkontrast görüntüsü



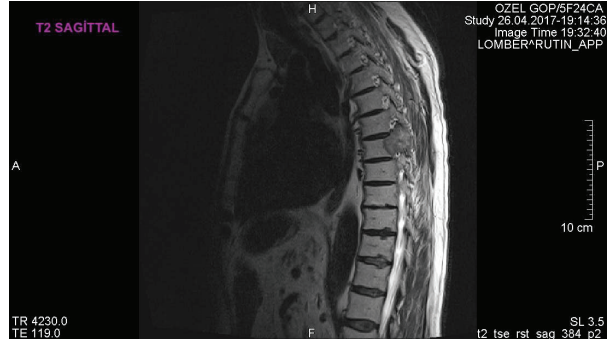
Resim 3. T1 sagittal prekontrast görüntüsü.



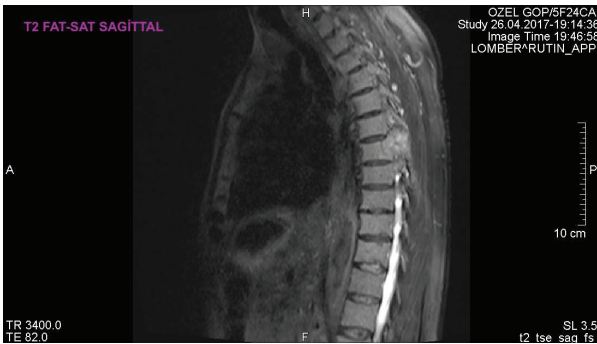
Resim 4. T1 axial postkontrast görüntüsü.



Resim 5. T2 axial görüntüsü.



Resim 6. T2 sagittal görüntüsü.



Resim 7. T2 Fat-Sat sagittal görüntüsü.

yerleştirildi. Kitlenin yapılan histopatolojik incelemesinde; kemik trabekülleri arasında küçük solid adalar halinde atipik epitelyal hücrelerin oluşturduğu infiltratif tümör izlendi. İmmunohistokimyasal incelemede tümörde kanaliküler 3+ membranöz CD10 ve fokal 2+ sitoplazmik Hep-Par-1 ekspresyonu saptandı. Mevcut bulgular ile metastatik HCC olarak değerlendirildi. Post-operatif takiplerinde sorun yaşanmayan hastanın halen poliklinikten takibine devam ediliyor.

Tartışma

Karaciğer transplantasyonu, siroz zemininde gelişen HCC için en uygun onkolojik rezeksiyon modelidir. HCC nüksü sağkalım oranlarını azalttığı gibi, nüks gelişmiş olan hastalarda tedavi seçenekleri de sınırlıdır. Bu nedenle pre-operatif hasta seçimi dikkatle yapılmalıdır. Milan, UCSF, Upto7 kriterleri ve diğer bu nedenle geliştirilmiş olup sadece tümörün sayısı ve boyutu ile ilgili parametreler içerir. Bunun dışında, tümör diferansiasyonu ve damar invazyonu da nüksü etkileyen faktörler arasındadır. Canlı vericili karaciğer transplantasyonlarında bekleme listesindeki süre kısa olup erken tedavi şansı olduğu için sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Bazı çalışmalarda immunsupresif ajanların da nüks gelişmesini etkilediği bildirilmektedir. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) inhibitörleri, kalsinörin inhibitörlerine göre transplant sonrası nüksü belirgin azaltmakta ve sağkalım oranını artırmaktadır.⁷

Çeşitli çalışmalarda karaciğer transplantasyonu sonrası HCC nüksünün farklı lokalizasyonlarda ve farklı zamanlamada ortaya çıktığını ileri sürmektedirler. HCC için nüks tipik olarak çoğunlukla karaciğer dışı lokasyonlarda ortaya çıkmaktadır ve ortalama nüks gelişme zamanı postop 1 ve 2. yıllar arasında olmaktadır.^{1,3} Bizim hastamızda da benzer şekilde postoperatif 2. yılında, ekstrahepatik, vertebral tek odak nüks ortaya çıktı.

Fernandez-Sevilla ve ark.'nın çalışmasında HCC nedenli karaciğer transplantasyonu uygulanmış olan 493 hastanın

70'inde (%14.2) postop median 17. ayda nüks gelişmiştir. Nükslerin çoğu ekstrahepatik (akciğer, lenf nodu, kemik) olarak gelişmiştir.⁸ Bizim hastamızda da 24. ayda ekstrahepatik yerleşimli nüks gelişmiştir.

Günay ve ark. yaptığı çalışmada da nüks karaciğer dışı organlarda daha çok görülmüş, olguların sadece 1/4'ü karaciğerde gelişmiş.⁹ Nükslerin ön planda karaciğer dışı organlarda gelişmesinin tam nedeni aydınlatılamasa da tümörün farklı biyolojik davranışsal özellikleri nedeniyle olabileceği ileri sürülmüştür.

Nüks gelişenlerde hepatik ya da ekstrahepatik tek lezyon varlığında cerrahi girişim önerilmektedir. Cerrahi şansı olamayanlara sorafenib ve/veya sirolimus önerilmektedir. Sonuç olarak; karaciğer transplantasyonu sonrası gelişen HCC nüksü kötü prognoz ile ilişkilidir. Tedavisinde mümkünse cerrahi rezeksiyon sağkalımın iyileşmesini sağlayabilmektedir. HCC nüksünün ekstrahepatik alanlarda daha sıklıkla ortaya çıktığı akıld tutulmalıdır. Erken tanı, nüksün erken tedavisini ve dolayısıyla sağkalımın iyileştirilmesini mümkün kılmaktadır.

Kaynaklar

1. Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Yu MC, Lee WC. Characterization of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: perioperative prognostic factors, patterns, and outcome. *Asian J Surg* 2011; 34: 128-134.
2. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
3. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolessi GE, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004; 10: 534-540.
4. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
5. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10:35-43.
6. Takada Y, Ito T, Ueda M, Sakamoto S, Haga H, Maetani Y, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig Dis*. 2007;25:299-302.
7. Miyagi S, Kawagishi N, Sekiguchi S, Akamatsu Y, Sato K, Takeda I, et al. The relationship between recurrences and immunosuppression on living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2012;44(3):797-801.
8. Fernandez-Sevilla E, Allard MA, Selten J, Golse N, Vibert E, Sa Cunha A, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Is there a place for resection?. *Livert Transplant*. 2017; 23 (4):440-447. doi:10.1002/lt.24742.
9. Günay Y, Güler N, Akyıldız M, Dayangaç M, Yaprak O, Yüzer Y, Tokat Y. Hepatoselüler karsinoma ve canlı vericili karaciğer nakli; kanser nüksü ve hasta sağkalımını etkileyen faktörler. *Tek merkez deneyimi. Gaziantep Med J*. 2013; 19 (3):173-179.

Soliter Fibröz Tümör; Nadir Bir Göğüs Duvarı Tümörü Olgusu

Solitary Fibrous Tumor; A Rare Case Of Chest Wall Tumor

Hakan Keskin¹, Emin Ünal¹, İnanç Elif Gürer², Emel Gündüz³, Elif Ocak Gedik², Makbule Ergin¹

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi ABD, Antalya

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, Antalya

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon ABD, Antalya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hakan Keskin

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi H Blok Göğüs Cerrahisi Polikliniği

T: +90 505 796 69 97 E-mail: opdrhakankeskin@hotmail.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 03.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 03.02.2020

Orcid:

Hakan Keskin <https://orcid.org/0000-0002-5736-5954>

Emin Ünal <https://orcid.org/0000-0001-5595-1266>

İnanç Elif Gürer <https://orcid.org/0000-0003-4044-0652>

Emel Gündüz <https://orcid.org/0000-0002-0306-9770>

Elif Ocak Gedik <https://orcid.org/0000-0003-2618-4980>

Makbule Ergin <https://orcid.org/0000-0002-4373-0009>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):143-147) DOI: 10.31832/smj.652437

Öz

Soliter fibröz tümörler sıklıkla plevradan köken alan ender neoplazmlardır. Ekstremiteler, baş ve boyun bölgesi, torasik duvar, mediastinum, perikard gibi ekstraplevral bölgede de görülebilir. Soliter fibröz tümörün toraks duvarında saptanması son derece enderdir. Ağrısız kitleler olması nedeniyle ihmal edildiğinde dev boyutlara ulaşabilen bu tümörün erken tanısı son derece önemlidir. Ekstraplevral soliter fibröz tümör tanısı nadir olması nedeniyle zordur ve spesifik klinik, histolojik, immünohistokimyasal ve hatta moleküler bulguları içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Genellikle benign olarak düşünülse de malign potansiyeli olan bu tümörlerin total rezeksiyonu ve yakın takibi tedavinin yapı taşlarıdır. Bu nadir ve ilginç vakayı soliter fibröz tümörün göğüs duvarında da bulunabileceğini vurgulamak için sunuyoruz.

Anahtar
kelimeler

Plevral tümörler; soliter fibröz tümör; göğüs duvarı.

Abstract

Solitary fibrous tumors are rare neoplasms often originate from pleura. It may also occur in extrapleural area like extremities, head and neck region, thoracic wall, mediastinum, pericardium. Detection of solitary fibrous tumor in the thoracic wall is extremely rare. Because these tumors are painless, diagnosis may be delayed. Therefore, early diagnosis is very important in these tumors. The diagnosis of extrapleural SFT is challenging, owing to its rarity, and requires an integrated approach that includes specific clinical, histological, immunohistochemical, and even molecular findings. Although they are generally considered benign, these tumors have malignant potential. Total resection and close follow-up of these tumors are the cornerstones of the treatment. We present this rare and interesting case to emphasize the presence of a solitary fibrous tumor on the thoracic wall.

Keywords

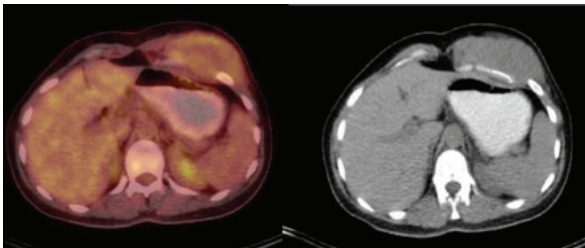
Pleural Neoplasms; Solitary Fibrous Tumors; Thoracic Wall.

Giriş

Soliter fibröz tümörler (SFT), iyi huylu veya kötü huylu olabilen nadir görülen neoplazmalardır. İlk olarak 1931 yılında Klemperer ve Rabin tarafından tarif edilmiş, belirgin bir hemanjiyoperistoma benzeri dallanma vasküler paternine sahiptir.¹ İlk olarak plevra orjinli nadir bir mezenchimal tümör olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda ise ekstremiteler, baş-boyun bölgesi, toraks duvarı, mediasten, perikard ve diğer organlarda bulunan ekstraplevral soliter fibröz tümörler tanımlanmaya başlanmıştır.²⁻⁵ Bu yazıda toraks duvarında saptanan ekstraplevral soliter fibröz tümörü ender bulunması nedeniyle sunduk.

Olgu Sunumu

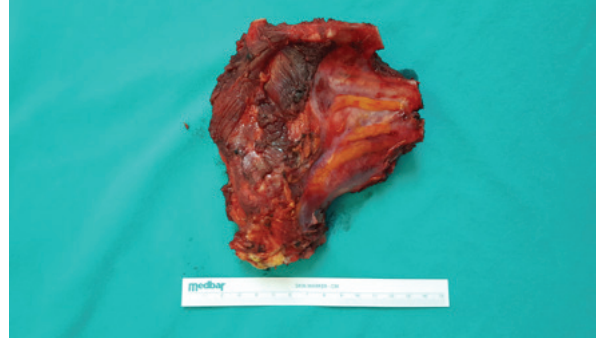
26 yaşında kadın hasta göğüs ön duvarında olan ağrısız ancak son 1 senedir boyutunda artış olan kitle nedeniyle kliniğimize başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde sol meme altındaki şişlik dışında patolojik bulgu saptanmadı. Kitlenin detaylı araştırılması için pozitron emisyon tomografisi çektilirdi. PET-CT; "Sol meme inferiorunda cilt altında toraks duvarına invaze görünümde, 6-7. interkostal aralıkta, abdominal alanda anterior diafragmatik alana minimal uzanım gösteren, medialde epigastrik alana uzanan, yaklaşık 10x4 cm boyutlu, nispeten düzgün sınırlı lobule konturlu heterojen hipermetabolik yumuşak doku kitle lezyonu izlenmiştir" olarak raporlandı. (RESİM 1)



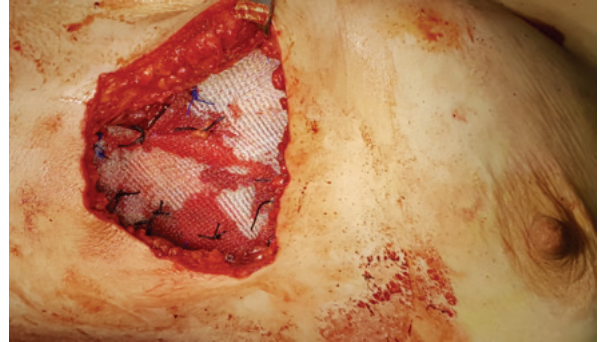
Resim 1: PET-CT'de vertebranın lateralinde belirgin invazyon göstermeyen düzgün sınırlı kitlenin görünümü

Preoperatif çalışılan alkalen fosfataz ve kalsiyum değerlerinde patolojik bulgu yoktu. Kitlenin total eksizyonuna karar verildi. İntraoperatif kitlenin kıkırdak kostaları ve etrafındaki yumuşak dokuyu infiltrate ettiği izlendi. Tümör

total eksize edildi. Toraks duvarında oluşan defekt ise prolen greft ile onarıldı. (RESİM 2-3)

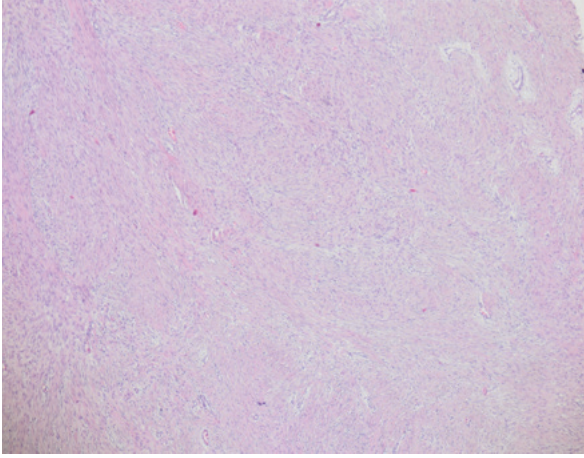


Resim 2: Kitlenin makroskopik görüntüsü

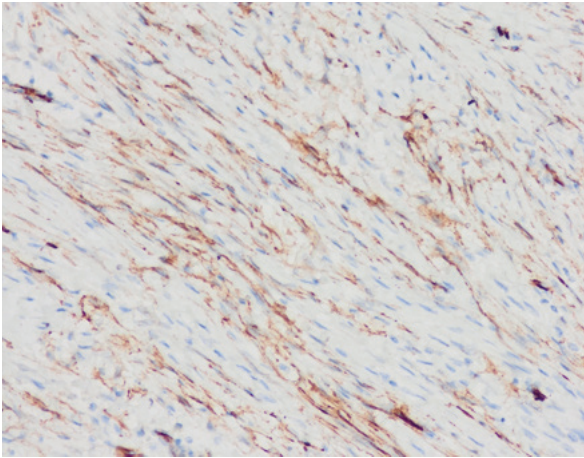


Resim 3: Toraks duvarının prolen greft ile onarıldıktan sonraki görüntüsü

Patoloji sonucu; "Yumuşak doku ve osteokondral dokuyu infiltrate etmiş tümöral lezyon izlenmektedir. Tümör hücreleri fibroblastik / miyofibroblastik karakterde hücreler olup yer yer hyalinize stromada belirgin bir patern göstermemektedir. Yer yer hücreden fakir, yer yer daha zengin ve hemanjioperisitomatöz patern izlenmektedir. Nekroz ve belirgin mitoz yoktur. İmmünohistokimyasal olarak Beta katenin ve CD 34 ile pozitif immün reaksiyon mevcuttur. Bu sonuçlarla tümörün soliter fibröz tümör olduğu saptanmıştır." olarak raporlandı. (RESİM 4-5) Postoperatif 5. günde hasta komplikasyonsuz taburcu edildi.



Resim 4: Paternsiz (patternless) patern izlenen uniform içsi-ovoid hücrelerden oluşan, belirgin kollajenize fibröz stromaya sahip tümöral lezyon ve belirgin hemanjioperistamatoz vasküler patern x40 H&E boyama



Resim 5: Tümör hücrelerinde diffüz ve kuvvetli cd34 pozitifliği (immünohistokimyasal) x200

Tartışma

SFT vücudun her yerinde saptanabilir, ancak çoğunlukla plevrada ortaya çıkar. Bununla birlikte, ekstraplevral soliter fibröz tümör (ESFT)'lerin göğüs duvarında gözükmesi son derece enderdir.² Literatür taramasında göğüs duvarında saptanan ESFT'lerin yirmiden az sayıda vaka tespit ettik.

ESFT'lerde orta yaş yetişkinlerde ve genellikle 2 ile 4 dekat arasında, cinsiyet öncelikleri olmadan gözlenir.² Bizim olgumuzda 26 yaşında olması literatür ile uyumluydu.

ESFT'lerin semptomları bulundukları yere ve büyüklüğüne bağlıdır. Semptomlar genellikle tümörün baskı etkisine bağlı olarak ortaya çıkar. Göğüs duvarında saptanan tümörlerde ağrı ön planda iken göğüs duvarında rastlanan ESFT'lerde ağrı genellikle olmaz.³ Bu tümörler yavaş büyüyen ağrısız kitleler olarak tariflenir. Bu olguda da kitlenin boyut artışı ana semptomdu.

ESFT'ler için spesifik patognomonik radyolojik özellikler yoktur. Bilgisayarlı Tomografide, SFT'ler ara sıra dağınık kalsifikasyonlar içerebilen iyi tanımlanmış, düz, yumuşak doku kitleleri gibi görünür.⁴ Manyetik Rezonans Görüntüleme de genellikle T1 ağırlıklı görüntülerde düşük yoğunluklu, T2 ağırlıklı taramalarda yüksek yoğunluklu bir lezyon gösterir ve intravenöz gadolinyum uygulamasından sonra sinyal yoğunluğu artar.⁵

Makroskopik olarak, SFT'ler, sert, gri-beyaz kesimli bir yüzeye sahip, çoğunlukla perkütan kaplı ve kayda değer bir kan kaynağına sahip, iyi sınırlı veya kapsüllenmiş lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Mikroskopik olarak, bu tür tümörler genellikle değişken kalınlıkta, sıklıkla hyalinize veya keloid benzeri hücreler arası kollajen demetine sahip değişken hücreler, nekroz ve / veya kanama alanları, kalsifikasyonlar, artmış vaskülerite ve atipiyeye sahip bölgelerden oluşur.³

SFT'lerin ayırıcı tanısında sarkom, liposarkom, leiomyosarkom, anjiyom, histiyositoma, schwannoma, nörofibrom, elastofibrom, hemanjioperisitoma, sinovyal sarkom, dermatofibrosarkom protuberans gibi çok çeşitli diğer benign ve malign lezyonlar bulunur. Kesin bir tanı esasen immünohistokimyasal incelemelerle birlikte bu karakteristik mikroskopik görünüme dayanır.

Kesin tanı patolojik inceleme sonucunda konulur. CD34,

CD99, bcl 2 ve Beta katenin ile kuvvetli immunohisto-kimyasal boyanmaya sahiptirler. SFT’lerde NAB2-STAT6 füzyonu moleküler olarak tespit edilmiş olup kuvvetli ve yaygın STAT6 nükleer immün boyaması soliter fibröz tümörler için spesifik ve sensitiftir. ESFT’lerin büyük çoğunluğu benign karakterde iken sadece %10’luk kısmı malign potansiyel içerir.⁶ Patolojik incelemede mitotik aktivitenin X10 büyütmede 4’den fazla olması, nekroz veya kanama varlığı, tümör boyutunun 10 cm’den fazla olması, artmış selülarite, stromal veya vasküler invazyon ve pleomorfizm SFT’lerdeki malign potansiyel kriterleridir. Nekrotik alanların ve kenar boşluklarının yeterli örnekleme benign veya malign olmasını tanımlamak için önemlidir.⁷ Bu olguda sadece tümör boyutunun 10 cm’den büyük olması vardı. Bu nedenle tümör benign olarak kabul edildi. Lokal nüks veya metastaz en sık ilk 2 yıl içerisinde görülürken uzak metastaz bölgeleri en sık akciğer ve karaciğerdir.⁶

Benign ESFT’lerde tedavi benign SFT’lere benzer şekilde kitlenin total eksizyonundan ibarettir; ancak bu tip tümörlerde malignite potansiyeli mevcuttur.⁷ Hastalar belirli aralıklarla radyolojik görüntüleme yöntemleri ile kontrol edilmelidir.⁷ Şimdiye kadar kemoterapötik ve / veya radyoterapötik adjuvan tedavilerinin uzun süreli sağkalım iyileşmesi açısından etkinliğine dair kanıt yoktur.⁶ Lokal nüks veya metastazların başlangıcı temel olarak cerrahi rezeksiyonun radikalliğine ve histolojik bulgulara bağlıdır.⁶ Vakada tümörün cerrahi sınırlarının temiz olması nedeniyle ekstra bir tedavi uygulanmadı ancak yılda iki defa olmak üzere kontrollere çağrıldı.

Sonuç olarak göğüs duvarında saptanan ağrısız kitlelerde ESFT’ler patognomonik bir radyolojik görüntüleme bulgusu olmaması nedeniyle ön tanıda düşünülmesi önemlidir. Tümör tamamen çıkarılmış olmasına rağmen malignite potansiyeli nedeniyle bu tür ESFT’ler için dikkatli bir takip gereklidir.

Kaynaklar

1. Klemper P & Robin CB. Primary neoplasms of the pleura. *Arch Pathol* 1931; 11: 28.
2. Özkan M, Sakallı M.A, Yenigün M.B, Ersöz C.C, Kaya B, Enön S. Giant Solitary Fibrous Tumor of the Anterior Chest Wall. *The Annals of Thoracic Surgery* 2016;102:161
3. Mohtarrudin N, Nor Hanipah Z, Mohd Dusa N. Solitary fibrous tumour of the chest wall. *Malays J Pathol.* 2016;38(1):61-4.
4. Rhee SJ, Ryu JK, Han SA, Won KY. Solitary fibrous tumor of the breast: a case report and review of the literature. *J Med Ultrason* (2001) 2016;43:125-8.
5. Dozier J, Jameel Z, McCain D, Hassoun P, Bamboat ZM. Massive malignant solitary fibrous tumor arising from the bladder serosa: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:1-5.
6. Yoshimura Y, Sano K, Isobe K, Aoki K, Kito M, Kato H. A recurrent solitary fibrous tumor of the thigh with malignant transformation: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2016;21:111-4.
7. Gold JS, Antonescu CR, Hajdu C, Ferrone CR, Hussain M, Lewis JJ et al. Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer* 2002;94:1057-1068.

As a Result of Gunshot Wounds That Bullet in the Cervical Canal: A Case Report

Ateşli Silah Yaralanması Sonucu Servikal Kanal İçinde Bir Kurşun: Olgu Sunumu

Fatma Duran Memiş

Department of Emergency Medicine ,University of Erzincan Binali Yildirim , Mengucek Gazi Research and Training Hospital, Erzincan

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatma Duran Memiş

Erzincan Mengücek Gazi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Erzincan

T: +90 535 933 36 18 E-mail: ftmdrn@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.06.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 09.03.2020

Orcid:

Fatma Duran Memiş <https://orcid.org/0000-0001-7244-6958>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):148-151) DOI: 10.31832/smj.581126

Abstract

Head and neck injuries account for about 30% of all firearm injuries. In this article, we present a case of head and neck bullet injury in which a bullet directed towards the cervical vertebral body and it was placed in the second cervical vertebral canal considering the trajectory after entering the body. A 27-year-old male patient was referred to our emergency department due to lead. It was confirmed that the mass in the localization identified the x-ray was the bullet. Cervical computed tomography revealed a foreign body (bullet) in the C2 vertebral canal and fracture in the C2 vertebral column. The patient was followed up in the intensive care unit, and then he died on the sixteenth day. As in our patient, the importance of patient stabilization is understood in head and neck injury due to firearm by considering the entry hole of the bullet, the trajectory and the place where it ends. This case with lead in the cervical canal after firearm injury is presented because it is a rare condition.

Keywords vertebra; trauma; emergency; firearm

Öz

Baş-boyun yaralanmaları, tüm ateşli silah yaralanmalarının yaklaşık % 30'unu oluşturur. Bu makalede, mermi çekirdeğinin vücuda girdikten sonra, izlediği seyir göz önüne alındığında, servikal vertebralara doğru yönelmiş bir mermi çekirdeğinin servikal ikinci vertebral kanala yerleştiği baş-boyun kurşunlanma vakası sunulmuştur. 27 yaş erkek hasta acil servisimize kurşunlanma sebebiyle sevk edildi. Çekilen grafileri ile tanımlanan lokalizasyondaki kitlenin mermi çekirdeği olduğu tespit edildi. Hastaya çekilen servikal bilgisayarlı tomografide C2 vertebral kanalının içinde yabancı cisim (kurşun) ve C2 vertebral kolanda fraktür görüldü. Hasta yoğun bakım ünitesinde takibe alındı ve 16. gününde öldü. Ateşli silah yaralanması sonrası servikal kanalda kurşun bulunan bu olgu nadir gözlenen bir durum olması sebebiyle sunulmuştur.

Anahtar kelimeler vertebra; travma; acil; ateşli silah yaralanması

Introduction

Firearm injuries are quite common in daily life in developed and developing countries. The head and neck region is vital and has many anatomical structures. The major vessels carrying high flow blood, larynx, trachea and the first part of the medulla spinals, which are involved in the regulation of many vital functions, are threatened by traumatic factors affecting the neck. Therefore, life-threatening clinical conditions occur more often in firearm injuries to the head and neck compared to other anatomical regions.¹⁻³ Head and neck injuries account for about 30% of all firearm injuries. It is more common in men and in black people. The mortality rate as a result of these injuries is higher in the young population.⁴ Although the most important cause of death is vascular injuries, clinical signs of different characters can be seen due to the trajectory.⁵

In this article, we present a case of head and neck bullet injury in which a bullet directed towards the cervical vertebral body was placed in the second cervical vertebral canal considering the trajectory after entering the body.

Case Report

A-27-year old male patient who was admitted to the emergency department due to a bullet injury in his face was found to have an irregular bullet entry hole in the left maxilla with only one focus on the body, but no bullet exit hole was found in the head and neck region. The bullet localization determined with the x-ray. (Figure 1)

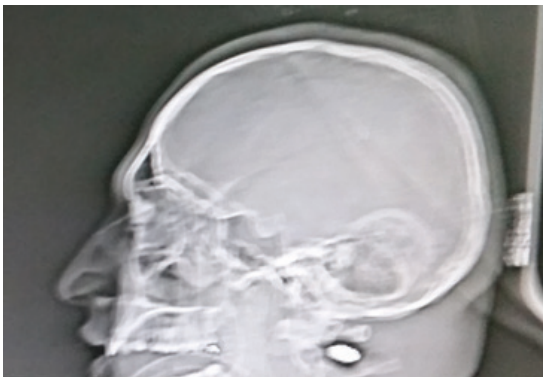


Figure 1: Lateral graphy image of bullet (indicated by arrow)

His general condition was moderate/good consciousness prone to sleep GKS:14 (E3V5M6) and his extremities moved spontaneously. His vital signs were normal, computerized brain tomography was reported normal. Cervical computed tomography revealed a foreign body (bullet) in the C2 vertebra canal and fracture in the C2 vertebral column (Figure 2-3-4). In the laboratory, tests were as follows: Glucose: 239 Ure/Kr: 39/0,96 WBC: 12,1 HGB: 12,4 PLT: 144. Neurosurgery and anesthesiologist consultation was requested. The patient was followed up in the intensive care unit, and then he died on the sixteenth day.



Figure 2: Tomographic image of the bullet in the cervical canal (indicated by arrow)



Figure 3: Tomographic image of the bullet in the cervical canal (indicated by arrow)

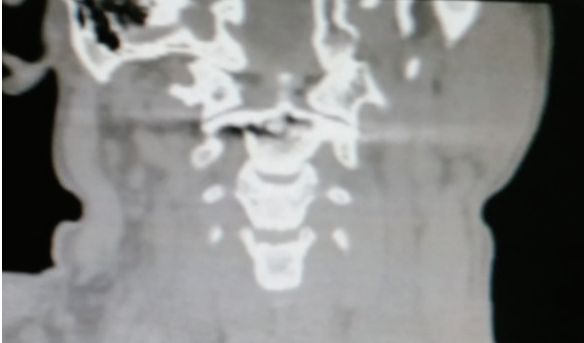


Figure 4: Tomographic image of the bullet in the cervical canal (indicated by arrow)

Discussion

Patients with spinal cord trauma due to firearm injuries should be considered standard trauma patients. In the first evaluation, management of airway, bleeding control, struggling shock, internal organ injuries and spinal cord immobilization should be treated first. 6 Neck trauma can result in many clinical conditions. This is due to the various vital structures of this region. Trauma-related morbidity or mortality is caused by damaged vital structures. Medical and systemic stabilization should be the priority in patients with spinal cord injury due to gunshot injury. An important point here is whether to do an emergency surgical operation in a single part or multi-part injuries. In our patient, firstly patient stabilization was performed. In this case, the course of a bullet, which is a rare condition, reaches from the foremen magnum to the cervical canal. The bullet doesn't have an exit hole. The mortality rate in po-ni-ard neck firearm injuries is about 11% and this rate rises to around 66% in the injury of vital structures.⁷ In these patients, the first thing to do is necessary to ensure airway safety. In these patients, the first thing to do is necessary to make sure airway safety. Respiration should be assured and patients should be given volume replacement.⁸ As a result; This case with after the firearm injury bullet in the cervical canal is presented because it is a rare condition

References

1. Grimes WR, Morris DM, Deitch EA. Shot gun wounds involving the head and neck, *Am J Surg*, 1988; 155: 776-779. (PMID: 3377118)
2. Yağlıdere Ö, Güllü M, Gerek M, Dündar A. Ateşli silah yaralanması nedeniyle arteria karotis communis rüptürü, *Kulak Burun Boğaz Bülteni*, 1995; 2(2), 46-47.
3. Özkara E, Yemişgil A, Akacın K, Özdemir I, Çallı Ç. Boyun bölgesinde ateşli silah yarası (Bir olgu sunumu), *Adli Tıp Bülteni*, 2000; 5(2):100-103.
4. Martin WS, Gussack GS. Pediatric penetrating head and neck trauma, *Laryngoscope*, 1990; 100:1288-1291. PMID: 2243519
5. Boyacıoğlu K, Büyükbayrak F, Yayla Tunçer E, AK A, Alp HM. Boyunda Atipik Mermi Seyirli Ateşli Silah Yaralanması *Damar Cer Derg* 2012;21(3):259-62
6. Waters RL, Adkins RH: The effects of removal of bullet fragments retained in the spinal canal. A collaborative study by the national spinal cord injury model systems. *Spine* 1991;16(8): 934-939.
7. Pippal SK, Soni S, Asif SK, Bhadoria S. An extraordinary case of ricochet gunshot injury in the head & neck region with an atypical bullet trajectory-a case report. *World articles in ear, nose and throat*, 2009 Vol 2-1 Available at <http://www.waent.org>
8. Committee on Trauma, American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support Instructors Manual American College of Surgeons, Chicago* 2005

Acil Serviste Hereditör Anjioödem'e Güncel Yaklaşım

Current Approach to Hereditary Angioedema at Emergency Department

Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Adapazarı, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü,

T: +90 264 444 54 00

E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.10.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 09.02.2020

Orcid:

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

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):152-161) DOI: 10.31832/smj.627591

Öz

Hereditör anjioödem (HAÖ) nadir görülen, genelde C1 inhibitör (C1-INH) eksikliğine bağlı, tekrarlayan anjioödem ataklarıyla bilinen ve ölümcül olabilen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Anjioödem atakları genellikle aniden oluşur, sıklıkla tahmin edilemez ve tipik olarak ekstremiteler, gövde, yüz, karın, genital organlar ve üst solunum yollarını tutan şişliklere yol açar. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde prodromal dönemde eritema marginatum benzeri döküntü görülebilir. Hereditör anjioödem hastalarında tipik olarak eşlik eden ürtiker olmaması sıklıkla nonhistaminerjik (bradikinerjik) anjioödem şeklinde düşünülmesine yol açar. Ataklar önemli derecede işlevsel bozukluğa, yaşam kalitesinin azalmasına ve larengeal atak olgularında ise ölüme yol açabilir. Hereditör anjioödem karın tutulumuyla giden atağı genelde tanıda gecikme ve uygunsuz tedaviye neden olan ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ve apandisit gibi bazı akut batın durumlarını taklit eder. Hereditör anjioödem tedavisi kısa ve uzun süreli profilaksi ile atak tedavilerini içerir. Günümüzde kullanılan dört tür akut/atak tedavi seçeneği arasında, plazma kaynaklı C1-INH konsantresi, rekombinant C1-INH konsantresi, ecallantide ve ikatibant sayılabilir.

Anahtar Kelimeler

Hereditör anjioödem; atak; acil servis; C1 inhibitör; ikatibant

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is an uncommon, mostly due to C1 inhibitor (C1-INH) deficiency, possibly fatal disorder known by episodic angioedema attacks with autosomal dominant inheritance. Angioedema attacks are generally sudden, often unpredictable and causing swelling typically affecting the extremities, trunk, face, abdomen, genitalia, and upper airways. Erythema marginatum-like rash is seen in 1/3 of the patients during prodromal period. Since HAE patients characteristically have no concomitant urticaria, they are frequently considered as nonhistaminergic (bradykinergic) angioedema. Attacks may lead to significant functional impairment, decreased quality of life, and fatality due to laryngeal attacks. Abdominal attack of HAE usually resembles several acute abdominal situations, such as familial mediterranean fever (FMF) and appendicitis causing a deferral of exact diagnosis and unfitting therapies. Treatment for HAE involves long- and short-term prophylaxis as well as management of attacks. Among four attack treatment options, plasma-derived C1-INH concentrate, recombinant C1-INH concentrate, ecallantide, and icatibant are utilized nowadays.

Keywords

Hereditary angioedema; attack; emergency; C1 inhibitor; icatibant

GİRİŞ

Genellikle C1 esteraz inhibitör (C1-INH) eksikliğine bağlı oluşan hereditör anjioödem (HAÖ) cilt, barsak submukozası ve üst solunum yollarını tutan; kaşıntı ve ürtiker olmadan tekrarlayan anjioödem ataklarıyla giden otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır.¹ Nadir görülmesine rağmen acil serviste atak tedavisinde yaşanan gecikme ve sıkıntılardan dolayı; bu derlemede öncelikle HAÖ hastasına acil serviste çalışan bir hekimin tanısı ve sonrasında tedavi açısından nasıl yaklaşması gerektiği anlatılmaya çalışılacaktır. Ayrıca Dünyada ve ülkemizde güncel uygulanan tanı ve tedavi yöntemlerine değinilecektir.

Hereditör Anjioödemli Hastaların

Acile Başvuru Sıklığı

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada ömür boyu görülen anjioödem ve/veya ürtiker prevalansı toplumda %25 oranında saptanmış ve yılda 1.000.000 üstünde acil vizitine yol açtığı hesaplanmıştır. Bunların yaklaşık 110.000/yıl anjioödem (hereditör veya akkiz); 979.400'ü de alerjik reaksiyon şeklinde kodlanmıştır.² Amerika Birleşik Devletleri'nde her 100.000 acil vizitinin 2'si, İtalya'da ise 10.000'nin 37'sinin sadece HAÖ kaynaklı olduğu bildirilmektedir.³⁻⁵ Acil vizitlerinin herhangi bir nedene bağlı anjioödemli ilişkili olma oranı İtalya'da: 4/1.000, Kanada'da ise 1/1.000 olarak saptanmıştır.

Hereditör Anjioödem Prevalansı

Nadir görülen bir hastalık olmasına ve Türkiye'de nüfusa göre 500- 7.500 hasta olduğu tahmin edilmesine rağmen, tiplerine göre HAÖ sıklığının 1/50.000- 400.000 arasında değiştiği düşünülmektedir.^{6,7}

Hereditör Anjioödem Acilde Karşılaşılabileceğimiz

Klinik Tipleri

Hereditör anjioödem esas olarak C1-INH yapısal / işlevsel eksikliği olup olmadığına göre, son zamanda iki büyük gruba ayrılmaktadır. C1-INH'ün yapısal / işlevsel eksikliğine bağlı tip C1-INH-HAÖ ve önceden Tip III de denilen normal C1-INH serum düzey ve işlevleriyle giden tip

nC1-INH-HAÖ şeklinde sınıflanmaktadır.⁸

C1-INH'ün yapısal (antijenik / proteinsel) eksikliğine bağlı C1-INH-HAÖ tipi, tip I ve tip II olarak ayrılmaktadır. Tip I daha sık rastlanmakta olup (<%80-85) serum antijenin düşüklüğüne bağlıdır. Tip II daha nadir olup (<%15) C1-INH işlevsel eksikliğine bağlıdır.^{9,10}

Klinik olarak benzetmekle beraber, nC1-INH-HAÖ'nün patofizyolojisinde son zamanlarda koagülasyon Faktör 12 (sadece %25'inde), Plazminojen (PLG) ve Anjiopoetin-1 (ANGPT-1) gen mutasyonları saptanmıştır. Kadın hastalarda daha sık görülmesi ve östrojen, anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACE-I) gibi ilaçlarla sık alevlenme göstermesi bu tipin karakteristiklerindendir.¹¹⁻¹³

Hereditör Anjioödem Tanısı Nasıl Konulur?

HAÖ hastalığı ya C1-INH gen ya da koagülasyon aktivasyon sistemini ilgilendiren Faktör 12, PLG veya damar endotel yapısıyla ilişkili ANGPT-1 gen mutasyonları sonucu artmış mediyatör bradikinin birikimine veya endotelden sızmaya bağlı oluşan şişliklerle kendisini gösterir.^{1,8-13}

Tanıdaki en büyük sorun HAÖ'nün akla gelmemesidir. Diğer hastalıklarda olduğu gibi, öykü, fizik muayenedeki klinik bulgular, laboratuvar testleri (C4, C1-INH antijenik düzeyi, C1-INH fonksiyonel düzeyi vb.) ve genetik testler (SERPING1, Faktör 12, PLG, ANGPT-1 mutasyon analizi) ile tanı kesinleştirilir.¹⁴⁻¹⁷

Acile Gelen Hangi Hastalarda Düşünülmelidir?

Tekrarlayan ve nedeni açıklanamayan, 24 saati geçen, anti-histaminiklere cevap vermeyen, ürtikerin eşlik etmediği, bazen larenks ödemi veya barsak ödemi sonucu kolik tarzında karın ağrısı geliştirebilen ve aile öyküsü olan anjioödem vakalarında HAÖ tanısının düşünülmesi gereklidir.^{1,5,18}

C1-INH-HAÖ (Tip I ve II) Tanısı İçin Kriterler

Literatürde rehberlerde belirtilen üç majör klinik, 1 minör

klirik ve 3 laboratuvar bulgusu tanımlanmıştır. Rehberlere göre, 1 major klinik bulgu ve 1 laboratuvar bulgu ile tanı konulabilir.^{1,17} Tanıda aile öyküsü şart değildir ve olguların yaklaşık %25'inde aile öyküsü bulunmaz (spontan mutasyonla hastalık oluşur).

Major klinik bulguların içinde; i-) ürtikerin eşlik etmediği, 12 saati aşan, nonenflamatuvar anjiyodem, ii-) tekrarlayan larenks ödemi iii-) kendinden gerileyen ve organik nedene bağlı olmayan karın ağrısı atakları ve tek minor klinik bulgu olarak ailede tekrarlayan larenks ödemi, karın ağrısı veya anjiyodem öyküsünün olması denilmektedir. Laboratuvar bulgusu olarak da genetik mutasyonun (C1-INH) saptanması ya da 1 yaş üstü bir çocukta C1-INH antijen düzeyi/işlevinde %30'dan fazla azalma kriteri olarak konulmuştur.

nC1-INH-HAÖ tanısı için kriterler

Yukarıdaki kriterler C1-INH-HAÖ (Tip I ve II) tanısı için konulmakla beraber, nC1-INH-HAÖ tanısı için laboratuvar kriterlerinde farklılıktan bahsedilebilir. Ürtiker olmadan nedensiz tekrarlayan anjiyodemde, C1-INH düzey/işlevi (kompleman C4 düzeyi ile beraber) normal; genetik olarak F12, PLG, ANGPT-1 mutasyonunun saptanması veya aile öyküsü ile beraber anti-histaminige cevapsızlığın gösterilmesi gerekmektedir.^{17,19}

Hereditör Anjiyodem'in Acilde

Daha Sıklıkla Karşılaşılan Klinik Bulguları

Sıklığı 608 yüz atağında veya 2134 toplam atakta 1 olan ve atak başladıktan 1-7 saat sonra gelişebilen hava yollarında (larenks/gırtlak) şişlik ölümcül olup acil müdahale gerektirir. Yine anjiyodem olmadan da gelişebilen şiddetli kolik tarzı karın ağrısı ile de hasta gelebilir ve bu hastalara çoğu zaman eksploratris (tanısal) laparoskopi ve appendektomi yapılmak zorunda kalınmaktadır.^{1,5} Hastalıkta görülen karın ağrısı atakları FMF ile de karıştırılabilir, fakat çok nadiren de olsa HAÖ'nün FMF ile beraber görüldüğü literatürde bildirilmiştir.¹⁸

Hereditör Anjiyodemin Tanısında

Laboratuvar Yöntemleri

C1-INH-HAÖ (Tip I) tanısı için laboratuvar yöntemleri olan C4 ve C1-INH antijen düzey saptanması günümüzde Türkiye'de çoğu hastanede mümkün olmakla beraber, sonuçların elde edilmesi geciktiğinden, yine C1-INH işlevi ve mutasyonlar çoğu yerde çalışılmadığından acil şartlarında HAÖ tanısı koymak zordur. Ama asıl problem, nadir görüldüğünden acil şartlarda hekimin HAÖ hastalığını düşünmemesi ve öncelememesidir.^{1,20}

Bradikininlerjik Anjiyodemin

Histaminlerjik Olandan Ayrılması

Histamin –aracılı (histaminlerjik, alerjik) ve ACE-i gibi ilaçlara bağlı Bradikinin-aracılı (bradikininlerjik) meydana gelen anjiyodem tiplerinin daha sık, ancak HAÖ'nün daha nadir görüldüğünün bilinmesi gerekmektedir. HAÖ, özellikle ürtikersiz (kabarıksız) anjiyodemin –angioedema without wheals: AEWoW- ayırıcı tanısına girer. AEWoW denilen bu tip, histamin-aracılı (IgE/direkt/kompleman üzerinden Mast hücrenin uyarılmasına bağlı veya nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç: NSAID alerjisi) ya da bradikinin-aracılı (ACE-inhibitörü, kazanılmış anjiyodem, HAÖ) olabilmektedir.^{1,21-23}

Histaminlerjik anjiyodem daha kısa süreli olması ve antihistaminik tedaviye cevap vermesi dışında, alerjenle tetiklendiğinden ürtiker-anjiyodemden başlayıp tip I / IgE-aracılı reaksiyonu hatırlatan tipte anafilaksiye kadar ilerleyebilir. Bradikininlerjik anjiyodem travmayla tetiklenmesi, daha uzun / şiddetli olması, antihistaminiklere cevap vermemesi ve larenks ödemi daha sık görülmesine rağmen anafilaksiye dönmemesi ile tanınır.²⁴⁻²⁶

Ayırıcı Teşhis

Hereditör anjiyodem dışında altta yatan başka hastalıklar da bradikininlerjik anjiyodeme yol açabilir. HAÖ'nün histaminlerjik anjiyodem yapan nedenler dışında bu tip anjiyodeme neden olan hastalıklardan da ayrılması zorunludur. Örneğin akkiz C1-INH eksikliği malign (len-

foprolifratif hastalık) veya Lupus gibi otoimmün hastalıkta artmış C1-INH proteininin katabolizmasına bağlı oluşabilir. Yine erişkinlerde ACE-i dışında diğer bazı ilaçların (Renin inhibitörü, DPP-4 inhibitörleri, r- tPA, sirolimus, everolimus, vb.) da anjioödem yol açabileceği bilinmelidir. Yine bazı sendromların Muckle-Wells sendromu (amiloid birikimi), Melkersson-Rosenthal sendromu (granülömatöz), Laffer Ascher's sendromu, Gleich's sendromu, vb. anjioödem benzeri şişliklerle seyredebildiği bilinmelidir. Yine, sistemik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu); vücutta nodül, eozinofili, romatizma, dermatit ve şişme oluşumu ile karakterize NERDS sendromu, eozinofilik fasiit ve deri amiloidozu ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır^{1,21,24,26,27} Anjioödem ayırıcı tanısını anlatan detaylı tabloya bakılabılır (tablo 1).

Derlemenin bu ikinci kısmında da günümüzde diğer ülkelerde ve ülkemizde uygulanan yeni kullanılan tedavi yöntemlerinden bahsedeceğiz.

Günümüzde Acil (Atak, Gereği)

Durumda Kullanılan İlaçlar

Tedavide yaklaşım olarak, yapılabilirse tetikleyici faktörlerden sakınılarak atakları önleme ya da azaltma ilk planda düşünülebilir. Her zaman tetikleyicilerden sakınma mümkün olamayacağından, burada özellikle akut (atak/acil) tedavi üzerinde durulacaktır.^{28,29} Günümüzde acil/atak tedavisi terimi yerine, hastanın tedaviyi yönlendirebilmesi (kontrolüne sahip olması) ve tedaviye erişimin engellenmemesi için ihtiyaç halinde / gereğinde 'on demand' tedavi deyiminin kullanımı daha çok tercih edilmektedir.

Tablo 1. Hereditör ve akkiz anjioödem tiplerinin klinik özellikleri

Klinik Özellikleri	Hereditör AÖ (HAÖ)			Akkiz AÖ (AAÖ)			
	C1-INH	FXII	Bilinmeyen/ Diğerleri	Histm. AÖ	Non Histm. AÖ	C1-INH AAÖ	ACE-i AÖ
Ekstremitelerde Anjioödem	+++	+++	+++	+	+	++	+/-
Dilde Anjioödem	+	+	+	++	++	++	+++
Gırtlakta Anjioödem	+++	+++	+++	+	+	+++	+++
Gastrointestinal Anjioödem	+++	+++	+++	+/-	+/-	++	+/-
Östrojenin etkisi	++	+++	+	-	-	-	-
Başlangıç Süresi (< 6 saat)	+	+	+	+++	++	+	++
Atak Uzunluğu (> 48 saat)	+++	+++	+++	+	+	+++	++
Aile öyküsü	+++	+	+++	-	-	-	-
Görülme yaşı	3-20	>20	>20	>30	>30	>50	>30
Cinsiyet	E≈K	K	K	E≈K	E≈K	E≈K	E≈K
Ürtiker birlikteliği	-	-	-	+	-	-	-
Prodromal eritema marginatum	+	-	-	-	-	-	-
Serum C4	↓	N	N	N	N	↓	N
Serum C1q	N	N	N	N	N	↓	N
C1 INH antijen düzeyi	↓	N	N	N	N	N, ↓	N
C1 INH fonksiyonu	↓	N	N	N	N	↓	N
Antihistaminige yanıt	-	-	-	+	-	-	-

Kısaltmalar: AÖ: anjioödem; C1-INH: C1 esteraz inhibitör; FXII: koagülasyon faktör 12; ACE-i: anjiyotensin konverting enzim inhibitör; C1-INH HAÖ: C1-INH eksikliğine bağlı hereditör anjioödem; FXII-HAÖ: faktör 12 gen mutasyonuna bağlı hereditör anjioödem; Histm. AÖ: rekürren idiyopatik ailevi olmayan antihistaminige duyarlı anjioödem; Non-Histm. AÖ: rekürren idiyopatik ailevi olmayan antihistaminige duyarsız/cevapsız anjioödem; C1-INH AAÖ: rekürren ailevi olmayan sekonder /tüketim sonucu C1-INH eksikliğine bağlı akkiz anjioödem; ACE-i AÖ: rekürren ailevi olmayan anjiyotensin konverting enzim inhibitör kullanımına bağlı akkiz anjioödem, N: normal, ↓: düşük, K: kadın, E: erkek; ≈: yaklaşık eşit.

Profilaktik tedaviye rağmen hastalık kontrolünün sağlanamadığı ya da herhangi bir tetikleyici ile beklenmeyen durum ve zamanda aniden gerçekleşen HAÖ ataklarında acil ya da ihtiyaca bağlı tedavi zorunlu olabilir. Acil hekimi açısından en önemli nokta, acile başvuran hastada HAÖ atağının diğer karıştırılabilen histaminergic ve bradikinerjik anjioödemle bağlı atak türlerinden ayrımının öncelikle yapılmasıdır.¹ Ayrıca bu ataklarda anti-histaminik, adrenalin ve kortikosteroid gibi ilaçların etkisiz kaldığı acilde çalışan hekimlerce bilinmelidir.³⁰⁻³²

Aşağıda öncelikle, acil tedavide günümüzde literatürde bildirilen tüm ilaçlardan bahsedildikten sonra, ülkemizde kullanılan ilaçlar daha detaylı anlatılacaktır.

Literatürde Bildirilen ve Atak Tedavisi İçin Geliştirilmiş Tüm İlaçlar

Tedavideki amaç, vücutta plazma kontakt (kallikrein-kinin) sisteminin son ürünü olan ve HAÖ atağına neden olan kininlerin birikimini ya da etkisini engelleyerek atağın kontrolünün sağlanmasıdır. Bu, vücutta eksik C1-INH proteininin yerine konulması ve/veya plazma koagülasyon sisteminin (F12/PLG üzerinden) bradikinin üretiminin ya da aşırı çalışmasının önlenmesi yoluyla başarılmaya çalışılır.²⁸⁻³²

Acil tedavide bugüne kadar geliştirilen tüm ilaçları aşağıda 6 grup halinde sınıflayabiliriz.^{6,18,20,33-38}

- I. Antifibrinolitikler:** Epsilon (ε) -amino kaproik asit ve traneksamik asit
- II. Zayıf (anabolik) androjenler:** Danazol, stanozolol, metiltestosteron, oksandrolon
- III. Plazma kaynaklı ya da rekombinant C1-INH antijeni içeren ürünler:** Plazma konsantresi (Cinryze®/Berinert®) ve rekombinan antijen (Rhucin®/Ruconest®)³⁹⁻⁴¹
- IV. Plazma kallikrein inhibitörleri:** subkutan uygulanan Ecallantide (DX88, Kalbitor®),
- V. Bradikinin reseptör inhibitörü:** Icatibant içeren ürünler (Firazyr®, İcatin®, Bradikant®)

VI. Solvent deterjan / Taze donmuş plazma^{34-37,42-45}

Birinci ve ikinci gruptaki ilaçlar ilk zamanlar hem atak hem de profilaktik tedavi için kullanılsalar bile, atak sırasında ki etkinlikleri gecikmeli ve zayıf olduğundan kullanımları tartışmalıdır. Günümüzde 3.-5. arası gruptan ilaçlar tercih olunmalıdır. Çaresiz kaldığında yine birinci ve ikinci gruptan ilaçlar kullanılabilir. Altıncı grup ise, acilde hiçbiri yoksa son çare olarak kullanılabilecek ilaçtır. Solvent deterjan plazma, ülkemizde yaygın kullanılmamaktadır.

Ülkemizde kısmen yeni ilaçlar olan rekombinan C1-INH antijeni (Rhucin®/Ruconest®) ve Ecallantide (Kalbitor®) içeren ürünler bulunmamaktadır.

Ülkemizde Acil'de Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Günümüzde ülkemizde aktif olarak acil tedavi için halen kullanılan tüm ilaçları aşağıdaki gibi grup halinde daha detaylı şekilde anlatabiliriz.

1-) Antifibrinolitik ilaçlar

Daha önceki yıllarda epsilon (ε) amino kaproik asit (EACA) kullanılsa dahi, sonraki yıllarda yerini Traneksamik asit'e bırakmıştır. EACA'nın erişkin dozu günde 2 kere 2gr (1-4gr)'dır. Çocuklarda günde 2 kere 0.025- 0.1gr/kg'dır. Traneksamik asit'in erişkin dozu günde 2 kere 1 gr (0.25-1.5 gr) 'dır. Çocuklarda doz günde 2 kere 10- 25 mg/kg'dır. Bunlar, plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek etkili olur. Androjenlere göre daha zayıf etkilidirler. Postural hipotansiyon, kas krampları, ishal, retinal tümör gelişimi ve karaciğer işlev bozukluğuna yol açma gibi yan etkileri olabilir. İlaç kullanımına başlanılmadan trombo-embolizm / trombofili açısından zorunlu incelemeler yapılarak tedavi başlanılmalı ve kullanırken de buna dikkat edilmelidir.^{28,29} İlk zamanlar atak ve profilaksi tedavisinde kullanılsa bile, günümüzde çok tercih edilmemektedir. Androjenlerle karşılaştırıldığında daha az etkin olmakla birlikte, traneksamik asit, diğer ilaçların elde edilmesi mümkün olmadığı

durumlarda atakta denenebilir.^{18,46-50}

2-) Zayıf /anabolik androjenler

Tüm Dünya'da en iyi bilinen ve en sık kullanılan ürün Danazol'dür. Ülkemizde de Danazol'un HAÖ tedavisinde SGK tarafından geri ödemesi bulunmaktadır. Stanozolol Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından çocuklarda kullanımı onaylanmış olmasına rağmen, ülkemizde bulunmamaktadır. Metilttestosteron çaresiz kaldığında erkeklerde denenebilir.

Androjenler, karaciğerden C1-INH protein sentezini artırarak etkisini göstermektedirler. Bazı rehberlerde özellikle yan etki riskinden dolayı, hastalardan yazılı onam alınıp başlanılsın denilmektedir. Yine puberte evrelemesi Tanner 5'in üstünde olan hastalarda kullanılabileceği söylenilmektedir. Tedavinin yan etkileri olarak, kilo alma, virilizasyon, menstruel bozukluk, karaciğer enzim yüksekliği ve hepatoselüler adenomaya yol açabildiği bildirilmiştir.

Danazol tedavisine başlamak için (Milan ve Budapeşte) protokolleri önerilmiştir. Milan protokolünde kısmen yüksek doz (400 mg/gün) ile başlanıp, gerekirse 600 mg'a kadar çıkılıp, aylık aralarla doz 50 mg/gün, 5 gün/hafta dozuna inilmeye çalışılır. Budapeşte protokolünde kısmen düşük doz (200 mg/gün) ile başlanır, gerekirse doz 400 mg'a artırılır ve daha sonra 2-4 hafta ara ile 50 mg/gün haftada 7 gün dozuna indirilmeye çalışılır.^{6,18,20, 34-37}

Anabolik androjenler ağızdan kullanım kolaylığı olan ve daha ucuz ilaçlar gibi görünse de, kas krampları, psikiyatrik problemler, obezite, hiperlipidemi gibi komplikasyonlara yol açmaları nedeniyle bu tedavinin dolaylı maliyeti yükselebilmektedir.³⁸

Androjenler gibi antifibrinolitik ilaçlar eskiden kullanılmış olmakla beraber yeni çıkan ilaçlara göre daha etkisiz görüldüğünden günümüzde terk edilmişlerdir. Danazol tedavisinin etkisi ortalama 1 ile 2 gün içinde başlamaktadır. Bu nedenle atak tedavisinde iyi bir seçenek olmadığı

düşünülse de, genel yaklaşım olarak uzun dönem profilaksi tedavisi alan hastalarda kullandıkları doza rağmen atak geçirme durumunda danazol tedavisinin dozunu 2 katına çıkılması önerilmektedir.^{18,46-50}

3-) Plazma Kaynaklı C1-INH İçeren Ürünler

Atakta, kısa-uzun süreli profilakside ve gebelik sırasında uygulanabilir. Plazma konsantresi olarak ülkemizde Cinryze®, diğer ülkelerde Berinert® bulunmaktadır. Diğer ülkelerde bunlara ilaveten atak tedavisinde yine intravenöz verilen rekombinan C1-INH antijeni (Rhucin/ Ruconest®) de kullanılmaktadır.

Cinryze® preparatı Amerikan FDA tarafından kullanımı onaylanmış çözücüsüyle beraber 500 ünite/5 ml liyofilize flakon halinde damar içi uygulanan bir ticari ürün olup, mümkünse +2 - +8 °C arasında, mutlaka 25°C altında saklanmalıdır. Çalkalama yapılmadan eritilip hazırlanmalıdır. Vücut ağırlığı 25 kg'dan düşük ise 500 ünite, 25 kg'ın üzerinde ise 1.000 ünite verilir. Uygulamaya hazır solüsyon oda ısısında en fazla 8 saat süreyle bekletilebilir. Periferik venlerden damar içine verilir. İnfüzyonun yavaşça verilmesi (1 ml/dakika) gerekmektedir. İnfüzyon toplam süresi 5 dakikadan daha az olmamalıdır. Kandan elde edilen bir ürün olduğundan kanla bulaşan bazı viral hastalıkları bulaştırma riskini diğer kan ürünlerindeki gibi taşımaktadır.^{19,20}

C1- inhibitör yerine koyma tedavisinde uygulanan ticari ürünler 2 yaş ve üstünde kullanılabilir. Ataklarda C1-INH yerine koyma tedavisi çocukta 10-20 ünite/kg, genellikle 500-2.000 ünite olarak uygulanır. C1- inhibitör damar içi verilmesi durumunda 30-60 dakikada semptomlar hafifler ve 24-48 saat içinde tamamı kaybolur. Kan dolaşımındaki yarılanma ömrü, HAÖ atağının şiddetine bağlı olarak 31- 46 saat arasında değişmektedir. İlacın yan etkileri nadir görülmekle beraber anafilaksiyi düşündüren türde reaksiyon (hızlı ve oda ısısına getirmeden infüzyona bağlı), ürüne karşı inhibitör türünde antikor geliştirme, bölgesel kızarıklık, ateş, baş ağrısı, yorgunluk gibi semptomları içe-

rir.^{51,52}

4-) Bradikinin B2 Reseptör Antagonisti / İnhibitörü

Ülkemizde özellikle ataklarda damar içi C1-INH yerine koyma tedavisinin alternatifi olarak görülür. Türkiye'de 2019 yılı başında Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile geri ödemeye alındı. Deri altı yolla uygulanan Icatibant dış ülkelerde Firazyr®, yurdumuzda İcatin® ya da Bradikant® müstahzar adıyla satılmaktadır. Dolaşımdaki kısa olan yararlanma ömrü (1.4±0.4 saat) nedeniyle profilaktik tedavide kullanılmaz. Atak tedavisi sonrasında 'rebound' etkisi (tedavi edilmeye çalışılan semptomların birden nüks etmesi) görülebileceğinden dikkatli olunmalıdır. İlacın kullanımı kolay, uygulamaya hazır enjektör içinde olup oda ısısında saklanabilmektedir. Kandan elde edilen bir ürün olmadığından daha güvenilirdir. Ülkemizdeki fiyatı kısmen yurt dışına göre daha ucuzdur. Hasta ilacı kendine direkt olarak uygulayabildiğinden tedaviye ulaşmada gecikme sorununu çözebilir. En belirgin yan etki olarak, enjeksiyon bölgesinde acı ve yanmaya neden olabilir. Hamile bayanlarda ilacın kullanımı önerilmez (kategori C).⁵³⁻⁵⁷

Icatibant 30 mg/3 ml çözelti içeren kullanıma hazır enjektörle piyasada bulunur. Icatibant yetişkin, ergen ve çocuk hastalarda (≥2 yaş, ≥12 kg) HAÖ belirtilerinin tedavisinde uygulanabilir. 24 saatte üst üste 3 enjeksiyondan fazla verilmemelidir. Eğer bir ayda 8 enjeksiyondan fazlası gerekiyorsa hasta uzmana danışmalıdır. Çocuklar için kullanılan dozlar hastanın kilosuna göre: 12-25 kg: 10 mg (1 ml), 26-40 kg: 15 mg (1.5 ml), 41-50 kg: 20 mg (2 ml), 51-65 kg: 25 mg (2.5 ml), >65 kg: 30 mg (3 ml) olarak kullanımı üretici firma tarafından önerilmektedir. Yetişkinlerde önerilen pozoloji ise, cilt altı 30 mg, gerekirse 6 saat sonra ikinci enjeksiyon, 24 saat içerisinde toplamda en fazla 3 enjeksiyon uygulanması şeklindedir.

5-) Taze donmuş plazma (TDP)

Hereditör anjioödem atak tedavisinde TDP uygulaması için önerilen doz 10-20 ml/kg, ortalama 1-2 ünite kullanımıdır. Genelde ortalama 45 dakikada etkili olur. Fakat

bazı hastalarda TDP içinde bulunan kinin substratlarından (prekallikrein, F12 ya da kininojen artışı) dolayı HAÖ atağının daha da kötüleşebileceği ihtimali akıldan tutulmalıdır.^{6,18,20,33-37,42}

Acil / Atak (Akut, Gereğinde) Tedavisi Ne Zaman ve Hangi Tutulumda Uygulanmalıdır?

Bu kararın verilmesi hasta ve hekim açısından çok önemlidir. Uluslararası rehberlere göre, yüz ve boyun tutulumu hariç gövde ve ekstremitelerde oluşan cilt şişliklerinde bekle-gör taktiği uygulanabilir. Gırtlak ve karnı tutan ataklarda beklenmez ve hızlıca atak tedavisi başlanır (tablo 2). Günümüzde ise, her atağın tedavi edilmesi gerektiği görüşü de ön plana çıkmaya başlamıştır.^{6,18}

Tablo 2. Acil serviste hereditör anjioödem akut (atak) tedavisi yaklaşımı⁵⁹

Ciltte şişlik	Diğer organ tutulumları			Strateji
Gövde, Ekstremiteler	Yüz, boyun	Karın tutulumu	Larenks	
+	±	-	-	Bekle-gör (spontan düzelme)
+	+	+	+	Traneksamik asit
-	±	+	+	C1-INH ya da alternatifleri*
-	-	-	+	YBU (entubasyon, trakeostomi)

Kısaltmalar: +: ilaç verilsin, ±: ilaç verilebilir/verilmeyebilir, C1-INH: C1 esteraz inhibitör, *: C1 esteraz inhibitör, icatibant, ecallantide, rekombinant C1-INH veya hiçbirisi yoksa TDP, YBU: yoğun bakım ünitesi

Yine her acil müdahalede olduğu gibi, HAÖ ataklarında da hastanın hava yolu açıklığının sağlanması ön planda gelmektedir. Günümüzde tüm Dünyada özellikle dört çeşit ilaç C1-INH plazma konsantresi, rekombinant C1-INH, Icatibant ve Ecallantide atak tedavisinde uygulanmaktadır. Bunların ikisi ülkemizde de mevcuttur. Gerektiğinde ataklarda sıvı-elektrolit yerine koyma ve analjezikler ile destekleyici tedavi uygulanabilir. Tercih edilecek bahsedilen 4 ilaçtan biri yoksa, solvent-deterjan plazma varsa kullanılabilir, yoksa yerine taze donmuş plazma da verilebilir.^{6,20,33,35-37} Atak tedavisinde kullanılabilecek tedavi yöntemleri tablo 3'de gösterilmektedir.

Tedavinin Dikkat Edilmesi Gereken Yan Etkileri

Özellikle damar içi yoluyla verilen plazma kaynaklı C1-INH ürünlerinin (Berinert®, Cinryze® gibi) bugüne kadar bildirilmese de, diğer tüm kan ürünleri gibi viral hastalık bulaştırıcılığı açısından risk taşıdığı bilinmelidir. Rekombinan teknikle üretilen Rhucin® / Ruconest® gibi ticari ürünlerin ise içinde bulundurduğu tavşan proteinlerine karşı geliştirebilecekleri Tip 1 (IgE-aracılı) hipersensitivite reaksiyonu sonucu anafilaksiye yol açabilecekleri bildirilmiştir. Ecallantide ise anafilaksiye yol açan hipersensitivite reaksiyonu oluşturabilen bir ticari üründür. Icatibant ise daha çok enjeksiyon yapılan yerde oluşan lokalize reaksiyonlar ile tanınır.^{6,18,20,33-37}

Sonuç

Ülkemizde atak tedavisinde daha çok deneyim sahibi olduğumuz ve son 20 yıldır tüm Dünya'da kullanılan C1-INH plazma konsantreleri verilebilir. Yine kısmen daha yeni geliştirilmiş ve yerli muadil müstahzarlar olan Icatin® veya bradikant® (bradikinin reseptör $\beta 2$ antagonist) da atak tedavisinde diğer bir seçenek olarak kullanılabilir. Hiçbiri bulunamaz ise, taze donmuş plazma verilebilir (tablo 3).¹⁸ Kallikrein inhibitörü olarak bilinen Ecallantide (DX88, Kalbitor®) bir ara ülkemize de getirilmiş olup, şu an Türkiye piyasasından çekilmiştir.^{49,58,59}

Tablo 3. Akut (atak) tedavisinde ülkemizde ve yurt dışında kullanımı önerilen ilaçlar

Ürün	Piyasa adı	Verilme Dozu	Kaynak	Uygulama yolu	Bilinen yan etkileri
Ülkemizde bulunan					
pdC1-INH	Berinert / Cinryze®	20 IU/kg; 1.000 Ü	Plazma	Damar içi	Tromboz, enfeksiyon riski
Icatibant	İcatin/Firazyr®	30 mg	-	Cilt altı	Enjeksiyon yeri reaksiyonu
Taze donmuş plazma	TDP	10 ml/kg; 400-800 ml	Plazma	Damar içi	Atağın seyir şiddetini artırabilir
Yurt dışında bunlara ek olarak bulunan					
rhC1-INH	Ruconest/Rhucin®	50 IU/kg	Rekombinan	Damar içi	Anafilaksi
Ecallantide	Kalbitor®	30 mg	-	Cilt altı	Anafilaksi
Solvent-deterjan plazma	SDP	10 ml/kg; 400-800 ml	Plazma	Damar içi	Atağın seyir şiddetini artırabilir

Kısaltmalar: pd: plazma kaynaklı, rh: rekombinan human (insan), C1-INH: C1 esteraz inhibitör

Kaynaklar

- Özdemir Ö. Hereditör anjiödemde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2011;4(2):21-35.
- Kelly M, Donnelly JP, McAnnally JR, Wang HE. National estimates of emergency department visits for angioedema and allergic reactions in the United States. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:150-4.
- Bertazzoni G, Spina MT, Scarpellini MG, Buccelletti F, De Simone M, Gregori M, et al. Drug-induced angioedema: experience of Italian emergency departments. *Intern Emerg Med.* 2014;9:455-62.
- Felder S, Curtis RM, Ball I, Borici-Mazi R. Prognostic factors in outcome of angioedema in the emergency department. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35(5):362-70.
- Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med.* 2017; 10(1):15.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1):24.
- Özdemir Ö, Elmas B. Türkiye'de bir şehirde indeks hereditör anjiödem hastalarının uzak ve yakın test edilmemiş akrabalarında hereditör anjiödem prevalans ve klinik belirtileri. *JAREM* 2017; 7:51-7.
- Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3):884-5.
- Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care.* 2013; 19(7 Suppl):s103-10.
- Gülbahar O, Gelincik A, Sin A, Güleç M, Yilmaz M, Gökmen NM, et al. Hereditör anjiödem. *Asthma Allergy Immunol* 2010; 8: 125-38.
- Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216-29.
- Özdemir Ö. Innovations in Hereditary Angioedema Pathophysiology. *South. Clin. Ist. Euras.* 2019;30(4):355-361
- Ozdemir O. New developments in type of hereditary angioedema with normal CI-inhibitor level. *MOJ Immunol.* 2019;7(1):1-2.
- Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343:1286-9.
- Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018; 73(2):442-50.
- Bafunno V, Firinu D, D'Apollito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3): 1009-17.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69(5):602-16.
- Bahceci SE, Genel F, Gulez N, Nacaroglu HT. Coexistence of hereditary angioedema in a case of familial Mediterranean fever with partial response to colchicine. *Cent Eur J Immunol.* 2015; 40(1): 115-6
- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73(8):1575-96.
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):50.
- Özdemir Ö. Mast Hücre- Aracılı (Histaminergik) Anjiödemde Yaklaşım: Klinik Spektrum ve Tanı. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2019; 9(3): 378-369.
- Busse PJ, Smith T. Histaminergic Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37(3):467-81.
- Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;165(2):119-27.
- Özdemir Ö. Tekrarlayan anjiödem atakları ile başvuran hastaya akıcı yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2019; 11 (2): 64-73
- Betschel S, Avilla E, Kanani A, Kastner M, Keith P, Binkley K, et al. Development of the Hereditary Angioedema Rapid Triage Tool (HAE-RT). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Jun 22. pii: S2213-2198(19)30562-8. [Epub ahead of print]
- Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling (NERDS): a novel eosinophilic disorder. *Clin Exp Allergy.* 1993; 23(7):571-80.
- Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017; 72(2): 300-13.
- Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics* 2016; 138(5). pii: e20160575.
- Nasr IH, Manson AL, Al Wahshi HA, Longhurst HJ. Optimizing hereditary angioedema management through tailored treatment approaches. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12(1): 19-31.
- Sabharwal G, Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. *F1000Res.* 2017; 6.
- Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(9): 60.
- MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 420-7.
- Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(6): 395-402.
- Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(6): 1491-3.
- Hakl R, Kuklínek P, Krčmová I, Králíčková P, Freiburger T, Janků P, et al. Treatment of hereditary angioedema attacks with Icatibant and Recombinant C1 Inhibitor During Pregnancy. *J Clin Immunol.* 2018;38(7):810-5.
- Jose J, Zacharias J, Craig T. Review of select practice parameters, evidence-based treatment algorithms, and international guidelines for hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(2):193-206.
- Longhurst H. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. *Front Med (Lausanne).* 2018; 4:245.
- Tse KY, Zuraw BL, Chen Q, Christiansen SC. Anabolic androgen use in the management of hereditary angioedema: Not so cheap after all. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(4):456-60.e1.
- Bernstein JA, Relan A, Harper JR, Riedl M. Sustained response of recombinant human C1 esterase inhibitor for acute treatment of hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118(4):452-5.
- Baker JW, Reshef A, Moldovan D, Harper JR, Relan A, Riedl MA. Recombinant Human C1-esterase inhibitor to treat acute hereditary angioedema attacks in adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(4):1091-7.
- Riedl MA, Li HH, Cicardi M, Harper JR, Relan A. Recombinant human C1 esterase inhibitor for acute hereditary angioedema attacks with upper airway involvement. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38(6):462-6.
- Chen M, Riedl MA. Emerging therapies in hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37(3):585-95.
- Lumry WR. Current and emerging therapies to prevent hereditary angioedema attacks. *Am J Manag Care.* 2018; 24(14 Suppl):S299-S307.
- Perego F, Wu MA, Valeriewa A, Caccia S, Suffritti C, Zanichelli A, et al. Current and emerging biologics for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Biol Ther.* 2019; 1-10.
- Farkas H. Hereditary angioedema: examining the landscape of therapies and preclinical therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets.* 2019; 23(6):457-9.
- Baysan A, Güleç M. Hereditör anjiödemde atakların önlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Allergy- Special Topics* 2011;4(2): 36-43.
- Akkor Gelincik A. Hereditör anjiödemde akut atakların tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Allergy- Special Topics* 2011;4(2):44-50.
- Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med.* 2015; 6:115-23.
- Katellaris CH. Acute management of hereditary angioedema attacks. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37(3):541-56.
- Otani IM, Christiansen SC, Busse P, Camargo CA Jr, Zuraw BL, Riedl MA, et al. Emergency department management of hereditary angioedema attacks: Patient perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(1):128-34.e4.
- Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor

- (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1):51.
52. Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the use of C1-esterase inhibitor replacement therapy in the acute and prophylactic treatment of hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56(2):207-18.
53. Caballero T, Aberer W, Longhurst HJ, Maurer M, Zanichelli A, Perrin A, et al. The Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(7):1214-22.
54. Longhurst HJ, Zanichelli A, Caballero T, Bouillet L, Aberer W, Maurer M, et al. Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (types I/II): findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Exp Immunol*. 2017; 188(1):148-53.
55. Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, Toubi E, Baptista J, Craig T, et al. Icatibant for multiple hereditary angioedema attacks across the controlled and open-label extension phases of FAST-3. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(1):44-55.
56. Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, et al. Treatment effect and safety of Icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(6):1671-8.e2.
57. Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Maurer M, Fabien V, et al. The Icatibant Outcome Survey: treatment of laryngeal angioedema attacks. *Eur J Emerg Med* 2016; 23(3):224-7.
58. Craig TJ, Li HH, Riedl M, Bernstein JA, Lumry WR, MacGinnitie AJ, et al. Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):206-12.e4.
59. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(3):629-37.

Diyetle K vitamini Alımı Bilişsel Performansı Etkiler mi?

Does Vitamin K Intake with Diet Affect Cognitive Performance?

Ayşegül Uğural, Aylin Ayaz

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ayşegül Uğural

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA, Türkiye

T: +90 312 311 96 49 / 126

E-mail: aysegulugural@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 27.06.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 26.12.2019

Orcid:

Ayşegül Uğural <https://orcid.org/0000-0003-0097-1096>

Aylin Ayaz <https://orcid.org/0000-0002-3543-7881>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2019, 9(4):162-170) DOI: 10.31832/smj.583473

Öz

K vitamini yağda çözünen bir vitamin olup doğada filokinon (K1) ve menakinon (K2) formlarında bulunmaktadır. Menadion (K3) formu ise sentetik analog olarak kullanılmaktadır. K vitamini, metabolizmada K vitaminine bağımlı proteinlerin karboksilasyonundan sorumludur. Genellikle koagülasyon üzerine rolü olduğu bilinen K vitamininin günümüzde kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, vasküler kalsifikasyon, kanser, diyabet ve glisemik kontrol ile de ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda ise beyinde miyelinizasyonun yoğun olduğu bölgelerde Menakinon-4 (MK-4) formunda bulunduğu saptanmış ve eksikliğinin bilişsel performans ile bazı nörodegeneratif hastalıkların patogenezinde rol alabileceği belirtilmiştir. Bu etkisini Gas-6 ve protein S gibi moleküller aracılığıyla veya nöronları oksidatif stres hasarına karşı koruyarak gösterdiği düşünülmektedir. Atriyal fibrilasyon (AF) hastalarının sıklıkla kullandığı antikoagülanların ve K vitamini antagonisti olmayan antikoagülanların bilişsel performans ve demans üzerine etkisi ise tartışmalıdır. Bu derlemede K vitamini ve antikoagülanların bilişsel performans üzerine etkileri ele alınmıştır.

Anahtar
Kelimeler

K vitamini; bilişsel performans; antikoagülanlar

Abstract

Vitamin K is a fat-soluble vitamin and is found in nature in the form of phylokinone (K1) and menakinone (K2). Menadione (K3) form is used as an synthetic analogue. Vitamin K is responsible for the carboxylation of vitamin K-dependent proteins in metabolism. Vitamin K, which is generally known to play a role in blood coagulation, has been shown to be associated with cardiovascular diseases, osteoporosis, vascular calcification, cancer, diabetes and glycemic control. In recent years, it has been found that menakinon-4 (MK-4) form is present in the regions where the myelinization is intense in the brain and its deficiency may be involved in the pathogenesis of cognitive performance and some neurodegenerative diseases. This effect is thought to be mediated by proteins such as Gas-6 and protein S or by protecting neurons from oxidative stress damage. The effect of anticoagulants frequently used by atrial fibrillation (AF) patients and non-vitamin K antagonist anticoagulants on cognitive performance and dementia is controversial. In this review article, the effects of vitamin K and anticoagulants on cognitive performance are discussed.

Keywords

Vitamin K; cognitive performance; anticoagulant

GİRİŞ

K vitamini yağda çözünen vitaminler grubunda olup 1943 yılında bu vitaminle ilgili çalışmalarıyla Nobel Ödülü kazanan Danimarkalı bilim insanı Henrick Dam tarafından keşfedilmiştir.^{1,2} Almanca 'Koagulation' (Pıhtılaşma) anlamına gelen kelimenin baş harfini alarak 'K vitamini' olarak isimlendirilmiştir. İlk araştırmalarda insan vücudunda kan pıhtılaşma homeostazının ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan proteinlerin üretimi için esansiyel bir kofaktör olarak yer aldığı saptanmıştır.² Günümüzde K vitamininin osteoporoz, vasküler kalsifikasyon, osteoartrit, diyabet, glisemik kontrol, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir.¹⁻⁸ Son yıllarda ise Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) rolü olduğu görülmüş, yetersizliğinin demans (Alzheimer tipi) ve bilişsel performans bozukluklarının gelişmesi ve/veya ilerlemesine neden olabileceği belirtilmiştir.⁹

K vitamini doğada K1 (filokinon), K2 (menakinon) ve sentetik analog olarak ise K3 (menadion) şeklinde bulunmaktadır.^{1,10,11} K2 formu bazı hayvanlar tarafından üretilmekte, çeşitli fermente besinlerde bulunabilmekte ve insanlarda diğer K vitamini formlarından oluşabilmektedir. Filokinon formu 'K' olarak adlandırılırken, menakinon formu 'MK-n' olarak gösterilmektedir. 'n' harfi yan zincirde bulunan doymamış izopren ünitelerinin sayısını ifade etmektedir. MK-n yan zincirinin uzunluğu 65 karbona kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle menakinon formunun alt grupları MK-4'den MK-10'a kadar giden bir çeşitlilikte bulunmaktadır.^{1,10} K1, K2, K3 formlarının fonksiyonları ve besinsel kaynaklarına Tablo 1'de yer verilmiştir.² K vitamini tüm K-vitaminine bağımlı proteinlerin γ -glutamil karboksilasyonu için gereklidir. Glutamik asidin (Glu) γ -karboksiglutamik aside (Gla) dönüşümünü katalize eden enzim karboksilaz enzimi olup bu tepkime ile K vitaminine bağımlı proteinlere kalsiyumun bağlanması kolaylaşmaktadır. K vitamininin indirgenmiş formu olan hidrokinon enzimatik karboksilasyon tepkimelerinde rol almaktadır.^{8,10} K vitaminine bağımlı başlıca proteinler hepatik koagülasyon proteinleri (Faktör II-protrombin-,

VII, IX, X), antikoagülan proteinler (protein C, S ve Z), kemik ve yumuşak dokulardaki mineralizasyonu sağlayan osteokalsin (OC) ve Matriks Gla Proteini (MGP), anti-apoptotik, mitojenik ve miyelinizasyon gibi süreçlerde rol alan büyüme durdurucu spesifik protein 6 (Gas-6)'dır.^{9,12,13} Son yıllarda K vitamininin sfingolipid metabolizmasında ve β -amiloid (A β) veya oksidatif stres kaynaklı nöronal apoptozisten sinir hücrelerini koruyan K vitaminine bağımlı Gas-6 proteini aracılığıyla beyin fizyolojisinde yer aldığını gösteren araştırmalar önem kazanmıştır.¹⁴ Sfingolipidler polar yapıda olup MSS hücre membranının yapısında bulunmakta, nöronal farklılaşma ile proliferasyonda rol almaktadırlar. Düşük K vitamini tüketimi veya düşük kan konsantrasyonları, bilişsel performansta azalma veya Alzheimer Hastalığı (AH) ile ilişkilendirilmektedir. K vitamini antagonistleri (warfarin, acenocoumarol ve fluindon) tartışmalı sonuçlar ortaya koysa da bilişsel fonksiyon üzerine etkilerinin olduğu düşünülmektedir.⁹

Dünyada yaşlı popülasyonun artmasıyla demans ve bilişsel bozukluk gibi hastalıkların prevalansı da artmaktadır. Uluslararası Alzheimer Derneği'ne göre demanslı hasta sayısı 2010 yılında 35 milyon iken 2050 yılında prevalansın 106,8 milyona ulaşması beklenmektedir.¹⁵ Bu nedenle nörodejeneratif patolojilerde değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması büyük önem kazanmaktadır. Bu derleme makalede K vitamini ve antagonistlerinin bilişsel performans üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar değerlendirilerek demans ve bilişsel performans bozukluklarına yönelik ileride yapılacak araştırmalara ışık tutması hedeflenmektedir.

K Vitamini, Beyin ve Sfingolipid Metabolizması

Son yıllarda yapılan çalışmalarda K vitamininin beyinde de bulunduğu gösterilmiştir. Ekstrahepatik dokularda K1 ve MK-4 formunda bulunmakta, ancak beyindeki formun çoğunlukla MK-4 olduğu belirtilmektedir.¹⁶ Altı aylık ratlarda yapılan bir çalışmada MK-4 düzeyinin en fazla Pons medulla ve orta beyinde, bir başka araştırmada ise 20 aylık ratlarda bu bölgelere ek olarak daha az miktarda serebel-

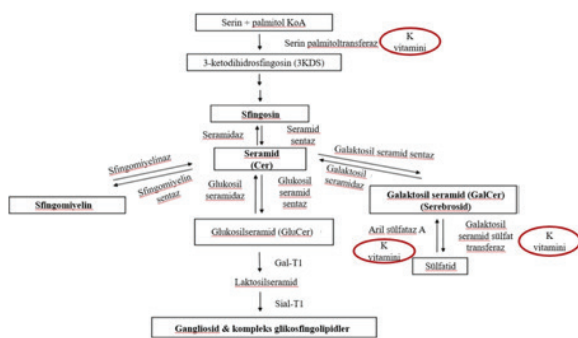
Tablo 1. K vitamini türleri, fonksiyonları ve kaynakları.²

K vitamini türü	Fonksiyonu	Kaynakları
K1, filokinon	Kan pıhtılaşması	Haşlanmış ıspanak, pişmiş brokoli, kuşkonmaz, soya fasulyesi yağı, kırmızı/yeşil üzüm
K2, menakinon-4	Kemiklerde sentez edilen osteokalsin ve kartilaj ile kan damarı duvarında sentez edilen MGP K vitaminine bağımlı proteinlerdir. Kalsiyum taşınması, damar duvarında kalsiyumun depolanmasını engelleme, kemik mineral yoğunluğu mekanizmalarında rolü vardır. Oksidatif hasara karşı koruyucu olup inflamasyon süreçlerinde önemlidir (in vitro). ⁹ Gas-6 ve protein S gibi MSS'de anti-apoptotik, mitojenik, miyelinizasyona yardımcı ve anti-inflamatuar etki gösteren proteinlerin γ -karboksilasyonunu sağlamaktadır. ⁹	Tereyağı, yumurta sarısı, hayvansal kaynaklar. Bakteriler tarafından bağırsaklarda da sentez edilmesine rağmen, çok az miktarı emilebilmektedir. Suplemanlar
K2, menakinon-7	MK-4 fonksiyonları ile benzerdir.	Fermente besinler (özellikle fermente soya fasulyesinden yapılan Natto), bazı peynirler (Gouda, blue cheese)
K3, menadion	Hemolitik anemi riski nedeniyle FDA tarafından yasaklanmıştır. Prostat/hepatosellüler kanser terapilerinde veya deri toksisitelerinde tedavi edici olarak kullanılmaktadır.	Sentetik analog olup provitamin olarak değerlendirilmektedir.

MGP=Matriks Gla Proteini, MSS=Merkezi Sinir Sistemi, MK-4=Menakinon-4, FDA=Gıda ve İlaç İdaresi.

lum, striatum ve hippokampusta bulunduğu saptanmıştır.^{17,18} İnsan beyinde ise çevresel, diyetel ve bireysel faktörlere bağlı olarak MK-4 ve filokinon oranının yaklaşık 6:1 olduğu gösterilmiştir.¹⁹

Beyin, önemli membran bileşiklerinden ve lipid sinyal mekanizmalarından sorumlu olan sfingolipidleri içermektedir. K vitamininin sfingolipid sentezini düzenleyici rolü bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. K vitamini ve sfingolipid sentezi¹⁹

Bu etkiyi dolaylı olarak beyinde sinyal iletimi mekanizmalarının başlamasından sorumlu olan K vitaminine bağımlı proteinler Gas-6 ve protein S'yi aktive ederek veya doğrudan miyelin membranlarını oksidatif stres hasarına

karşı koruyarak göstermektedir.¹⁹ Hücre membranlarında yoğun olarak bulunan sfingolipidlerin başında seramidler, sfingomiyelin, serebrosidler, sülfatidler ve gangliosidler gelmektedir. Hücresel yaşlanma, proliferasyon, hücre-hücre etkileşimi ve dönüşümünde önemli rol üstlenen sfingolipid ailesinin; yaşlanma ve MSS hastalıkları patofizyolojisinde yer aldığını gösteren kanıtlar hızla artmaktadır.^{9,16,20}

K vitaminine bağımlı proteinlerden bağımsız olarak, MK-4'ün sinir hücrelerini oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir. Bu etkiyi glutatyon eksikliğine bağlı olarak olgunlaşmamış fetal kortikal nöronlar ve oligodendrisit öncülleri kültürlerinde oluşan serbest radikal birikimi olarak da bilinen oksidatif stresi önleyerek gerçekleştirdiği saptanmıştır. K vitamininin antioksidan etkisinin özellikle nörolojik hastalıkların teşhis ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine imkan vereceği düşünülmektedir.²¹

Yine yapılan bazı araştırmalarda ise MK-4'ün inflamasyon süreçlerinde görev aldığı belirtilmektedir. Hayvan modellerinde ensefalomiyelitte inflamasyonu azalttığı,²² nükleer faktör kappa B (NFkB) sinyal yolağını inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır.²³ Bazı epidemiyolojik kohort çalışmaları da yüksek K vitamini

tüketiminin düşük Interlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktör-reseptör 2 (TNF-reseptör 2) ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflatuar belirteçlerle ilişkili olduğunu göstermektedir.²⁰

Gas-6

İlk olarak 1993 yılında Gas-6 geni bulunduğundan sonra keşfedilen, 11-12 karboksiglutamik asit rezidüsüne sahip proteindir. Yapısal olarak K vitaminine bağlı diğer bir protein olan protein S ile %44 oranında amino asit benzerliği göstermektedir. Gas-6 TAM ailesinin (Tyro3, Axl, Mer) tirozin kinaz reseptörlerine bağlanmakta, böylece fosforilasyon ile aktive olmalarını sağlamaktadır. Sinir sisteminde hücre sağ kalımı, kemotaksis, mitogenez, hücre büyümesi ve miyelinizasyon gibi pek çok mekanizmada rolü bulunmaktadır.^{9,16,20} TAM ailesi hücre göçü, sağ kalımı ve fagositoz gibi pek çok sinyal yollarında görevi olan tirozin kinaz reseptörlerinden oluşmaktadır. Axl, sinir sisteminin erken gelişim döneminde yapılanmakta, özellikle serebellum ve hippokampusta yüksek düzeyde bulunmaktadır. Gonadotropin salıverici hormon (GnRH) nöronlarının olfaktor bulbustan hipotalamusa göçünde rol oynamaktadır. Mer, gelişme döneminde düşük oranlarda ancak düzenli olarak yapılanmaktadır. Makrofajları oksidatif stres kaynaklı apoptoza karşı korumaktadır. Tyro3'ün ise mekanizması tam olarak belirlenemese de, Axl benzeri etki gösterdiği ve GnRH nöronlarının göçünde rol aldığı belirtilmektedir.²⁴

Gas-6'nın sinir sisteminde kritik görevleri bulunmaktadır. Fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3-K) sinyal yolağı, ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) ve serin-treonin kinaz (Akt) uyarımı aracılığıyla GnRH nöronlarını, düşük voltajla aktive edilen kalsiyum kanallarının inhibisyonu yoluyla da Alzheimer Hastalığı'nda görülen Aβ kaynaklı apoptozisten kortikal nöronları korumaktadır. Sinyalizasyon görevleri dışında glia ve mikrogliya hücrelerinin fonksiyonları ve sağ kalımlarından da sorumludur. Miyelin oluşumunda rol alan oligodendrositlerin sağ kalımını yürütmekte ve Tümör Nekroz Faktör-α (TNF-α) kaynak-

lı apoptoza karşı koruyucu etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar (in vitro ve in vivo) miyel sin sentezini uyararak remiyelinizasyonu yönetici etkisinin olduğunu da belirtmektedir.²⁰ Bazı hayvan modellerinde ise lipopolisakkarit kaynaklı interlökin 1β (IL-1β) ve uyarılabilir formdaki nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu baskılayarak inflamasyonu engellediği saptanmıştır.²⁵

Protein S

İlk olarak antikoagülasyon proteini olan protein C'nin fonksiyonunda kofaktör olarak yer almasıyla keşfedilmiş, sonraki çalışmalarda inflamasyon, anjiyogenez, kanser ve iskemi sonrası serebral kan akımının iyileştirilmesi gibi mekanizmalarda da rolü olabileceği belirtilmiştir. Ekspresyonu beyinde olup Gas-6'dan daha az düzeyde bulunmaktadır. Sinir sisteminde astrositlerde olduğu kadar locus coeruleus ve choroid plexus'da da bulunduğu gözlenmiştir. Sinir sistemindeki rolü Gas-6'dan daha sınırlı olsa da Gas-6 proteininde olduğu gibi TAM reseptör liganı olarak görev yapmaktadır. In vivo inme modellerinde protein S'nin beyin enfarktüsu ve ödem hacmini önemli düzeyde azalttığı, iskemi sonrası serebral kan akımını ve motor performansı geliştirdiği gösterilmiştir.^{9,16,20} Zhu ve arkadaşları serebral enfarktüs nedeniyle gelişen hipoksinin hippokampal nöronların apoptozuna neden olduğunu, protein S'nin ise Tyro3/Akt sinyal yolağının inhibisyonunu sağlayarak nöronları koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur.²⁶ Protein S'nin kronik iskemik hasar ve kan beyin bariyeri ile ilişkili hastalıklarda öne çıkan, kan beyin bariyerinin bütünlüğünün korunmasında da rolü olduğu düşünülmektedir.^{9,20}

K Vitamini Ve Bilişsel Performans

Bilişsel bozukluk; bireyin günlük yaşamında hatırlama, yeni şeyler öğrenme, konsantrasyon ve karar verme gibi durumlarını olumsuz etkileyen, yaşla birlikte artan ve hafiften şiddetliye doğru pek çok aşaması bulunan bir durumdur. Amerika'da 65 yaş ve üzeri 5,1 milyon bireyin bilişsel bozukluk yaşadığı ve bu durumun 2050'de 13,2 milyona kadar ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bilişsel bo-

zukluklar demans veya AH kaynaklı tek bir hastalık veya durumun etkisiyle oluşabildiği gibi inme, travmatik beyin yaralanmaları ve gelişimsel yetersizlikler de bu bozukluklara neden olabilmektedir.²⁷

Demans; “Açık bir bilinç düzeyinde başta bellek olmak üzere zihinsel ve sosyal yeteneklerin kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede yıkılması” olarak tanımlanmaktadır.¹⁵ Değişik nedenlere ve çeşitli patolojik durumlara dayandırılan ve bilişsel fonksiyonda azalmayı beraberinde getiren semptomların kombinasyonunu içermektedir. Demansın genel anlamda iki türü bulunmaktadır: AH (vakaların %60’ı) ve vasküler tip demans (vakaların %20’si).⁹ AH, Aβ plakların nöronların dış kısmında ve ana bileşeni tau proteinleri olan nörofibriller yumakların ise intranöral kısımda birikmesiyle karakterize bir hastalıktır. Aβ plakları sinapslarda nöronların birbiriyle iletişimini bozarak hücre ölümüne neden olabilmektedir. Nörofibriller yumaklar da çeşitli besin öğeleri ve elzem bileşiklerin nöronların içerisine taşınmasını engellemektedir. AH’de beyinde gerçekleşen diğer değişiklikler inflamasyon ve atrofidir. Toksik Aβ ve tau proteinlerinin varlığı beyinde immün sistem hücrelerini (mikroglia) aktive etmektedir. Mikroglia hücreleri bu toksik veya apoptoza uğramış hücreleri ya da rezidülerini bir düzeye kadar yok edebilmekte, ancak aşırı toksik yükün birikmesiyle hücreler yetersiz kalmakta ve kronik inflamasyon oluşmaktadır. Bu aşamadan sonra bilişsel performansta bozukluklar, hücre atrofileri ve beyin glukoza kullanma yeteneği azalmaktadır.²⁷ K vitamininin Gas-6 protein aktivasyonu yoluyla inflamasyon ve oksidatif hasara karşı koruma sağlayarak beyin hücrelerinin sağ kalımını arttırdığı belirtilmektedir.¹³

Vasküler demans çeşitli vasküler patolojilerin neden olduğu ve serebral iskemi ile sonuçlanabilen bir rahatsızlıktır. K vitaminine bağımlı protein S’nin iskemi sonrası serebral kan akımını geliştirici ve bilişsel performansı artırıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir.⁹

Bilişsel bozukluk ve K vitamini arasındaki potansiyel iliş-

kiyi açıklayan araştırmalar oldukça yenidir. Tablo 2’de sağlıklı yaşlı bireyler ve AH hastaları ile yapılmış araştırmalar özetlenmiştir.

Çalışmalardan altısı 70 yaş ve üzerindeki popülasyonda yapılmış, K vitamini tüketimi ve serum K vitamini düzeyleri ile bilişsel performans arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Presse ve arkadaşları serum K vitamini düzeyi ile bilişsel performans arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, 70-85 yaş aralığındaki 320 yaşlı bireyin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK) yöntemi ile serum filokinon düzeylerini saptamışlardır. Yüksek serum filokinon düzeyine sahip bireylerin daha iyi sözel epizodik hafıza performansı gösterdikleri belirtilmiştir. Serum filokinon düzeyleri kadınlarda (ortalama 1.12 nmol/L) erkeklerde (ortalama 0.97 nmol/L) göre daha yüksek bulunmuş, ancak her iki grupta da serum filokinon düzeyi ile sözel olmayan epizodik bellek, yürütücü işlevler ve işleme hızı arasında ilişki bulunamamıştır.²⁸

Diyet K vitamini tüketiminin yüksek olması yaşlı bireylerde daha az subjektif hafıza şikayeti ve daha iyi bilişsel ve davranışsal performans ile ilişkilendirilmiştir.^{29,30} Yapılan çalışmalarda uygulanan besin tüketim sıklığı anketinin 50 maddelik, yarı kantitatif ve güvenilirlik-geçerliliği kanıtlanmış olmasına rağmen bilişsel bozukluğu olan bireyler tarafından hatalı tahminlere imkan verebileceği de belirtilmiştir.^{30,31} Bu nedenle serum filokinon düzeylerinin YPSK yöntemi kullanılarak belirlenmesinin daha somut veriler sağlayabileceği üzerinde durulmuştur. Kiely ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 78 olan 156 yaşlı bireyin diyet filokinon tüketimi ve serum filokinon düzeylerine bakılmış, daha yüksek filokinon tüketimi (>121 µg/gün) ve serum filokinon düzeyleri (ortalama 0.77 nmol/l) daha iyi bilişsel performansla ilişkilendirilmiştir.³²

Presse ve arkadaşları yaş ortalaması 78 olan 31 AH hastası ve 31 kontrol grubunda K vitamini düzeyini besin tüketim kaydı ile saptamışlar ve AH hastalarındaki K vitamini tüketiminin kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu-

Tablo 2. K vitamini ve bilişsel performans üzerine yapılan çalışmalar

Çalışma türü	Örneklem grubu	K vitamini durumunun saptanması	Bilişsel değerlendirme	Sonuçlar	Sınırlılıklar	Kaynak
Kesitsel	320 E ve K (70-85 yaş) Quebec Longitudinal Study on Nutrition and Successful Aging (NuAge) Çalışması'ndan seçilen örneklem	YPSK (Serum filokininon)	4'ü bilişsel alanda 6 test. Serbest ve İpuçlu Hatırlama, Rey Österrieth Testi, Karmaşık Şekil Testi, Stroop Test, Seçim Reaksiyon Zamanı, Brown-Peterson Testi, Dijit-Sembol Testi	Yüksek K vitamini tüketimi ve sözel epizodik bellek arasında pozitif ilişki	Bilişsel fonksiyonu etkileyen ApoE genotip, E vitamini tüketimi incelenmemiştir, K vitamini ölçümü zamanları ayırdır, seçilen kişiler genel toplumu yansıtmayabilir	28
Kesitsel	160 E ve K (Ortalama yaş 82) Cognition and Lipo-philic Vitamins (CLIP) Çalışması'ndan seçilen örneklem	Yarı kantitatif besin tüketim sıklığı anketi (12 ay)	SBYA	K vitamini tüketimi ile bellek yakınma anketi skoru arasında pozitif ilişki	Örneklem sayısı popülasyonu yansıtmayabilir, SBYA subjektif bellek şikayeti prevalansını yüksek tahmin edebilir, bilişsel bozukluğu olanlar K	29
Kesitsel	192 E ve K (Ortalama yaş 82) Cognition and Lipo-philic Vitamins (CLIP) Çalışması'ndan seçilen örneklem	Yarı kantitatif besin tüketim sıklığı anketi (12 ay)	MMDT, FDOÖ	K vitamini tüketimi ile MMDT ve FDOÖ skorları arasında pozitif ilişki	Örneklem sayısı popülasyonu yansıtmayabilir, besin tüketim anketinin geçerlilik-güvenilirliği Kanada popülasyonuna göre yapılmıştır, bilişsel bozukluğu olanlar K vitamini tüketimini eksik/fazla açıklayabilir	30
Kesitsel	156 E ve K (Ortalama yaş: 78) ELDERMET Kohort Çalışması'ndan seçilen örneklem	Yarı kantitatif besin tüketim sıklığı anketi, YPSK (serum filokininon)	MMDT	Serum ve diyetle tüketilen filokinon düzeyleri bilişsel fonksiyonun bağımsız ve anlamlı göstergesidir. Diyetle yüksek filokinon tüketimi daha iyi bir bilişsel performans ile ilişkilidir	Örneklem grubu iyi eğitilmiş ve olumlu diyet alışkanlıklarına sahiptir, bu nedenle popülasyonu yansıtmayabilir,	32
Kesitsel	31 AH hastası (hafif-orta bilişsel bozukluk), 31 kontrol (Ortalama yaş: 78)	Ardışık olmayan 5 günlük besin tüketim kaydı	MMDT	AH grubunun K vitamini tüketimi kontrol grubuna göre daha düşüktür. Her iki grupta yeşil sebzeler, yağlar ve meyveler toplam K vitamini tüketiminin %70'idir.	Örneklem yetersizdir. K vitamini durumu saptamak serum düzeylere bakılmamıştır. C vitamini, folat gibi besin öğeleri de bilişsel performans üzerine etki gösterebilir	33
Prospektif (6 yıl takip)	599 E ve K (Ortalama yaş:60) Longitudinal Aging Study Amsterdam Çalışması'ndan seçilen örneklem	dp-ucMGP	Alfabe kodlama, işitsel-sözel öğrenme testi, Raven renkli progresif matrisler testi	dp-ucMGP ile bilişsel fonksiyon arasında ilişki bulunamamıştır	dp-ucMGP, beyin K vitamini düzeyinin doğrudan ölçümü için uygun araç olmayabilir. Bireylerin yaş ortalaması 65'in altındadır	34
Hayvan çalışması	6, 12, 20 aylık dişi Sprague-Dawley ratlar	Katı gıdaya geçtikten sonra düşük, orta ve yüksek filokinon içeren diyetle besleme	Öğrenme yeteneği, motor aktivite ve anksiyete	Yaşamı boyunca düşük K vitamini ile beslenen 20 aylık ratlarda bilişsel yetersizlikler. 6 ve 12 aylık ratlarda bilişsel fonksiyonda değişiklik yoktur		18

E=Erkek, K=Kadın, AH=Alzheimer Hastalığı, YPSK=Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi, SBYA=Subjektif Bellek Yakınması Anketi, MMDT=Mini Mental Durum Testi, FDOÖ=Frontotemporal Davranış Oranlama Ölçeği, dp-ucMGP=defosfo-kaboksillenmemiş matris Glu proteini

nu bulmuşlardır (AH hastaları; 63 ± 90 µg/gün, Kontrol; 139 ± 233 µg/gün).³³

Tüm çalışmalar içerisinde sadece van Den Huevel ve arkadaşları K vitamini ve bilişsel performans arasında ilişki bulamamıştır. Araştırmada 55-65 yaş grubu aralığında 599 orta yaşlı bireyin defosfo-karboksillenmemiş matriks Gla proteini (dp-ucMGP) düzeylerine bakılmıştır. Bu durumun seçilen grubun diğer çalışmalara oranla daha genç bir aralıkta olması veya dp-ucMGP'nin K vitamini düzeyini saptamada etkin bir araç olmamasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.³⁴ Yaşlanma ile K vitamini düzeyinin azaldığı ve bilişsel performansı olumsuz etkilediğini gösteren bir rat çalışması bulunmaktadır. Altı, 12 ve 20 aylık ratlar katı gıdaya geçtikten sonra düşük (yaklaşık 80 µg/kg), orta (yaklaşık 500 µg/kg) ve yüksek (2000 µg/kg) filokinon içeren diyetle beslenmişlerdir. Çalışma sonucunda hayatı boyunca düşük K vitamini ile beslenen 20 aylık ratlarda bilişsel yetersizlik saptanırken, 6 ve 12 aylık ratlarda bilişsel performansta değişiklik saptanmamıştır.¹⁸ Bu nedenle K vitamininin bilişsel performans üzerindeki mekanizması ve yaşla birlikte beyindeki düzeyi ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

K Vitamini Antagonistleri ve Bilişsel Performans

Antagonistler; tromboemboli veya atriyal fibrilasyon (AF) gibi hastalıkların tedavisinde veya profilaksi amaçlı, özellikle yaşlı popülasyonda en sık kullanılan ilaçlardır. Etkilerini K vitamini oksidoredüktaz enzim aktivitesini inhibe ederek ve vitaminin indirgenmiş aktif formuna dönüşümünü engelleyerek göstermektedirler.³⁵ K vitamini antagonistleri ve bilişsel performans üzerine yapılmış çalışmalar tartışmalıdır. Bu çalışmalar Tablo 3'de özetlenmiştir. Henüz çalışmalar oldukça yeni olsa da, beyinde filokinonun MK-4'e dönüşümünü sağlayan enzimin (UBIAD1) keşfedilmesinden sonra, warfarinin bu mekanizmada rol almadığı düşünülmektedir.³⁶ Ratlarda yapılan bir çalışmada warfarin verilen grupta beyin filokinon düzeyleri fazla olmakla birlikte, MK-4 düzeyinde düşüklük saptanmış, bu ratlar daha kötü bilişsel ve davranışsal performans göster-

mişlerdir.³⁷

Ferland ve arkadaşları 10 yıl süresince antikoagülan ile tedavi edilen hastaların görsel hafıza ve sözel akıcılık kavramlarının daha düşük olduğunu gösterirken, genel bilişsel performanslarının etkilenmediğini ortaya koymuşlardır.³⁸ Diğer bir çalışmada 24 ay boyunca takip edilen ve antikoagülan kullanan hastaların yürütücü fonksiyonlarında azalma görülürken, Mini Mental Durum Testi (MMDT) skorunun antikoagülan kullanımı ile ilişkisi saptanmamıştır.³⁹ Aynı araştırmacının yürüttüğü bir başka çalışmada ise antikoagülan kullanan ve kullanmayan yaşlıların beyinleri Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile incelenmiş, antikoagülan kullanan yaşlıların gri/beyaz doku hacimlerinin belirli bölgelerde farklılaştığı görülmüştür.⁴⁰ Annweiler ve arkadaşları ise yaş ortalaması 83 olan 267 yaşlı bireyi MMDT skoruna göre bilişsel bozukluğu olan veya olmayan şeklinde sınıflandırmıştır. K vitamini antagonist kullanan yaşlıların (özellikle fluindione) %15 daha fazla bilişsel bozukluğa sahip olduğunu bulmuşlardır.³⁵

AF hastalarında inme riski nedeniyle antikoagülan kullanımı oranı çok yüksektir.⁴¹ Özellikle yaşlı bireylerde AF'nin bilişsel bozukluk ve demans ile yakından ilişkili olduğu, AF hastalarında demans gelişme riskinin AF olmayan hastalara göre iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴² Antikoagülan kullanımı ve bilişsel performans üzerine yapılan araştırmalar tartışmalıdır. Yeni yapılan bir çalışmada AF hastalarında demans riskinin antikoagülan kullanmayanlara oranla daha yüksek olduğu saptanırken, meta-analizlerde ise K vitamini antagonist olmayan ilaçların kullanımının serebral iskemi ve yeni başlangıçlı demans riski üzerine daha düşük etkisinin olduğu ve AF kaynaklı bilişsel disfonksiyon riskine karşı warfarinden daha iyi koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur.^{41,43,44} Søgaard ve arkadaşlarının yaptıkları bir kohort çalışmasında ise K vitamini antagonist olmayan ilaçlar ile warfarin arasında demans gelişimi açısından anlamlı bir farklılık bulunamamış, ancak 80 yaş ve üzeri AF hastası olan yaşlılarda K vitamini antagonist olmayan antikoagülanların kullanımının daha

Tablo 3. K vitamini antagonistleri ve bilişsel performans üzerine yapılan çalışmalar

Çalışma türü	Örneklem grubu	Bilişsel değerlendirme	Sonuçlar	Sınırlılıklar	Kaynak
Prospektif (10 yıl takip)	7133 demansı olmayan huzurevi sakini (Ortalama yaş:73)	IST, BGBT, MMDT (10 yıl içinde her iki yılda bir)	Antikoagülan kullanımı ile düşük BGBT ve IST skorları arasında pozitif ilişki saptanırken, K vitamini ile MMDT arasında ilişki saptanmamıştır	Diyet veya serum K vitamini düzeyleri ölçülmemiştir, antagonist kullanımı, süresi, dozu gibi bilgiler sorgulanmamıştır	38
Prospektif (24 ay takip)	378 yaşlı (46 antikoagülan kullanan) Alzheimer's Disease and Related Disorders Study çalışmasından seçilen örneklem (Ortalama yaş: 82)	MMDT, FDB	K vitamini antagonisti kullananlarda başlangıçta daha düşük FDB skorları, süre uzadıkça skorlar kötüleşmiştir. MMDT skorları ve antagonistlerle ilişki bulunamamıştır	Diyetle K vitamini alımı veya serum düzeyleri, ilaçların kullanım süre ve dozları hakkında bilgi verilmemiştir, 12 ve 24 aylık takiplerde tutarlılık yoktur	39
Kesitsel	267 hasta WARHOL (Who is At Risk of Hypovitaminosis in Older individual) Çalışması'ndan seçilen örneklem (Ortalama yaş 83)	MMDT	K vitamini antagonisti kullanan hastalarda (özellikle fluindione) bilişsel bozukluk daha sık görülmüştür	Serum veya diyetle K vitamini düzeyi belirlenmemiştir, bilişsel bozukluk sadece MMDT ile saptanmıştır.	35
Kesitsel	Gait and Alzheimer Interactions Tracking Çalışması'ndan seçilen örneklem. 18 K vitamini antagonisti kullanan ve 36 kullanmayan huzurevi sakini (Yaş ortalaması=75.5)	Yapılmamıştır. Beyin MRG incelemesi	K vitamini antagonistleri kullanan yaşlılarda fokal atrofi saptanmıştır.	Farklı MRG araçları kullanılmıştır.	40

E=Erkek, K=Kadın, IST= Isaac Test, BGBT= Benton Görsel Bellek Testi, MMDT=Mini Mental Durum Testi, FDB= Frontal Değerlendirme Bataryası, MRG=Manyetik Rezonans Görüntüleme.

yüksek demans riski taşıdıkları belirtilmiştir.⁴⁵ Bu nedenle K vitamini ve antagonistlerinin bilişsel performans üzerine etkilerinin araştırıldığı daha geniş çaplı randomize klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç

Son on yılda yapılan çalışmalar K vitamininin beyin fonksiyonları üzerinde rolü bulunduğunu, bu etkiyi sfingolipid metabolizması veya K vitaminine bağımlı proteinler olan Gas-6 ve protein S yoluyla gösterdiği anlaşılmıştır. Beyin ve MSS üzerine olan etkisi K vitamini ve bilişsel performans arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Ancak yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Araştırmalarda yöntem, K vitamini düzeyini ölçmede kullanılan belirteçler veya bilişsel performansın tanımlanmasında kullanılan ölçekler değişiklik göstermektedir. Bu nedenle standardize edilmiş, geniş ölçekli ve özellikle Alzheimer hastaları ile yapılacak randomize klinik çalışmalara gereksinim vardır.

AF hastalarında çoğunlukla kullanılan antikoagülan ilaçların bilişsel performans üzerine etkileri tartışmalıdır. Ancak son yıllarda K vitamini antagonisti olmayan antikoagülanların serebral iskemi ve bilişsel performansta azalma riski üzerinde daha olumlu sonuçlar gösterdiği belirtilmekle birlikte daha fazla klinik araştırmaların yapılması gerekliliği ortaya konmaktadır.

Kaynaklar

1. Lamson DW, Plaza SM. The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev* 2003;8(3):303-318.
2. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: the emerging group of vitamins required for human health. *J Nutr Metab* 2017;Article ID 6254836. <http://doi.org/10.1155/2017/6254836>
3. Iwamoto J. Vitamin K2 therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients* 2014;6:1971-1980.
4. Siltari A, Vapaatalo H. Vascular calcification, vitamin K and warfarin therapy-possible or plausible connection?. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;122(1):19-24.
5. Shea MK, Kritchevsky SB, Hsu FC, Nevitt M, Booth SL, Kwoh K, et al. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: the health, aging and body composition study. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23(3):370-378.
6. Dahlberg S, Ede J, Schött U. Vitamin K and cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77(8):555-567.
7. van Ballegooijen AJ, Beulens JW. The role of vitamin K status in cardiovascular health: evidence from observational and clinical studies. *Curr Nutr Rep* 2017;6:197-205.
8. Suna G, Ayaz A. K vitamini kardiyovasküler sağlık üzerine etkisi: güncel yaklaşımlar. *Bes Diy Derg* 2017;45(1):61-69.
9. Alisi L, Cao R, De Angelis C, Cafolla A, Caramia F, Cartocci G, et al. The relationships between vitamin K and cognition: a review of current evidence. *Front Neurol* 2019;10:239. doi: 10.3389/fneur.2019.00239.
10. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. The health benefits of vitamin K. *Open Heart* 2015;2(1):e000300.
11. Alam P, Chaturvedi SK, Siddiqi MK, Rajpoot RK, Ajmal MR, Zaman M, et al. Vitamin k3 inhibits protein aggregation: implication in the treatment of amyloid diseases. *Sci Rep* 2016;6:26759.
12. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin K dependent proteins and the role of vitamin K2 in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Med* 2014;29(3):172-177.
13. Shiraki M, Tsugawa N, Okano T. Recent advances in vitamin K-dependent Gla-containing proteins and vitamin K nutrition. *Osteoporos Sarcopenia* 2015;1(1):22-38.
14. Fenech M. Vitamins associated with brain aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer Disease: biomarkers, epidemiological and experimental evidence, plausible mechanisms, and knowledge gaps. *Adv Nutr* 2017;8(6):958-970.
15. Yavul F, Güngör HA. Demansta klinik bulgular. *Nucl Med Semin* 2016;3:134-138.
16. Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its action. *Adv Nutr* 2012;3(2):204-212.
17. Carrie I, Portoukalian J, Vicaretti R, Rochford J, Potvin S, Ferland G. Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. *J Nutr* 2004;134(1):167-172.
18. Carrie I, Belanger E, Portoukalian J, Rochford J, Ferland G. Lifelong low-phyloquinone intake is associated with cognitive impairments in old rats. *J Nutr* 2011;141(8):1495-1501.
19. Denisova NA, Booth SL. Vitamin K and sphingolipid metabolism: evidence to date. *Nutr Rev* 2005;63(4):111-121.
20. Ferland G. Vitamin K and brain function. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(8):849-855.
21. Li J, Lin JC, Wang H, Peterson JW, Furie BC, Furie B, et al. Novel role of vitamin K in preventing oxidative injury to developing oligodendrocytes and neurons. *J Neurosci* 2003;23(13):5816-5826.
22. Moriya M, Nakatsuji Y, Okuno T, Hamasaki T, Sawada M, Sakoda S. Vitamin K2 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2005;170(1-2):11-20.
23. Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A, Giriwono PE, Sato S, Ohashi A, et al. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor κ B through the repression of IKK α / β phosphorylation. *J Nutr Biochem* 2010;21(11):1120-1126.
24. Shafit-Zagardo B, Gruber RC, DuBois J. The role of TAM family receptors and ligands in the nervous system: from development to pathobiology. *Pharmacol Ther* 2018;188:97-117.
25. Grommes C, Lee CYD, Wilkinson BL, Jiang Q, Koenigsnecht-Talboo JL, Varnum B, et al. Regulation of microglial phagocytosis and inflammatory gene expression by Gas6 acting on the Axl/Mer family of tyrosine kinases. *J Neuroimmune Pharmacol* 2008;3(2):130-140.
26. Zhu Y, Wang W, Xian N, Wu B. Inhibition of TYRO3/Akt signaling participates in hypoxic injury in hippocampal neurons. *Neural Regen Res* 2016;11(5):752-757.
27. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 2019;15(3):321-387.
28. Presse N, Belleville S, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiol Aging* 2013;34(12):2777-2783.
29. Soutif-Veillon A, Ferland G, Rolland Y, Presse N, Boucher K, Feart C, et al. Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas* 2016;93:131-136.
30. Chouet J, Ferland G, Feart C, Rolland Y, Presse N, Boucher K, et al. Dietary vitamin K intake is associated with cognition and behaviour among geriatric patients: the CLIP study. *Nutrients* 2015;7:6739-6750.
31. Presse N, Shatenstein B, Kergoat MJ, Ferland G. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire measuring dietary vitamin K intake in elderly people. *J Am Diet Assoc* 2009;109(7):1251-1255.
32. Kiely A, Ferland G, Oulias B, O'Toole PW, Purtill H, O'Connor EM. Vitamin K status and inflammation are associated with cognition in older Irish adults. *Nutr Neurosci* 2018;19:1-9 (Epub ahead of print). doi: 10.1080/1028415X.2018.1536411.
33. Presse N, Shatenstein B, Kergoat MJ, Ferland G. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's Disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108(12):2095-2099.
34. van Den Heuvel EGHM, van Schoor NM, Vermeer C, Zwijsen RML, den Heijer M, Comijs HC. Vitamin K status is not associated with cognitive decline in middle aged adults. *J Nutr Health Aging* 2015;19(9):908-912.
35. Annweiler C, Ferland G, Barberger-Gateau P, Brangier A, Rolland Y, Beauchet O. Vitamin K antagonists and cognitive impairment: results from a cross-sectional pilot study among geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(1):97-101.
36. Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, Yuge N, Watanabe M, Uchino Y, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature* 2010;468(7320):117-121.
37. Tamadon-Nejad S, Oulias B, Rochford J, Ferland G. Vitamin K deficiency induced by warfarin is associated with cognitive and behavioral perturbations, and alterations in brain sphingolipids in rats. *Front Aging Neurosci* 2018;10:213. doi: 10.3389/fnagi.2018.00213.
38. Ferland G, Feart C, Presse N, Lorrain S, Bazin F, Helmer C, et al. Vitamin K antagonists and cognitive function in older adults: the three-city cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(10):1356-1362.
39. Brangier A, Ferland G, Rolland Y, Gautier J, Feart C, Annweiler C. Vitamin K antagonists and cognitive decline in older adults: a 24-month follow-up. *Nutrients* 2018;10:666. doi:10.3390/nu10060666.
40. Brangier A, Celle S, Roche F, Beauchet O, Ferland G, Annweiler C. Use of vitamin K antagonists and brain morphological changes in older adults: an exposed/unexposed Voxel-Based Morphometric study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2018;45:18-26.
41. Shen L, Zhang CZ, Gu ZC, Lin HW, Liu XY, Liu XY, et al. Risk of cognitive impairment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation. Protocol for a systematic review of randomized controlled trials and real world studies. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(34):e12072.
42. Jacobs V, Graves KG, Bunch TJ. Anticoagulant use in atrial fibrillation and risk of dementia: review of contemporary knowledge. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15(12):897-903.
43. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(6):453-460.
44. Zhang C, Gu Z-C, Shen L, Pan M_M, Yan Y-D, Pu J, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and cognitive impairment in atrial fibrillation: insights from the meta-analysis of over 90,000 patients of randomized controlled trials and real-world studies. *Front Aging Neurosci* 2018;10:258. doi: 10.3389/fnagi.2018.00258.
45. Sogaard M, Skjøth F, Jensen M, Kjeldgaard JN, Lip GYH, Larsen TB, et al. Nonvitamin K antagonists oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011358. doi: 10.1161/JAHA.118.011358.

Mitokondriyal Disfonksiyon ve Otizm

Mitochondrial Dysfunction and Autism

Mikail Yeniçeri

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü / KIRŞEHİR

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mikail Yeniçeri

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, KIRŞEHİR, Türkiye

T: +90 386 280 29 05

E-mail: myeniceri@ahievran.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 11.09.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 09.02.2020

Orcid:

Mikail Yeniçeri <https://orcid.org/0000-0003-1698-6911>

(Sakarya Tıp Dergisi / *Sakarya Med J* 2020, 10(1):171-182) DOI: 10.31832/smj.618624

Öz

Otizm, sinir sisteminin gelişimsel bozukluğundan kaynaklanan ve buna bağlı olarak; tekrarlayıcı ve sınırlı davranış bulguları ile kendini gösteren sosyal ilişki ve iletişim yetersizliğidir. Klinik ve genetik heterojeniteye sahip olan bu gruptaki hastalıklar "Otizm Spektrum Bozuklukları" (OSB) başlığı altında toplanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, otizm teşhisi konmuş bireylerin önemli bir çoğunluğunun mitokondriyal hastalık ve enerji üretimindeki anormallikler gibi eşlik eden hastalıklara da sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, otizmin mitokondriyal işlev bozukluğu ile bağlantılı olabileceği hipotezinin oluşmasına yol açmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda, otizmlili bireylerde mitokondriyal elektron taşıma sistem (ETS) kompleksleri ile mitokondriyal genlerin ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber Çalışmaların çoğu küçük bir grupta yapılmış ve kullanılan tekniklerde değişkenlik göstermiştir. Daha sağlıklı bir araştırma ve otizm ile mitokondriyal disfonksiyon arasındaki bağlantıyı daha iyi kurmak için, nöronal aktivitede önemli bir protein olan sitokrom c oksidaz ölçümünün yapılması hayati önem arz etmektedir. Bu derleme çalışmasında otizm ve mitokondriyal disfonksiyon arasındaki bağlantı tartışılmıştır.

*Anahtar
Kelimeler*

Otizm; Mitokondri; Mitokondriyal Disfonksiyon

Abstract

Autism is caused by developmental disorders of the nervous system. repetitive and limited behavioral findings. Diseases in this group with clinical and genetic heterogeneity are grouped under the title of Autism Spectrum Disorders (ASD). Recent studies have shown that the majority of individuals diagnosed with autism also have comorbidities such as mitochondrial disease and abnormalities in energy production. This has led to the hypothesis that autism may be associated with mitochondrial dysfunction. In most studies, it has been reported that mitochondrial electron transport system (ETC) complexes and mitochondrial gene expression decrease in individuals with autism. However, most of the studies were conducted with a small group and the techniques used varied. For a healthier research and better linking between autism and mitochondrial dysfunction, it is vital to measure cytochrome c oxidase, an important protein in neuronal activity. This review discusses the link between autism and mitochondrial dysfunction.

Keywords

Autism; Mitochondria; Mitochondrial Dysfunction

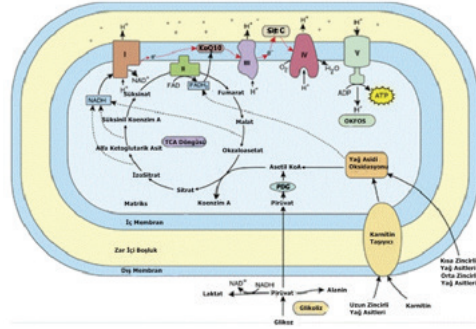
GİRİŞ

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), otizm, Asperger sendromu, yaygın gelişimsel bozuklukları içeren bir grup nöro-gelişimsel bozukluk olarak sınıflandırılmaktadır. OSB, bozulmuş sosyal etkileşim, azalan sözlü ve sözlü olmayan iletişim ve tekrar eden davranışlar gibi davranışsal gözlemler temelinde teşhis edilmektedir. OSB, öncelikle beynin kendisinin atipik gelişiminin bir sonucu olduğu düşünülen davranışsal ve bilişsel özelliklerle karakterize olmakta, bununla birlikte son yıllarda, OSB popülasyonunun önemli bir bölümünün, immün sistemin düzenlenmesindeki mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, gastrointestinal anormallikler gibi komorbiditeler olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Bu bağlamda, otizm, tamamen bir nörogelişimsel bozukluk olmaktan ziyade sistemik fizyolojik anormallikleri içerebilmekte veya bunun bir sonucu olabilmektedir.¹

OSB, Amerika Birleşik Devletleri'nde hızla artmakta ve yaklaşık 68 çocuktan 1'ine bu tanı konmaktadır. Erkekler kadınlardan 4 ila 5 kat daha fazla etkilenmekte ve son birkaç yılda prevalansı her yıl %10 ila 17 artmaktadır. Otizmin halen bir tedavisi yoktur ve tıbbi tedavi yöntemleri davranışsal bozukluk belirtilerini azaltma hedefi ile sınırlı kalmaktadır. Otizmin altında yatan neden bilinmemekle birlikte, en umut verici hipotezler gelişim sırasında kritik dönemlerde genetik yatkınlık, epigenetik modifikasyonlar, beslenme etkileri ve çevresel toksinlere maruz kalma olduğunu göstermektedir. Genetik ve biyokimyasal kanıtlar OSB'nin bozulmuş mitokondriyal fonksiyona bağlı olabileceği hipotezini düşündürmektedir.²

Mitokondri, omurgalı ökaryotik hücrelerde aerobik enerji üretiminden sorumlu organeller olup ayrıca kalsiyum homeostasi ve sinyalleşmesinde, apoptozun düzenlenmesi ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunda önemli bir rol oynamaktadırlar. Mitokondri, özellikle nöronal hücrelerin saniyede yaklaşık 4,7 milyar ATP kullandığı beyin gibi yüksek enerji ihtiyacı olan alanlarda önemli organellerdir. ATP üretimi üç ana süreçte gerçekleşmektedir.

1. Sitosolde gerçekleşen glikoliz,
2. Mitokondriyal matrikste trikarboksilik asit (TCA) döngüsü
3. 3İç mitokondriyal zardaki elektron taşıma sistemi (ETS). (Şekil 1)¹



Şekil 1. Mitokondri'de enerji üretim mekanizmaları¹

Mitokondriyal Disfonksiyon ve Biyokimyasal İlişki

Mitokondriyal disfonksiyon iki tipte sınıflandırılmaktadır; birinci tip (birincil işlev bozukluğu), ATP üreten yolla ilişkili bir genetik mutasyon sonucu oluşan işlev bozukluğunu ifade etmektedir. İkinci tip (ikincil işlev bozukluğu), mitokondrinin ATP sentezlemesini olumsuz etkileyebilecek diğer genetik, biyokimyasal veya metabolik anormallikler ve eksiklikler nedeniyle meydana gelen işlev bozukluğunu ifade etmektedir. Mitokondriyal disfonksiyonun bu biyokimyasal belirteçleri, hepsi bir miktar solunum aşamasında üretilen "laktat, piruvat, laktat-piruvat oranı, ubikinon, alanin, alanin/lisin oranı ve açıl-karnitin"i içermektedir. OSB'de mitokondriyal fonksiyon bozukluğu kanıtlarını gösteren çalışmalardan elde edilen bulgulardan bazıları, mitokondriyal solunum zinciri komplekslerinin aktivitesinde azalma, oksidatif stres biyobelirteçlerinin varlığı ve mtDNA mutasyonları gibi (silme ve replikasyonlar) bir dizi sonuçları içermektedir (Tablo 1).¹

Tablo 1. Otizm ile mitokondriyal disfonksiyon arasındaki bağlantı için yapılan çalışmalar ve bulgular¹

Alıntı	OSB Durum/ Kontrol	Metot	Önemli Bulgular
Minshew ve ark.	11/11	Fosfor-31 manyetik rezonans spektroskopisi	OSB grubunda anormal mitokondriyal fonksiyon belirtileri OSB davranışlarıyla ilişkilendirildi
Friedman ve ark.	45/28	Yankı düzlemsel spektroskopi görüntüleme	Tipik olarak gelişmekte olan çocuklara kıyasla OSB grubunda azalmış metabolit N-asetil-aspartat1 (NAA) konsantrasyonları
Palmieri ve ark.	6/6	Gen ekspresyonunun ölçülmesi Western blot Protein ölçümü Genomik DNA dizilimi	OSB grubunda daha yüksek ETS kompleks IV aktivitesi OSB grubu, Brodmann Alanı (BA) BA41/422 veya BA223'te mitokondriyal proteinlere daha yüksek oksidatif hasar tespiti
Giulivi ve ark.	10/10	Gen ekspresyonunun ölçümü (q-PCR) Spektrofotometri Clark tipi elektrotlar kullanılarak oksijen tüketiminin ölçümü	mtDNA delesyonları ve mtDNA replikasyonuna bağlı mitokondriyal disfonksiyonun, OSB grubunda görülmeye olasılığı daha yüksek
Chauhan ve ark.	8/8	Western blot	OSB grubunda frontal lob, temporal lob ve beyincikte ETS kompleks aktivitesinde azalma
Anitha ve ark.	8/10	Gen ekspresyonunun ölçümü (q-PCR)	OSB grubunda ön singulat korteks, motor korteks ve talamusta mitokondriyal genlerin azalmış ekspresyonu
Ginsberg ve ark.	9/9	Bütün genom gen ekspresyon analizi Genom çapında DNA metilasyonu	Beyincikte ETS kompleks gen ekspresyonu ve OSB grubunda BA194 azalma
Rose ve ark.	15/15	Protein tahlil kiti Yüksek performanslı sıvı kromatografisi Kütle spektrometresi	Beyincikte akonitaz 5 aktivitesinde ve OSB grubunda BA22'de azalma
Smith ve ark.	69/89	Kopya numarası değişimi için mikroarray analizi	Otistik hastalarda kopya sayı varyantları (KSV), mitokondriyal fonksiyon, iyon taşınımı ve sinaptik yapı ve fonksiyonda önemli olan genleri kapsamakta
Anitha ve ark.	8/10	Gen ekspresyonunun ölçümü (q-PCR)	OSB grubunda ön singulat korteks, talamus, motor kortekste ETS genlerinin azaltılmış ekspresyonu (kompleks I, III, IV ve V)
Gu ve ark.	14/12	Protein miktar tayini mtDNA kopya numarası analizi (q-PCR)	OSB grubunda ön lobda azalmış ETS kompleks I ve V aktivitesi OSB grubunda bulunan 3 farklı mitokondriyal gende nükleer DNA ile karşılaştırıldığında daha yüksek mitokondriyal DNA kopya sayısı
Tang ve ark.	20/25	Western blot /mtDNA ölçümü ve değerlendirilmesi (q-PCR ve uzun menzilli PCR) Protein ölçümü	OSB grubunda BA216'da azaltılmış ETS aktivite kompleks I ve IV OSB grubunun BA21'sinde daha yüksek seviyelerde mitokondriyal fizyon proteinleri ve daha düşük seviyelerde mitokondriyal füzyon proteinleri
Chen ve ark.	78/83	mtDNA kopya numarası analizi (q-PCR)	Otizmli çocukların periferik kan hücrelerinde yükseltilmiş mtDNA kopya numarası
Hardan ve ark.	17/17	Proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H MRS)	OSB'li çocuklarda NAA'nın fosfokreatin ve kreatine oranındaki azalma
Goldenthal ve ark.	92/68	Protein aktivite seviyelerinin ölçümü (immüno-kaptur deneyleri ve spektrofotometri)	OSB'li çocukların %42'sinde önemli mitokondriyal solunum kompleksi zincir eksikliği
OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu mtDNA: Mitokondriyal DNA ETS: Elektron Taşıma Sistemi q-PCR: Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu BA: Broadman Alanı NAA: N-Asetil Aspartat			

Otizmlı hastaların plazmasında oksidatif fosforilasyonda bir defektten kaynaklı yüksek laktat seviyeleri gözlemlenmiş ayrıca otizmlı hastalarda idrarda yüksek laktik asidoz, Krebs devri metabolitleri, plazmada karnitin eksikliği ve beyinde glukoz kullanımı azlığı ile düşük adenosin trifosfat (ATP) düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. Son 30 yılda, beyindeki plazma, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar, fibroblastlar, iskelet kası ve bukkal (yanak içi) mukozada çeşitli anormal biyobelirteçler tespit edilerek otizmlı çocuklarda biyoenerjetik eksiklik kavramı doğrulanmıştır.²

Mitokondri ile Yapılan Çalışmalar

Oksidatif fosforilasyondaki eksiklikler nedeniyle laktik asidemi, anormal laktat: piruvat oranı, alanin birikimi ile plazma ve idrarda artmış açıl-karnitin seviyeleri bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, otizmlı çocukların çeşitli periferik dokularında mitokondriyal fonksiyon bozukluğu bu belirteçler ile tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 2 ila 40 yaşları arasındaki 60 otizmlı hastanın %8,3'ünde aerobik solunumda anormal biyokimyasal belirteçler bulunmuş, bunlar arasında plazmada yüksek laktat ve alanin seviyeleri ile idrarda 3-metil-glutakonik asit, sitrik asit döngüsü ara maddeleri ve dikarboksilik asit gibi organik asitler olduğu bildirilmiştir. Otizmlı 25 çocuğun tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak gözden geçirildiği çalışmada, %76'sında yüksek kan laktatı, %53'ünde piruvat düzeyi yüksekliği, %20'sinde fibroblastlarda laktat: piruvat oranı artışı ve %42'sinde idrarda anormal organik asit miktarı rapor edilmiştir. Periferik dokularda elektron taşıma sistemindeki (ETS) fonksiyon bozukluğunun belirteci olarak, otizmi olan bir hastanın iskelet kası biyopsisinden izole edilen mitokondride patolojik olarak artmış kompleks I aktivitesi olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan, kompleks I, III, IV ve V'deki kusurlar, hipotoni, epilepsi ve gelişimsel gecikme gösteren otizmlı bir çocuk kohortundan elde edilen iskelet kası mitokondrisinde de tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda ise otizm tanısı konmuş iki çocukta 15q11-q13 ters kromozom ve iskelet kası kompleks III aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Yine yapılan bir başka çalışmada, bozulmuş ETS aktivitesi, OSB'li hastala-

rın iskelet kasındaki kompleks I, II, II+III ve IV'de gösterilmiştir. 25 otizmlı çocuğun kuadriseps kası, cilt fibroblastları ve karaciğer biyopsi örneklerinin retrospektif grafik incelemesinde, hastaların %64'ünde kompleks I defekti, %8'inde kompleks II bozukluğu, %20'sinde kompleks III defekti rapor edilmiştir. Depresif kompleks IV ise çocukların %4'ünde fonksiyon göstermektedir. Diğer çalışmalarda ise, OSB ve mitokondri hastalığı tanısı konan 28 çocukta iskelet kası mitokondri kompleksleri I, I+III, I+III+IV ve V'de eksiklikler bulunmuştur. Bu çalışmalara bakıldığında, kompleks I'n en sık etkilendiği, ardından kompleks IV, kompleks III, kompleks V ve kompleks II gelmektedir.^{2,3}

Beyin Dokusu ile Yapılan Çalışmalar

Postmortem beyin örneklerini değerlendiren çalışmalarda, otizmlı bireylerin beyindeki serebellum bölgesinde kompleks III ve V, frontal korteks bölgesinde kompleks I ve temporal korteks bölgesinde kompleks II, III ve V düzeylerinde azalma olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak, OSB'li çocukların beyinciklerinde ve temporal kortekslerinde oksidatif stres belirteçlerin arttığı bildirilmiştir (Parietal ve oksipital korteks gruplarında gruplar arasında ETS kompleks protein ekspresyonu açısından bir fark bulunmadığı ve otizmi olan yetişkinlerde değişiklik olmadığı gözlenmiştir). Sonuçlar, 4-10 yaş arasındaki otizmlı çocukların beyinde mitokondriyal bozulma olduğunu göstermiştir. Takip çalışmasının yapıldığı çalışmada ise, kompleks I ve V aktivitelerinde %30'dan fazla azalma ve postmortem beyin frontal korteksinde piruvat dehidrojenaz olduğunu göstermişlerdir. Kompleks I veya V aktivitesindeki bu tür kusurlar hastaların %43'ünde tanımlanırken, %29'unda kompleks III'te bozulma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, beyin örneklerinin %29'unda, birden fazla kompleksi içeren anormal aktiviteler gözlenmiş, %14'ünde tüm ETS komplekslerinde eksiklikler olduğu rapor edilmiştir. Yine çalışmada mitokondriyal gen kopya sayısında artış olduğu bildirilmiştir. Bulgular, otizmlı bireylerin beyinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun geliştiğine doğrudan kanıt sağlamaktadır.^{2,4}

Doğrulamalı çalışmalarda otizmlı hastaların beyninin lateral temporal lobundaki Brodmann bölgesi 21(BA21) postmortem örneklerde değerlendirilmiştir. Beynin bu bölgesi işitsel işlemde, dilden ve sosyal algıdan sorumlu olup, otistik fenotipin açığa çıkması ile ilişkilendirilmiştir. Önceki çalışmalara benzer şekilde, otizmlı bireylerin beyninde, kompleks I, III, IV ve V’de protein seviyelerinde azalma ve kompleks I ve IV aktivitelerinde bozulma olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca düşük seviyelerde süperoksit dismutaz (SOD) ve artmış oksidatif DNA hasarı bulmuşlardır. Yine önceki çalışmalarla uyumlu olarak, küçük çocuklarda (10 yaşın altında) mitokondriyal anormalliklerin çoğunun, gelişmekte olan otizmlı bireylerin beynindeki kırılganlığa işaret ettiği belirlenmiştir. Bu bulgular bir başka postmortem analiz çalışmasında da doğrulanmıştır. Yapılan çalışmada, otizmlı bireylerin beynindeki motor korteks, talamus ve singulat girustaki kompleks I, III, IV ve V’in çeşitli alt birimlerinin protein ekspresyonunda kontrol grubuna kıyasla azalma olduğu rapor edilmiştir. Spesifik olarak incelenen tüm beyin bölgelerinde, ATP5A1 (kompleks V), ATP5G3 (kompleks V) ve NDUFA5 (kompleks I) azalma görüldüğü bildirilmiştir.^{5,6}

Bir başka çalışmada, mitokondriyal homeostaz için önemli olan 84 genin protein ekspresyonu için postmortem otizmlı bireylerin beyinleri incelenmiştir. Yapılan çalışmada, MTX2 (mitokondriyal ön proteinler için belirteç reseptörü), NEFL (mitokondriyal morfoloji, füzyon ve motiliteyi düzenleyen) ve SLC25A27 (mitokondriyal ayrışma proteini 4) gibi pek çok farklı genin ekspresyonunun azalmış olduğu rapor edilmiştir. Bu gen ürünleri çok çeşitli mitokondriyal fonksiyonlardan sorumludur ve bulgular, oksidatif fosforilasyonun ötesinde otizmde mitokondri fonksiyonlarının bozulmasında olası bir mekanik rol olduğunu göstermektedir. Otizmlı hastaların beynindeki metabolik anormallikleri belirlemede nöroradyolojik görüntüleme yönteminden faydalanılmıştır. İnvazif olmayan bir görüntüleme yöntemi olan proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS), kreatin, fosfokreatin, kolin, miyo-inositol, laktat ve N-asetil aspartat (NAA gibi) spesifik

beyin metabolizma markörlerinin in vivo olarak nicelenmesinde kullanılmıştır. Ek olarak, farklı ancak bu tekniklerle ilişkili bir teknik olan fosfor-31 manyetik rezonans spektroskopisi (31P-MRS), adenosin trifosfat (ATP), adenosin difosfat (ADP), fosfokreatin ve yüksek enerjili inorganik fosfatların invazif olmayan ölçümünü sağlamaktadır.⁷ Ayrıca yapılan bir başka çalışmada da kullanılan Fosfor-31 manyetik rezonans spektroskopisi (31P-MRS) ile mitokondriyal enerji metabolizmasında anormallikler bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmada otizmlı ergenlerin dorsal prefrontal korteksindeki beyin enerjisi ve fosfolipid metabolizması, sırasıyla fosfokreatin, ADP, ATP, inorganik fosfat ve fosfomonoesterlere, fosfodiesterlere bakılarak araştırılmıştır. Çalışmada, OSB’li grupta hem beyin enerjisi hem de fosfolipid metabolizması için anormal metabolit seviyeleri olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, bu metabolit seviyeleri aynı gruptaki dil ve zekâ testlerinden alınan puanlarla karşılaştırılmış, çalışmada otizmlı grupta düşük zekâ ve dil puanları ile anormal metabolit düzeyleri arasında kontrollere kıyasla pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir.¹

Yapılan bu tür nöroradyolojik değerlendirmeler, OSB’den etkilenen çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla beyindeki NAA, kreatin, fosfokreatin, kolin ve miyo-inositol seviyelerinde tutarlı düşüşler olduğunu göstermiştir. Bu metabolik markörlerin değişken seviyeleri OSB’li erişkinlerde farklı beyin bölgelerinde tanımlanmıştır. Ayrıca MRS verilerinin yorumlanmasının sınırlamaları olduğu ve incelenen deneklerin fenotiplerinde yöntem ve değişkenlik ile tutarsızlıklar nedeniyle karmaşık olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, bir bütün olarak, invazif olmayan görüntüleme elde edilen veriler otizmlı beyinde metabolik fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermektedir.^{2,7-9}

Beyin metabolik belirteci “N-asetil-aspartat” (NAA) için de kullanılan aynı teknikte benzer durumlar ortaya çıkmıştır. NAA önemli bir beyin metabolitidir ve mitokondriyal disfonksiyon için bir belirteçtir. Yalnızca nöronal mitokondri tarafından sentezlenir ve ana fonksiyonlarından biri enerji üretimine katkıda bulunmaktır. Yapılan bir

çalışmada, NAA konsantrasyonlarının davranışı etkilediği rapor edilmiştir. Otizmlı çocukları ve yetişkinleri içeren bir çalışmada, otizmlı çocukların beyinin beyaz ve gri maddelerinde önemli derecede düşük NAA seviyeleri bulunduğu rapor edilmiştir. Bu arada, çalışmada serebellumun gri maddesinde, anterior singulat korteks ve parietal korteks'te önemli ölçüde düşük NAA seviyeleri bildirilmiştir.^{1,10}

Otizmlı çocukların sol talamusunda azalmış NAA, fosfokreatin ve kreatin seviyeleri bildirilmiştir. Fosfor kreatin ve kreatin, yüksek dalgalı enerji ihtiyaççı olan dokularda özellikle önemli bir role sahip olan hücresel enerji metabolizması hakkında bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, proton spektroskopisini kullanılan bir çalışmada, otizmlı çocukların ön beyaz maddede NAA'nın fosfokreatin (PCr) ve kreatin (Cr) oranının azaldığı rapor edilmiştir.¹

Genetik Bağlantı ve Mitokondriyal DNA Anomalileri

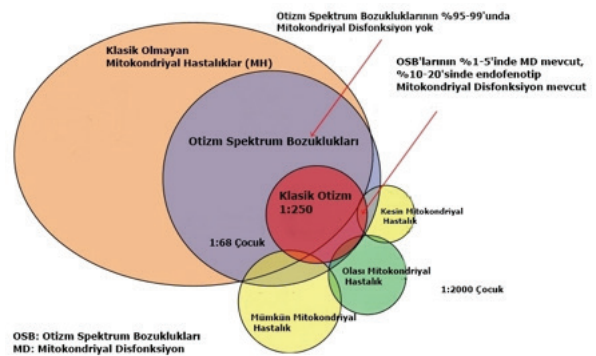
Her bir mitokondri, matriksindeki mitokondriyal genomun (mtDNA) çoklu kopyalarına sahiptir. mtDNA, ETS enzimlerinin 13 temel alt birimini (kompleksler I, III, IV ve V), 22 transfer RNA'larını (tRNA'lar) ve 2 tip ribozomal RNA'yı (rRNA) kodlamaktadır. Kalan ETS kompleks alt birimleri nükleer deoksiribonükleik asit (nDNA) tarafından kodlanır. Ayrıca mitokondri, çeşitli ETS'nde olmayan enzimleri, membran proteinleri ve homeostaz ile mitokondriyal fonksiyonun korunması için gerekli olan diğer moleküler bileşenleri içermektedir. Bu proteinler ve enzimler, nDNA tarafından da kodlanmaktadır. Bu nedenle, mtDNA veya nDNA'daki genetik mutasyonlar, mitokondriyal disfonksiyona neden olma potansiyeline sahiptirler. Amerika Birleşik Devletleri'nde doğan 2000 çocuktan 1'inin genetik tabanlı mitokondriyal bir hastalık geliştireceği tahmin edilmektedir. Bunların %15'i mtDNA'daki bir mutasyondan kaynaklanırken, %85'i DNA'daki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.^{2, 11}

Mitokondriyal disfonksiyonun alzheimer ve kanser gibi birçok hastalıkta ortaya çıkmasından dolayı, mitokondri-

yal genetik ve epigenetik alanlarında da çalışmalar yapılmaktadır. Otizmlı bireylerde, solunum zinciri enzimlerinde mitokondriyal gen ekspresyonunun varyasyonunu araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan, 9 otizmlı birey ve 9 kontrol grubu birey ile yapılan çalışmada, mortem sonrası beyin dokusunda, serebellar ve oksipitalde genom çapında genotipleme ve DNA metilasyon dizilimi kullanılmıştır. Çalışma sonucunda, ETS kompleks I ve III'ü, ATP sentazı kodlayan genlerin regülasyonunda düşüş olduğu bildirilmiştir.^{1,12}

Bir başka çalışmada ise mitokondriyal solunum zinciri komplekslerini kodlayan 84 gen üzerinde gen ekspresyon analizi çalı

unda solunum zincir enzimlerini kodlayan birkaç gende, spesifik olarak kompleks I'i kodlayan 11 gende, kompleks III ve IV'ü kodlayan 5 gende ve kompleks V'i kodlayan 7 gende gen ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar, otizmde mitokondriyal disfonksiyonun rolü olduğunu göstermektedir (Şekil 2).^{2,5}



Şekil 2. Mitokondriyal disfonksiyon ve otizm ilişkisi²

mtDNA'daki bozukluklar, otizm ve mitokondriyal hastalığın bir arada olduğu çocuk bireylerde gösterilmiştir. mtDNA mutasyonlarının ve mitokondriyal hastalıkların birçoğu iyi bi-

linmekte ve ayrıntılı bir şekilde sınıflandırılmış olsa da, bazıları iyi anlaşılmamıştır ve henüz tanımlanmamıştır. Örneğin, mtDNA mutasyonları, hipotoni, epilepsi, otizm ve gelişimsel gecikmeden muzdarip çocuk kohortunda tanımlanmıştır. Bu hasta grubu önceden tanımlanmış bir mitokondriyal hastalık kategorisine alınamamasına rağmen, otistik özellikler göstermiş ve ~ %50 büyük ölçekli mtDNA delesyonları barındırmaktadır. Genel olarak, bu tür çalışmalarda sınırlandırılma olmaktadır. Bu nedenle, bu raporların birçoğu ile sadece mtDNA mutasyonu ve otizm arasındaki bir ilişki çıkarılabilmekle beraber, bazı çalışmalar mitokondriyal hastalığın otistik fenotipe fonksiyonel olarak katkıda bulunduğunu göstermektedir.^{2,3}

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda otizmlili bireylerde mitokondriyal DNA kopya sayısına bakmak için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (q-PCR) tekniği kullanılmıştır. DNA kopya sayısı varyasyonu, DNA'nın yapısal çeşitlerinin bir şeklidir (ab) DNA'nın bir veya daha fazla bölümünün kopya sayısında normal varyasyonla sonuçlanmaktadır. Yapılan bir başka çalışmada ise, eksik ETS kompleksleri ve azalmış piruvat dehidrojenaz aktivitesi bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, mitokondriyal solunum zinciri genlerinin kopya sayı (GKS) varyasyonları araştırılmış ve "GKS'lerin, insan genomundaki en yaygın yapısal varyasyon tipleri olduğu bildirilmiştir". Buna göre yapılan çalışma sonucunda, kompleks I ve III alt birimlerini kodlayan 3 solunum zinciri geninde artan gen kopya sayısının, OSB'li bireylerin lenfositlerinde ve periferik kan hücrelerinde mtDNA kopya sayısının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir.²

ETS'nin ATP üretiminde hayati bir rolü olduğu için, birçok çalışma fonksiyon, gen ekspresyon düzeyleri ve aktivite seviyeleri için solunum zincir komplekslerini araştırmıştır. Ölüm sonrası beyin dokularındaki farklı alanlardaki (frontal, temporal, pariyetal ve oksipital korteks) ETS komplekslerinin seviyeleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda, 4-10 yaş arası OSB grubundaki bireylerin frontal, temporal korteks ve beyincikteki solunum zincir

komplekslerinin seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir. Yapılan daha ileri araştırmalarda, beyincikte ETS kompleks III ve V seviyelerinin azalmış olduğu, frontal kortekste tüm solunum zincir kompleksleri seviyelerinde düşüş olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçlar 14-39 yaşları arasındaki OSB grubunda bulunmadığından, otizmlili çocuklarda solunum zinciri komplekslerinde beyin bölgesine özgü gelişimsel değişiklikler olduğunu düşündürmektedir.¹

Ölüm sonrası temporal lob beyin dokusunda, otizmlili 10 yaşın altındaki çocuklarda tüm ETS komplekslerinin (kompleks II hariç) azalmış seviyeleri ile yüksek oranda ETS bozukluğu gözlemlenmiştir. Çalışmada ayrıca kompleks I ve IV'de düşük enzim aktivitesi bulunmuştur.⁵ 14 otizmlili bireyde ölüm sonrası ön korteks dokusunda solunum zinciri kompleksleri ve piruvat dehidrojenaz aktivitesinin araştırıldığı çalışmada, OSB grubunda kompleks I ve V aktivitesinde azalma ile birlikte, piruvat dehidrojenaz aktivitesinde önemli ölçüde (%35 azalma) azalma olduğu bildirilmiştir.⁴ Piruvat dehidrojenaz, piruvatın asetil-CoA'ya dönüşümünde rol oynayan kilit bir enzim olup, aktivitesinin azalması durumunda, TCA döngüsü için gerekli piruvat ve laktat miktarında azalma olacağından, oluşan ATP miktarı yetersiz olacaktır. Bu çalışmanın sonuçları, mitokondriyal disfonksiyonda, anormal piruvat ve laktat seviyelerinin, otizmle ilişkisini bildirmiş olan diğer çalışmaları da desteklemektedir. Mitokondriyal ETS komplekslerinin beyin dışındaki dokulardaki aktivitesini araştırmak için yapılan başka çalışmada ise otizmlili 10 çocukta ve 10 kontrol grubunda lenfositlerdeki mitokondriyal disfonksiyon araştırılmış, sonuçta, OSB grubunda bozulmuş ETZ kompleks I gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise OSB grubundaki bireylerde, piruvat dehidrojenaz aktivitesinin önemli ölçüde (%50) azaldığı rapor edilmiştir. Ayrıca otizmlili çocukların bukal bezlerinde mitokondriyal enzim eksikliğinin araştırıldığı bir çalışmada, OSB grubundaki bireylerin %42'sinde yaygın ETS anormallikleri bildirilmiştir.^{1,10}

Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres

Mitokondri, hücre içerisinde üretilen başlıca reaktif oksijen tür kaynağıdır. Mitokondri içinde oluşan başlıca serbest radikal olan süperoksit, kompleks I ve III tarafından oksidatif fosforilasyonun bir yan ürünü olarak üretilmektedir. Düşük reaktif oksijen tür seviyelerinin fizyolojik sinyalizasyon ve homeostaz için gerekli olduğu ve vasküler tonun düzenlenmesi, eritropoietin üretimi ve programlanmış hücre ölümü gibi süreçlerde kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte, patolojik olarak üretildiğinde, reaktif oksijen türlerinin, DNA'ya, hücrel proteinlere ve membran lipidlerine geri dönüşümsüz zarar verebilmektedir. Bu oksidatif stresin çeşitli nörodejeneratif hastalık durumlarında da ortaya çıktığı rapor edilmiştir.² Bir başka ifade ile reaktif oksijen türleri veya serbest radikaller, elektron taşıma zinciri olan oksidatif fosforilasyon bölgesinde oksijenin metabolizması sırasında üretilmektedir. Eşleşmemiş bir elektron içeren ve bu nedenle oldukça reaktif ve kararsız olan moleküllerdir. Kalsiyum homeostasisi için belirli serbest radikal seviyesi gerekli olsa da, serbest radikaller protein ve lipid gibi önemli makro moleküllere saldırarak, hücreye vermiş olduğu hasarlar sonunda, kanser ve alzheimer gibi çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. Reaktif oksijen tür toksisitesini dengelemek ve sitoproteksiyon sağlamak için hücreler, glutatyon (GSH), SOD (Süperoksit Dismutaz), glutatyon peroksidaz, katalaz, askorbik asit, a-tokoferol ve β -karoten gibi çeşitli antioksidanlar içermektedir. Bunlara ek olarak, mitokondriyal matristeki manganez bağımlı süperoksit dismutaz (MnSOD) ve intermembran alanda bakır-çinko süperoksit dismutaz (CuZnSOD) gibi kendi antioksidan enzimlerini içermektedir. Mitokondriyal disfonksiyon, özellikle solunum zinciri komplekslerindeki eksiklikler, reaktif oksijen türü seviyesinin yükselmesine neden olmakta ve böylece reaktif oksijen türü üretim/antioksidan savunma dengesizliğine yol açarak oksidatif strese neden olabilmektedir. Bu nedenle, endojen antioksidanlar, oksidatif stres ve hücrel hasarı önlemek için hücrenin süperoksit oluşumu ve aerobik enerji üretimi arasında bir denge kurmasını sağlamak için önemlidir. Aşırı reaktif oksijen türlerinin olu-

şumu ve oksidan hasar, ETS aktivitesinin bozulmasından, antioksidan içerik ve fonksiyonundaki bozukluklardan veya bunların kombinasyonundan kaynaklanabilmektedir. Ayrıca serbest radikaller, solunum zincir bütünlüğünü değiştirebileceklerinden, bu durum daha fazla süperoksit üretimine yol açabilmektedir. Bu nedenle mitokondriyal disfonksiyonun oksidatif strese neden olabileceği rapor edilmiştir.¹¹⁻¹⁴

Yapılan çalışmalarda, otizmlili bireylerde, redoks regülasyonunda oksidatif stres veya anormalliklerin göstergelerinde artış gözlemlendiği, otistik fenotipin ortaya çıkmasında reaktif oksijen türlerinin mekanik bir rolü olduğu fikrini desteklediğini göstermektedir. DNA, protein ve lipidlerde oksidatif hasarın arttığına dair bu kanıt, otistik bireylerden kan, idrar ve ölüm sonrası beyin örneklerinde tanımlanmıştır. Çalışmada, metilasyon kapasitesindeki azalma ve oksidatif stresin artmasının belirtileri olarak, otizmlili çocukların plazmasında, düşük S-adenosilmometiyonin-S-adenosilhomosistein oranları ve düşük glutatyon-oksidize edilmiş glutatyonun (GSH/GSSG) düşük redoks oranları gibi belirteçlerin bulunduğu rapor edilmiştir. İdrardaki biyobelirteçler ile ilgili olarak, otizmlili çocuklarda lipid peroksidasyon biyobelirteci olan 8-izoprostan-F2 α seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir. Bu sonuçları destekleyici çalışmalarda, otizmlili 26 çocukta idrarda izoprostan F2 α -VI, 2,3-dinor-tromboksan B2 (trombosit aktivasyonunun bir belirteci) ve 6-keto-prostaglandin F1 α (endotel aktivasyonunun bir belirteci) düzeylerinde artış olduğu rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada, otizmlili çocuklarda plazma malondialdehit (bir yağ asidi peroksidasyon belirteci) seviyesinde belirli bir artış olduğu ayrıca a-tokoferol ile GSH seviyelerindeki düşüşle ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Eritrosit SOD, eritrosit ve plazma glutatyon peroksidaz, serum transferrin ve serum seruloplazmin gibi diğer antioksidan enzimlerin seviyeleri de otizmde tanımlanmıştır. Çalışmalarda otizmlili çocuklarda antioksidanların düşük seviyelerinin dil becerisi kaybı ile aralarında bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir.^{2,3-11}

Ölüm sonrası yapılan analizlerde, redoks homeostasisinden sorumlu enzimlerdeki anormalliklerin otistik beyin içindeki proteinlere, lipidlere ve DNA'da oksidatif hasar oluşturduğu tespit edilmiştir.^{2,4-11} Bir çalışmada, azalmış MnSOD aktivitesi ve oksidatif olarak hasar almış DNA'nın bir belirteci olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin artışı otistik deneklerin temporal lobun Brodmann bölgesinde tanımlanmıştır.⁵ Otizmlili bireylerin beyin serebellumunda glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz ve glutamat sistein ligaz aktivitesinde azalma olduğu rapor edilmiştir.⁴ Yapılan son çalışmalarda, otizmlili çocukların ölüm sonrası beyin dokularında mitokondriyal anormalliklerin ve oksidatif stresin birlikte ortaya çıktığı bildirilmiştir. ETS komplekslerinde beyin bölgesine özgü eksiklikler olduğu ayrıca, solunum zinciri kompleksi eksikliklerinin bulunduğu aynı beyin bölgelerinde reaktif oksijen türü seviyelerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde, bir başka çalışmada ise, daha önce ETS kompleks eksikliklerinin gözlemlendiği aynı beyin bölgesi olan otizmlili grubun temporal korteksinde yüksek seviyelerde oksidatif stres biyobelirteçleri bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada, otizmlili çocuk grubunda reaktif oksijen türüne karşı savunma mekanizmalarında önemli rol oynayan antioksidan enzim süperoksit dismutaz 2'nin aktivitesinde önemli ölçüde bir azalma olduğu bildirilmiştir. Otizmlili çocuklarda kontrol grubuna kıyasla antioksidan hidrojen peroksit oranlarının arttığını bildirmişlerdir.^{1,5}

Bir başka çalışmada ise otizmlili bireylerin serebellum, temporal lob ve Brodmann bölgesinde düşük GSH, GSSG ile GSH/GSSG oranlarında azalma olduğu rapor edilmiştir. Otizmlili hastaların beyninin farklı bölgelerinde, dil alanlarında, serebellumda, orbitofrontal korteks Wernicke bölgesinde, serebellar vermis, pons, Brodmann bölgesi ile beyincik serebellumunda, hipokampusunda ve geçici kortekte lipid peroksidasyonun ile protein oksidasyonun bir belirteci olan 3-nitrotirosin seviyelerinin artmış olduğu bildirilmiştir. Bu durum, otizmin proksidan bir durum ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Mitokondriyal disfonksiyon oksidatif strese neden olsa da, OSB'ye bağlı oksidan

hasarının etiyolojisi ve azalmış anti-oksidan savunma sistemlerinin mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca, beyinde spesifik oksidatif stresin, otizmdeki semptomların ortaya çıkmasında önemli olup olmadığı ya da hastalık fenotipine katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.^{1,2}

İmmün Disfonksiyon, İnflamasyon ve Kalsiyum Homeostasi

Beyindeki nöroinflamasyon, nöropatoloji ve nörodejenereasyona neden olabilmektedir.¹⁴ Otizm teşhisi konmuş 12 çocukta, konakçı hücresel bağışıklık sistemi ile yapılan çalışmada, etkilenen çocuklardan elde edilen lenfositlerde fitohemaglutinin'e yanıtın azaldığı ve otizmde olumsuz savunma mekanizmalarının olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise, otizmlili hastalarda dolaşımdaki CD4+T hücrelerinde, doğal öldürücü hücre aktivitesinde ve Th1/Th2 yardımcı hücre oranlarında azalma ve ayrıca gastrointestinal sistem gibi dokularda T lenfositlerin anormal birikimi olduğu rapor edilmiştir.^{2,15} Postmortem beyin dokusunda, plazmada ve hatta otizmlili hastalarının amniyotik sıvısında proinflamatuvar proton düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.^{16,17} Çoklu postmortem çalışmalar ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak yapılan bir in vivo çalışmada, mikrogliya ve astroglia aktivite-lerinde artış olduğu, otizmlili bireylerde beyin bölgelerinin çoğunda belirgin nöroinflamasyon olduğu bildirilmiştir.^{2,18}

Hücre sinyalizasyonunda rol oynayan ikincil bir haberci olan kalsiyum, hücre metabolizma açısından önemli olup, homeostasi bozulduğunda çok çeşitli hücresel süreçleri olumsuz yönde etkilemektedir. Mitokondrinin hücre içerisinde kalsiyum tutulumunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Mitokondride aşırı kalsiyum yüklenmesi, elektrokimyasal proton gradyanını etkileyerek, biyoenerjetik yetersizliğe ve nekrotik hücre ölümüne yol açabilmektedir. Bu nedenle, kalsiyum homeostasindeki bozukluklar; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres ve sitotoksikite ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca kalsiyum, nöronlarda sinyal gönderimi için önemli olup, kalsiyum

homeostasisindeki anormallikler, otizmde gözlenen oksidatif stres ve nöroinflamasyona neden olabilmektedir.¹⁹⁻²¹

Otizm Tedavisinde Yapılan Mitokondriyal Çalışmalar

Genellikle mitokondriyal hastalıkların tedavisi için kullanılan diyet takviyeleri, otizmlı çocukları tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu takviyeler arasında L-karnitin, koenzim Q10, ubiquinol, B vitamini içeren multivitaminler, askorbik asit, a-tokoferol ve N-asetil-L-sistein bulunmaktadır. Mitokondriyal zar boyunca yağ asidi taşınması için önemli olan temel bir besin maddesi olan L-karnitin tedavisinin, birkaç kontrollü çalışmada deneysel olarak otizm semptomlarını iyileştirdiği bildirilmiştir.^{22,23}

Diğer yapılan çalışmalarda, N-asetil-L-sistein (glutatyonun öncüsü), koenzim Q10, ubiquinol, askorbik asit, a-tokoferol, metilkobalamin ve karnosin gibi antioksidanlarla yapılan takviyeler ile otizmle ilişkili davranışsal semptomlarda iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Randomize olarak yapılan çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada, mineral takviyeleri ile birleştirilmiş çok vitaminli bir formülasyonun (çoklu mitokondriyal kofaktörler, vitaminler ve antioksidanlar içeren) otizmlı çocuklarda ve erişkinlerde genel davranış, hiperaktivite, öfke nöbetleri ve alıcı dili geliştirdiği rapor edilmiştir.^{2,23} Folik asit, redoks metabolizması, metilasyon ve mitokondriyal homeostasi için önemli bir B grubu vitamindir.^{2,24} Folat eksikliğinde folat reseptörü α aktivitesi bozulduğundan, MSS (Merkezi Sinir Sistemi)'nde otoantikörler ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu meydana gelmekte ve otizm ile sonuçlanmaktadır.²²

Sonuç ve Tartışma

Otizm, davranışlarla karakterize edilen bir psikiyatrik hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak yapılan son çalışmalarda, otizmde sistemik fizyolojik anormalliklerin olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Yapılan çalışmalara bakıldığında, mitokondriyal disfonksiyon ile otizmin davranışsal fenotipi arasındaki bağlantı fikrini desteklemektedir. Bu bağlantının çeşitli potansiyel yönlerini araştır-

mak için yapılan çalışmalarda farklı teknikler kullanılmış ve mitokondriyal gen ekspresyonunun azalma, elektron taşıma zinciri komplekslerinin aktivitesinde düşme ve mitokondriyal fonksiyonun periferik belirteçlerinin seviyelerinde belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, kullanılan tekniklerin çeşitliliği ve tutarsızlığı, incelenen çalışmaları sınırlandırmış olup, bu sınırlamalar, mitokondriyal disfonksiyonun, otizmlı tüm bireylerin bir özelliği olup olmadığını, bunun otizmin bir nedeni mi yoksa bir etkisi mi olduğunu ve bu işlev bozukluklarının beynin belirli bölgeleri ile sınırlandırılmış olup olmadığını belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca bu bilgiler ışığında bile, mitokondriyal hastalığın otizmle genel olarak bağlantılı olabileceği ve beyin fonksiyonundaki anormalliklerin otizme neden olan yolda kritik olabileceğini gösteren farklı çalışma ve yöntemlerde tutarlı verilerde bulunmaktadır. Bu verilerin kontrolü için daha fazla çalışma yapılması gerekmekte, ancak yapılan birçok çalışmada çocuklardaki mitokondriyal anormallikler ile otizm arasında bir ilişki olduğu bildirilmiş, böylece nedensel bir rol için dolaylı destek sağlanmıştır.

Yapılan çalışmaların çoğunda otizmlı bireylerin ölüm sonrası beyin dokusu incelenmiş, ancak bu çalışmalarda ki sonuçlar, in vivo şartlarda yapılacak olan çalışmaların sunacağı verilerin yerine mitokondriyal disfonksiyon ve otizm arasındaki potansiyel bir bağlantı olabileceği görüşünü yansıtmamaktadır. Ancak yakın kızılötesi spektroskopisi (NIRS) serebral oksijenasyon değişikliklerinin ölçümünü sağlamak için kullanılan kromofor konsantrasyon değişikliklerinin in vivo ölçümüne izin veren optik bir görüntüleme tekniğidir. NIRS görüntüleme tekniğindeki son gelişmeler, oksidatif fosforilasyonda rol oynayan mitokondriyal elektron taşıma zinciri enzimi sitokrom-c-oksidaz kaynaklanan beyindeki değişikliklerin ölçülerek mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının in vivo araştırılmasına izin vermektedir. Bu yeni NIRS sistemlerini otizmlı çocuklarda kullanılmak üzere uyarlamak, otizmde mitokondriyal fonksiyonun rolüne ilişkin faydalı bilgiler sağlayarak, mitokondriyal disfonksiyonun otizmin neden-

sel bir etkisi olup olmadığını ve otizmlı beyinde gelişimi-
nin nasıl ortaya çıktığını keşfetme fırsatı sağlayabilecektir.

Kaynaklar

1. Siddiqui MF, Elwell C, and Johnson MH. Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Europe PMC* 2016; 6(5): 1000190.
2. Griffiths KK and Levy RJ. Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Autism: Biochemical Links, Genetic-Based Associations, and Non-Energy-Related Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017; 2017:1-12.
3. Legido A, Jethva R and Goldenthal MJ. Mitochondrial dysfunction in autism, *Seminars in Pediatric Neurology* 2013; 20(3): 163–175.
4. Gu F, Chauhan V and Chauhan A. Impaired synthesis and antioxidant defense of glutathione in the cerebellum of autistic subjects: alterations in the activities and protein expression of glutathione-related enzymes. *Free Radical Biology & Medicine* 2013; 65: 488–496.
5. Tang G, Gutierrez PR, Kuo SH, Akman HO, Rosoklija G, Tanji K, Dwork A, Schon EA, Dimauro S, Goldman J, Sulzer D. Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain. *Neurobiology of Disease* 2013; 54: 349–361.
6. Anitha A, Nakamura K, Thanseem I, Matsuzaki H, Miyachi T, Tsujii M, Iwata Y, Suzuki K, Sugiyama T, Mori N. Downregulation of the expression of mitochondrial electron transport complex genes in autism brains. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 2013; 23(3): 294–302.
7. Ford TC and Crewther DP. A comprehensive review of the (1)H-MRS metabolite Spectrum in autism Spectrum disorder. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2016; 9:14.
8. Corrigan NM, Shaw DW, Estes AM, Richards TL, Munson J, Friedman SD, Dawson G, Artru AA, Dager SR. Atypical developmental patterns of brain chemistry in children with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(9): 964–974.
9. Goji A, Ito H, Mori K, Harada M, Hisaoka S, Toda Y, Mori T, Abe Y, Miyazaki M, Kagami S. Assessment of anterior cingulate cortex (ACC) and left cerebellar metabolism in Asperger's syndrome with proton magnetic resonance spectroscopy (MRS). *PloS One* 2017; 12(1): e0169288, 2017.
10. Goldenthal MJ, Damle S, Sheth S, Shah N, Melvin J, Jethva R, Hardison H, Marks H, Legido A. Mitochondrial enzyme dysfunction in autism spectrum disorders; a novel biomarker revealed from buccal swab analysis. *Biomarkers in Medicine* 2015; 9(10): 957–965.
11. Wallace DC and Chalkia D. Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2013; 5(11): a021220.
12. Devall M, Roubroeks J, Mill J, Weedon M, Lunnon K. Epigenetic regulation of mitochondrial function in neurodegenerative disease: New insights from advances in genomic technologies. *Neurosci Lett.* 2016; 625:47–55.
13. Rossignol DA and Frye RE. Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Frontiers in Physiology* 2014; 5: 150.
14. Wen SL, Zhang F, Fenn S. Decreased copy number of mitochondrial DNA: A potential diagnostic criterion for gastric cancer. *Oncol Lett.* 2013; 6:1098–1102.
15. Guo C, Sun L, Chen X and Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research* 2013; 8(21): 2003–2014.
16. Zorov DB, Juhaszova M and Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiological Reviews* 2014; 94(3): 909–950.
17. Chen WW, Zhang X and Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (review). *Molecular Medicine Reports* 2016; 13(4): 3391–3396.
18. Bjorklund G, Saad K, Chirumbolo S, Kern JK, Geier DA, Geier MR, Urbina MA. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2016; 76(4): 257–268.
19. Abdallah MW, Larsen N, Grove J, Nørgaard-Pedersen B, Thorsen P, Mortensen EL, Hougaard DM. Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2013; 14(7): 528–538.
20. Al-Ayadhi LY and Mostafa GA. Elevated serum levels of macrophage-derived chemokine and thymus and activation-regulated chemokine in autistic children. *Journal of Neuroinflammation* 2013; 10(1): 72.
21. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(1): 49–58.
22. Brini M, Cali T, Ottolini D and Carafoli E. Intracellular calcium homeostasis and signaling. *Metal Ions in Life Sciences* 2013; 12: 119–168.
23. Ivannikov MV and Macleod GT. Mitochondrial free Ca^{2+} levels and their effects on energy metabolism in *drosophila* motor nerve terminals. *Biophysical Journal* 2013; 104(11): 2353–2361.
24. Lindberg D, Shan D, Ayers-Ringler J, Oliveros A, Benitez J, Prieto M, McCullumsmith R, Choi DS. Purinergic signaling and energy homeostasis in psychiatric disorders. *Current Molecular Medicine* 2015; 15(3): 275–295.