



Journal of

e-ISSN: 2636-8579

HEALTH SCIENCES & MEDICINE

VOLUME: 3 ISSUE: 1 YEAR: 2020

SAĞLIK BİLİMLERİ ve TIP DERGİSİ



JHSM



Journal of Health Sciences and Medicine

Sağlık Bilimleri ve Tıp Dergisi

January/Ocak 2020, Volume/Cilt: 3, Issue/Sayı: 1

Published Quarterly/Üç ayda bir yayımlanır

HONORARY EDITOR/ONURSAL EDİTÖR

Osman GÜLER

Department of General Surgery, School of Medicine, Kastamonu University, Kastamonu

EDITORS/EDİTÖRLER

Murat KEKİLLİ

Department of Gastroenterology, Ankara Training and Resesarch Hospital, Ankara

Ercan YUVANÇ

Department of Urology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

ENGLISH LANGUAGE CONSULTANT İNGİLİZCE DİL DANIŞMANI

Mustafa ŞAHİN

Department of Clinical Biochemistry, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Çorum

EDITOR-IN-CHIEF/BAŞ EDİTÖR

Aydın ÇİFCİ

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

ASSOCIATE EDITOR/YARDIMCI EDİTÖR

Oğuz EROĞLU

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

STATISTICS EDITOR / İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Şenay DURMAZ CEYLAN

Department of Endocrinology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

EDITORIAL BOARD/EDİTÖR KURULU

Harun AKAR

Department of Internal Medicine, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir

Ayşegül ALTUNKESER

Department of Radiodiagnostic, Konya Training and Research Hospital, Konya

Nilgün ALTUNTAŞ

Department of Neonatology, Yenimahalle Training and Research Hospital, Yıldırım Beyazıt University, Ankara

Mehmet BAŞTEMİR

Department of Endocrinology, School of Medicine, Sanko University, Gaziantep

Nuray BAYAR MULUK

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Ela CÖMERT

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Kenan ÇADIRCI

Department of Internal Medicine, Erzurum Region Training and Research Hospital, Erzurum

Abdullah ÇAĞLAR

Department of Food Engineering, School of Engineering, Afyon Kocatepe University, Afyon

Mustafa ÇAPRAZ

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Amasya University, Amasya

Mehmet Emin DEMİR

Department of Nephrology, Gaziosmanpaşa Hospital, Yeni Yüzyıl University, İstanbul

Özlem ER

Department of Medical Oncology, School of Medicine, Acıbadem University, İstanbul

Süleyman GÖKMEN

Department of Food Engineering, School of Engineering, Karamanoğlu Mehmetbey University, Karaman

Nihal HATİPOĞLU

Department of Pediatric Endocrinology, School of Medicine, Erciyes University, Kayseri

Mahmut KALEM

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Ankara University, Ankar

Muhammed KARADENİZ

Department of Cardiology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Ebru OLGUN

Department of Periodontology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Faruk PEHLİVANLI

Department of General Surgery, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

İbrahim Ethem PİŞKİN

Department of Pediatrics, School of Medicine, Bülent Ecevit University, Zonguldak

Ünsal SAVCI

Department of Clinical Microbiology, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Çorum

Murat SONGÜR

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Bülent Ecevit University, Zonguldak

Mehmet ŞAHİN

Department of Romatology, School of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta

Ziya ŞENCAN

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Gökçe ŞİMŞEK

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Fatih TEKİN

Department of Plastic, Reconstructif and Aesthetic Surgery, Keçiören Training and Research Hospital, Ankara

Yaşar TOPAL

Department of Pediatrics, School of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla

Ayça TÖREL ERGÜR

Department of Pediatric Endocrinology, School of Medicine, Ufuk University, Ankara

Alpaslan TUZCU

Department of Endocrinology, School of Medicine, Dicle University, Diyarbakır

M İlkin YERAL

Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Akdeniz University, Antalya

Kadri YILDIZ

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Kafkas University, Kars

PUBLICATION BOARD/YAYIN KURULU

Behlül Bülent ALTUNKESER

Department of Cardiology, School of Medicine, Selçuk University, Konya

Fevzi ALTUNTAŞ

Department of Hematology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Training and Research Hospital, Yıldırım Beyazıt University, Ankara

Fatih BATTAL

Department of Pediatrics, School of Medicine, Çanakkale 18 Mart University, Çanakkale

Mustafa CESUR

Department of Endocrinology, Ankara Güven Hospital, Ankara

Salih CESUR

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara

Aylin ÇAPRAZ

Department of Chest Diseases, School of Medicine, Amasya University, Amasya

Ayşe ÇARLIOĞLU

Department of Endocrinology, School of Medicine, Lokman Hekim University, Ankara

Murat DOĞAN

Department of Internal Medicine, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital Çorum

Yeşim GÜZEYARAS

Department of Neurology, School of Medicine, Sakarya University, Sakarya

Meltem HENDEK

Department of Periodontology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

Mustafa KAPLAN

Department of Gastroenterology, Kırşehir Ahi Evran University Training and Research Hospital, Kırşehir

Ömer KURTİPEK

Department of Anesthesiology and Reanimation, School of Medicine, Gazi University, Ankara

Fatma NİŞANCI KILIÇ

Department of Nutrition and Dietetic, School of Health Sciences, Kırıkkale University, Kırıkkale

Keşer TÖRE ONBAŞI

Department of Endocrinology, School of Medicine, Kütahya Dumlupınar University, Kütahya

Gülner TARHAN

Department of Microbiology, School of Medicine, Adıyaman University, Adıyaman

Engin TUTKUN

Department of Public Health, School of Medicine, Bozok University, Yozgat

Özge VERGİLİ

Department of Physiotherapy, School of Health Sciences, Kırıkkale University, Kırıkkale

Yücel YILMAZ

Department of Cardiology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri

Mehmet ZENGİN

Department of Pathology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD/ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Michele CASSANO

Department of Ear Nose Throat, Foggia, ITALY

Can CEDİDİ

Department of Plastic, Reconstructif and Aesthetic Surgery Bremen, GERMANY

Bahadır CELEP

Department of General Surgery and Gastroenterologic Surgery, Viyana, AUSTRIA

Demetrios DEMETRIADES

Department of General and Trauma and Critical Care Surgery, Los Angeles, USA

Zaim JATIC

Department of Family Medicine, Sarajevo, BOSNIA-HERZEGOVINA

Hakan KAYA

Department of Medical Oncology Hematology, Spokane, USA

Ranko MLADINA

Department of Ear Nose Throat, Zagreb, CROATIA

Neven SKITARELIC

Department of Ear Nose Throat, Zadar, CROATIA

Vedat TOPSAKAL

Department of Ear Nose Throat, Antwerp, BELGIUM

Emre VURAL

Department of Ear Nose Throat, Arkansas, USA

FRANCHISE OWNER/İMTİYAZ SAHİBİ

Aydın ÇİFCİ

DESIGN/TASARIM

İbrahim YIKILMAZ

E-mail/E-posta: iyikilmaz@gmail.com

CORRESPONDENCE ADDRESS/YAZIŞMA ADRESİ

Aydın ÇİFCİ

Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, 71450, Yahşihan, Kırıkkale

E-mail/E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com

Phone/Tel: +90 318 333 50 00

ARTICLE SUBMISSION ADDRESS/MAKALE GÖNDERME ADRESİ

<https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/submission/step/manuscript/new>

EDITORIAL

We share the happiness of having reached the 3rd year of publication with the 3rd volume, 1st issue of the **Journal of Health Sciences and Medicine**. In this issue, we present 13 research articles, 2 review and 5 case reports that will contribute to the current medical literature. Published articles address a wide range of readers including cardiology, nephrology, infectious diseases, obstetrics and gynecology, allergic and immunological diseases, endocrinology, neurology, radiation oncology, urology, radiology, and pediatric diseases. The aim of the editor and editorial board is to raise the scientific quality of our journal to a higher number in Turkey and abroad. We would like to express our gratitude to all those who contributed to the publication of the journal together with the valuable researchers involved in this issue of our journal, which was scanned in various international indexes.

Yours truly

Assoc. Prof. Dr. Ercan YUVANÇ

Editor

EDİTÖRDEN

Journal of Health Sciences and Medicine'ın 3. cilt, 1. sayısı ile birlikte yayın hayatının 3. yılına ulaşmış olmanın mutluluğunu tüm okurlarımızla paylaşıyoruz. Bu sayımızda, güncel tıp literatürüne katkı sağlayacak 13 adet araştırma makalesi, 2 adet derleme ve 5 adet olgu sunumu ile karşınıza çıkıyoruz. Yayımlanan yazılar kardiyoloji, nefroloji, enfeksiyon hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum, alerjik ve immünolojik hastalıklar, endokrinoloji, nöroloji, radyasyon onkolojisi, üroloji, radyoloji ve çocuk hastalıkları gibi bir yelpazeyi içine alarak geniş bir okuyucu kitlesine hitap etmektedir. Dergimizin bilimsel kalitesini yurt içinde ve yurt dışında her sayıda daha da yukarıya taşımak, editör ve yayın kurulunun hedefini oluşturmaktadır. Uluslararası çeşitli indekslerde taranan dergimizin bu sayısında yer alan değerli araştırmacılarla birlikte derginin yayımlanmasında emeği geçen herkese teşekkürlerimizi sunarız.

Saygılarımla

Doç. Dr. Ercan YUVANÇ

Editör

Research Article/Araştırma Makalesi

- Is IGF-1 level actually lowered in the early stage following an acute myocardial infarction and is IGF-1 associated with the left ventricle dysfunction or cardiac events? 1**
Serum IGF-1 düzeyleri akut miyokard infarktüsü sonrası gerçekten azalır mı ve sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili midir?
- Hemodiyaliz hastalarında intravenöz kalsitriolden oral kalsitriole geçiş: etkili, güvenilir ve maliyet etkin dönüşüm 7**
Switch form intravenous calcitriol to oral calcitriol: potent, safe and cost-effective management
- HIV pozitif hastalarda HHV-6 prevalansı ve varyant tiplerinin belirlenmesi 12**
The prevalence of HHV-6 and variant type in HIV positive patients
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansının araştırılması..... 16**
Investigation of toxoplasmosis, rubella and cytomegalovirus seroprevalence in women of childbearing age
- İlaç kaynaklı tıbbi hata/olay bildirimlerin Dünya Sağlık Örgütü “Hasta Güvenliği Uluslararası Sınıflandırması”na göre değerlendirilmesi..... 20**
Evaluation of medication related medical errors/events according to the World Health Organization “International Classification for Patient Safety”
- Increased gastrointestinal symptom frequency in diabetes mellitus even with good glycemic control 26**
Glisemik kontrol sağlanan diabetes mellitus hastalarında artmış gastrointestinal semptom sıklığı
- Serum levels of ischemia-modified albumin and prolidase in migraine subjects..... 31**
Migren olgularında iskemi-modifiye albumin ve prolidaz serum düzeyleri
- Three non-invasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with diabetic retinopathy: endothelial dysfunction, serum E-selectin level and monocyte to HDL ratio 36**
Diyabetik retinopatili hastalarda subklinik kardiyovasküler hastalığın değerlendirilmesinde üç non-invaziv yöntem: endotel disfonksiyonu, serum E-selektin düzeyi ve monosit/HDL oranı
- The effect of smoking on platelet reactivity assessed by p2y12 platelet function testing in patient with clopidogrel therapy 42**
Sigara kullanımının klopidogrel tedavisi alan hastalarda p2y12 trombosit fonksiyon testi ile değerlendirilen trombosit reaktivitesi üzerine etkisi
- The evaluation of association between body mass index and clinical parameters in women underwent myomectomy 47**
Myomektomi uygulanan kadınlarda vücut kitle indeksi ile klinik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
- Mean platelet volume and platelet distribution width as mortality predictors in intensive care unit..... 51**
Yoğun bakım ünitesinde ortalama platelet hacmi ve platelet dağılım hacminin mortaliteye etkisi

Evaluations of pregnancy admitted to perinatology clinics that pregnant have fetal anomalies 56

Perinatoloji kliniğine başvuran fetal anomalileri bulunan gebeliklerin değerlendirilmesi

Kemik metastazlı olgularda palyatif radyoterapi uygulamalarının retrospektif değerlendirmesi: tek merkez deneyimi 62

Retrospective evaluation of palliative radiotherapy in patients with bone metastasis: a single center experience

Review/Derleme

Kronik yorgunluk sendromuna genel yaklaşım ve adölesanlarda görülme sıklığı..... 67

General approach to chronic fatigue syndrome and its frequency in adolescents

Sperm değerlendirme testleri; dünden bugüne..... 71

Sperm function tests; from past to present

Case Report/Olgu Sunumu

Vertebrobaziler hipoplazi bulunan olguda unilateral vertebral arter diseksiyonuna bağlı beyin sapı enfarktının radyolojik bulguları..... 77

Radiological findings of brain stem infarction due to unilateral vertebral artery dissection in a patient with vertebrobasilar hypoplasia

Asymptomatic retroperitoneal hemorrhage in a hemodialysis patient: a case report 80

Hemodiyaliz hastasında asemptomatik retroperitoneal kanama: olgu sunumu

Diyabetik bir hastada her görme kaybı diyabete bağlı değildir: vaka sunumu, dev suprasellar kitle, menenjiom 83

In a diabetic patient, each vision loss is not dependent on diabetes: case report, giant suprasellar mass, meningioma

Kırım Kongo kanamalı ateş ile herpes zoster oftalmikus birlikteliği 86

Concurrence of Crimean-Congo hemorrhagic fever with herpes zoster ophthalmicus

Aterosklerotik koroner arter hastalığı ile karışan koroner vazospazm olgusu..... 89

A case of coronary vasospasm confused with atherosclerotic coronary artery disease

Is IGF-1 level actually lowered in the early stage following an acute myocardial infarction and is IGF-1 associated with the left ventricle dysfunction or cardiac events?

Serum IGF-1 düzeyleri akut miyokard infarktüsü sonrası gerçekten azalır mı ve sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili midir?

Yücel Yılmaz¹, Fatih Tanrıverdi², Mustafa Duran³, Mustafa Altay⁴, Namık Kemal Eryol⁵

¹Kayseri Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Kayseri City Hospital, Kayseri, Turkey

²Erciyes University, School of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Kayseri, Turkey

³Ankara Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

⁴Ankara Keçiören Training and Research Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara, Turkey

⁵Erciyes University, School of Medicine, Department of Cardiology, Kayseri, Turkey

ABSTRACT

Background: Insulin-like growth factor (IGF) is the primary mediator of growth hormone. IGF-1 may have an important role in protecting the myocardial functions following an acute myocardial infarction (AMI). Literature reveals only a limited number of studies investigating the relationship between the serum IGF-1/IGF binding protein-3 (IGFBP-3) levels and the left ventricular functions post AMI. We aimed to determine IGF-1 and IGFBP-3 levels and evaluate their effect on cardiac functions post AMI.

Material and Method: Sixty five patients who were included in the study and the control group had 26 patients. Blood samples of the patients were obtained on the second day of their admission. The patients underwent echocardiographic examination on the 7th day of their hospitalization.

Results: The serum IGF-1 and IGFBP-3 levels of the patient group were higher than those of the control group; however only IGF-1 levels were statistically significant (243,2±87,9 ng/mL versus 177,2±81,8 ng/mL, p=0,001). The increase in the wall thickness and LV chamber size did not correlate with the decrease in LVEF and IGF-1/IGFBP-3 levels. The patients who had minor cardiac events had lower IGF-1 levels but this was not statistically significant (210,5±88,5 versus 253,1±86,1 p>0,05).

Conclusion: IGF-1 and IGFBP-3 levels elevated following an the early AMI, but these markers were not correlated with the echocardiographical measurements in early post MI period.

Keywords: Insulin-like growth factor, insulin-like growth factor binding proteins, acute myocardial infarction

ÖZ

Amaç: İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), büyüme hormonunun primer mediatörüdür. IGF-1, akut miyokard infarktüsünü (AMİ) takiben miyokard fonksiyonlarını korumada önemli bir rol oynayabilir. Literatürde, serum IGF-1/IGF bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) seviyeleri ile AMİ sonrası sol ventrikül fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. AMİ sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerini belirlemeyi ve AMİ sonrası kalp fonksiyonlarına etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen 60 hasta ve kontrol grubunda 26 hasta vardı. Hastaların kan örnekleri başvurularının ikinci gününde alındı. Hastalar hastaneye yatışlarının 7. günü ekokardiyografik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunun serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti; ancak sadece IGF-1 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlıydı (243,2±87,9 ng/mL, 177,2±81,8 ng/mL, p=0,001). Duvar kalınlığı ve LV boşluk boyutlarındaki artış, LVEF ve IGF-1/IGFBP-3 seviyelerindeki azalma ile ilişkili değildi. Minör kardiyak olayları olan hastalar düşük IGF-1 seviyelerine sahipti, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (210,5±88,5 ve 253,1±86,1 p>0,05).

Sonuç: IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri, AMİ sonrası erken dönemde yükselmiştir, ancak bu belirteçler, Mİ sonrası erken dönemde ekokardiyografik ölçümlerle korele değildi.

Anahtar Kelimeler: İnsülin benzeri büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler, akut miyokard infarktüsü

Corresponding Author: Yücel Yılmaz, Kayseri Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şeker Mahallesi, 38080, Molu Köyü, Kocasinan, Kayseri, Türkiye

E-mail: dryyilmaz@hotmail.

Received: 27.12.2018 **Accepted:** 31.05.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.504184

Cite this article as: Yılmaz Y, Tanrıverdi F, Duran M, Altay M, Eryol NK. Is IGF-1 level actually lowered in the early stage following an acute myocardial infarction and is IGF-1 associated with the left ventricle dysfunction or cardiac events. J Health Sci Med 2020; 3(1): 1-6.

INTRODUCTION

The insulin-like growth factor (IGF) is the primary mediator of the growth hormone. The effects of IGF are reflected via autocrine, paracrine, and endocrine routes and its regulation involves complex mechanisms. IGF-1 is transported in the blood circulation by carrier proteins that are known as IGF binding proteins (IGFBPs) (1-5). IGF-1 has a key role in the proliferation, modification of cells in many tissues, including the myocardium, as well as in inhibition of cell necrosis and apoptosis. Several studies were performed on coronary diseases and IGF relation (Several studies were performed on coronary diseases and their relationship with the IGF). Although the results were controversial, IGF-1 may have an important role in protecting the myocardial functions following an acute myocardial infarction (AMI) (5-7). However, there is only a limited number of studies, which were performed with a small number of patients to investigate the relationship between the serum IGF-1/IGFBP-3 levels and the left ventricular functions post AMI, and it remains uncertain whether the IGF or IGFBPs is the marker of ventricular dysfunction. We, therefore, aimed to investigate the levels of serum IGF-1 and IGFBP-3 and determine their effect on cardiac functions following an early post AMI period.

MATERIAL AND METHOD

A total of 65 patients, who were diagnosed with AMI, admitted to our coronary care unit (mean age: 52±9 years; 59 males, 6 females) and were included in this study. The control group consisted of 26 strictly speaking healthy subjects (mean age: 51±8 years; ranging between 40 and 73 years old; 21 males, 5 females) with no coronary artery diseases and exclusion criteria provided below. The diagnosis of AMI was established according to World Health Organization criteria (8). Patients with uncontrolled hypertension (systolic blood pressure (SBP) being 140 and/or diastolic blood pressure (DBP) being 90 mmHg or higher based on their history), diabetes mellitus, acromegaly, history of coronary artery disease or heart failure, thyroid disease, hepatic dysfunction, Killip score of 3-4, aorta or mitral valve dysfunctions, cardiomyopathy, history of acute pericarditis or myocarditis, left branch block or atrial fibrillation on the electrocardiography, acute or chronic renal failure, systemic infections, musculoskeletal diseases, malignancy, and those who were on a medication that would affect IGF-1/IGFBP-3 serum levels were excluded from the study.

Patients were treated according to the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. Aldosterone antagonists were not initiated for any of the patients. All patients underwent coronary angiography, which demonstrated that 32 had a percutaneous coronary intervention.

Study protocol: Fasting blood samples of the patients were obtained on the second day of their admission between 08:00 am and 09:00 am to determine C-reactive protein (CRP), IGF-1 and IGFBP-3 levels (the first morning

after the admission was considered the first day). In the first 24 hours, a series of measurements for creatine kinase (CK)/CK-MB were performed. In the control group, fasting blood samples were obtained on the same day between 08:00 am and 09:00 am, and IGF-1, IGFBP-3, fasting blood glucose (FBG), hemoglobin A1c (HbA1c) levels, and thyroid hormones levels were measured. The weight and height of the participants included in the study were recorded and their body mass indexes (BMI) were calculated.

Laboratory Studies: Insulin-like growth factor-1 and IGFBP-3 levels were measured by immunoradiodynamic measurement method (IRMA) randomly in controls and patients sera separated from the blood. DSL-5600 ACTIVE® IGF-1 with EXTRACTION (Diagnostic system laboratories, Inc®, Texas, USA) for IGF-1 levels, and DSL-6600 ACTIVE® IGFBP-3 (Diagnostic system laboratories, Inc®, Texas, USA) for IGFBP-3 level kits were used. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels were measured with the Hs-CRP BN2 model nephelometer (Dade-Behring®).

Echocardiography Measurements: The patients underwent a conventional echocardiographic examination on the 7th day of their hospitalization using Vingmed System 5 (General Electronic Horten, Norway) echocardiography device.

In accordance with the standards defined by American Echocardiography Association, the left ventricular diastolic (LVIDd) and systolic (LVIDs) diameters, interventricular septum (IVSWT) and posterior wall (LVPWT) diastolic thicknesses were measured on the parasternal long axis by M mode echocardiography. On the apical 4-chamber view, LV ejection fraction (LVEF) and LV end systolic (LVVs) and end diastolic (LVVd) volumes were measured by Simpson's method. Fractional shortening (FS) was calculated with (LVIDd-LVIDs)/LVIDdX100 formula. Cardiac output (CO) was calculated with LVVd-LVVs/1000 X heart rate. The left ventricular mass was calculated using the Devereux formula. LV mass (gr) = 1.05 X 0.8 X((LVPWT + IVSWT + LVIDd)³ - (LVIDs)³) + 0.6 (9).

In Hospital Cardiac Events: Death, re-infarction, stroke, revascularization, ischemia, arrhythmia and heart failure were defined as cardiac events during hospitalization.

Statistical Analysis: The analyses were performed using SPSS V 16.0 for Windows (version 16.0, SPSS, Chicago, Illinois, USA). Quantitative variables were expressed as mean ± SD for parametric variables, and median and minimum-maximum levels for non-parametric variables. Comparison of parametric data between the two groups was performed by means of the Independent-Samples T test. A comparison of non-parametric data between the two groups was performed by the Mann-Whitney U test. Categorical variables were compared by the chi-squared test. Pearson's test was used to correlate the parametric variables, and Spearman's test was used for non-parametric variables. Two-tailed p-value <0.05 was considered statistically significant. Receiver operating characteristics (ROC) analysis was performed. The optimum cut-off value was determined and the sensitivity and specificity were reported at that point.

Patients were divided into two groups according to the ROC curve analysis of IGF1 (low IGF-1 levels group, high IGF-1 levels group).

Ethical Declaration: All patients were informed that the study protocol was approved by the local ethics committee.

RESULTS

The main characteristics of the patients and the controls were presented in **Table 1**.

Table 1. Comparison of the baseline characteristics of the subjects

	Patient Group n:65	Control Group n:26	p
Age, year	52±9	51±8	NS
Gender, male	59 (90.8%)	21 (80.8%)	NS
BMI, kg/m ²	27±4	28±3	NS
Heart Beat/min	71.09±10.01	72.42±6.92	NS
SBP, mmHg	103.6±13.9	109.2±10.5	<0.05
DBP, mmHg	55.7±10.0	57.9±9.2	NS
FBG, mg/dl	64.1±18.8	68.8±14.5	NS
HgA1c, mg/dl	5.6±0.4	5.5±0.3	NS
HDL, mg/dl	46.8 ±10.6	46.2±11.1	NS
LDL, mg/dl	113.2±29.9	108.5±38.1	NS
TC, mg/dl	189.2±33.4	185.4±37.8	NS
TG, mg/dl	145.6±119.2	153.2±75.8	NS
Creatinine,mg/dl	0,99±0,2	0,93±0,1	NS
Albumin, mg/dl	3,6±0,7	3,4±0,2	NS

Abbreviations: BMI: body mass index, DBP: diastolic blood pressure FBG: fasting blood glucose, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, NS: not significant p<0.05: Statistically significant, SBP: systolic blood pressure TC: total cholesterol, TG: triglyceride.

All the characteristics, except SBP, were similar in both of the groups. The serum IGF-1 and IGFBP-3 levels of the patient group were higher than those of the control group; however, only IGF-1 levels reached a statistically significant level (**Table 2**). The only significant correlation was between the IGF-1 levels and the age ($r=-0.380$, $p=0.02$).

Table 2. Comparison of serum IGF-1/IGFBP-3 levels after acute myocardial infarction

	Patient Group	Control Group	p
IGF-1, ngr/ml	243,2±87,9	177,2±81,8	0,001
IGFBP-3, ngr/ml	3296,7±859,3	2860,8±1077,0	0,100

Abbreviations: IGF-1: insulin-like growth factor-1, IGFBP-3: IGF binding protein-3

The relationship between the serum IGF-1/IGFBP-3 levels on the second day and the conventional echocardiographic parameters prior to discharge was evaluated. The increase in the wall thickness and LV chamber size and the decrease in LVEF and IGF-1/IGFBP-3 levels were not correlated. There was no difference between the echocardiographic parameters of the patients with low or high IGF-1 and the IGFBP-3 levels (**Table 3**). Similarly, there was no differ-

ence in the IGF-1 levels when the patients were categorized by LVEF into two groups, ones with LVEF being lower than 55% and the other with LVEF being greater than 55%.

Table 3. Comparison of laboratory and epidemiologic parameters between patients with high and low levels of IGF-1

	Low IGF-1	High IGF-1	p
Age, years	57 ± 8	50 ± 9	0.03
HgA1c, mg/dl	5.7±0.4	5.6±0.5	0.5
FBG, mg/dl	61 ± 23	65 ± 16	0.7
Peak CK-MB, IU/L	248 (53-770)	282 (28-621)	0.9
TC, mg/dl	180± 30	193±34	0.1
TG, (mg/dl)	101(53-217)	116(48-833)	0.3
HDL, mg/dl	46±12	47±9	0.8
LDL, mg/dl	110 ± 32	114 ± 29	0.6
CRP, mg/L	23 (5.7-136)	38.9 (3-200)	0.5
LVIDd, mm	51±0.5	52±0.6	0.6
LVIDs, mm	34±0.5	37±0.7	0.9
LVVd, ml	93±32	94±27	0.9
LVVs, ml	43±20	42±15	0.6
LVPWDT	1±0.1	1±0.2	0.4
IVSDDK	1±0.2	1.1±0.2	0.9
EF, simpson, %	54 ± 9	56 ± 8	0.4
CO, ml/dak	3,5 ± 1	3,7 ± 1	0.3
LV mass, gr	217 ± 65	227 ± 77	0,9

Abbreviations: CK-MB: creatine kinase, CO: cardiac output, CRP: c reactive protein, MB, EF: ejection fraction, FBG: fasting blood glucose, HDL: high density lipoprotein, IVSWT: interventricular septum diastolic thicknesses, LDL: low density lipoprotein, LV: left ventricle, LVIDd: left ventricle diastole diameter, LVIDs: left ventricle systole diameter, IVSWT: interventricular septum diastolic thicknesses, LVPWT: posterior wall diastolic thicknesses, TC: total cholesterol, TG: triglyceride

IGF-1 and in-hospital events: None of the patients experienced death, re-infarction, stroke, and revascularization. However, 15 patients (23%) had other cardiac events (ischemia (n=11), arrhythmia (n=2) and heart failure (n=2)). Although the IGF-1 and IGFBP-3 levels of the patients with in-hospital events were slightly lower, the difference was not statistically significant (**Table 4**).

Table 4. Cardiac events during hospitalization and IGF-1/IGFBP-3

	Event (n=15)	No events (n=50)	P
IGF-1, ngr/ml	210.5±88.5	253.1±86.1	NS
IGFBP-3, ngr/ml	3143.3±559.3	3411.3±900	NS

Abbreviations:IGF-1: insulin-like growth factor-1, IGFBP-3: IGF binding protein-3

The predictive value of serum IGF level for AMI, (sensitivity of 72.3% and specificity of 61.5%, area under the ROC curve = 0.716) was 198.2 ngr/ml (**Figure 1**). The predictive value of serum IGFBP level for AMI, (sensitivity of 67.7% and specificity of 57.7%, area under the ROC curve = 0.612) was 2826ngr/dl (**Figure 2**).

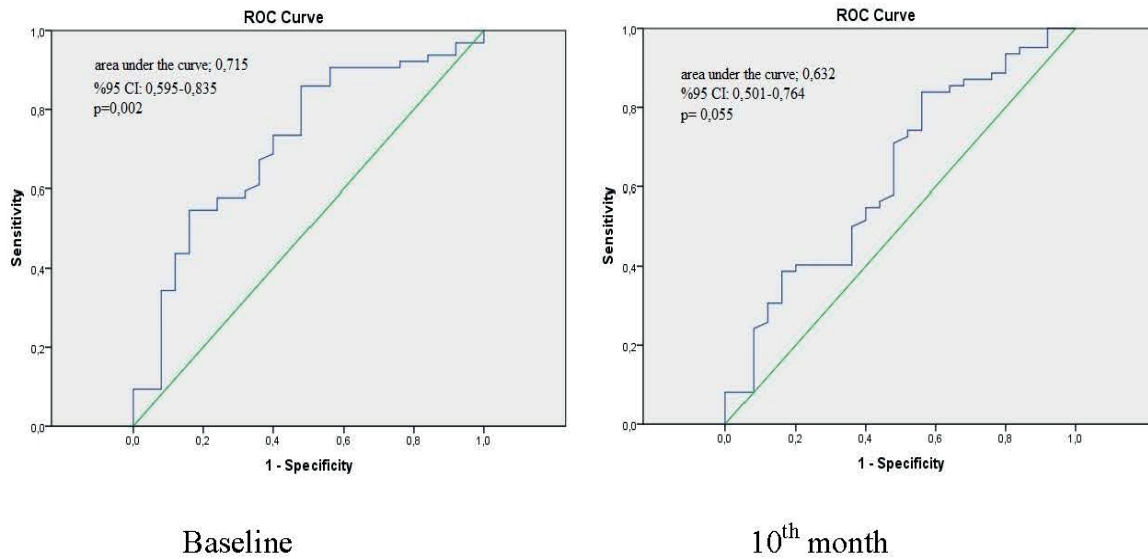


Figure 1: The receiver operating characteristic (ROC) curve of IGF-1 at baseline and the 10th month

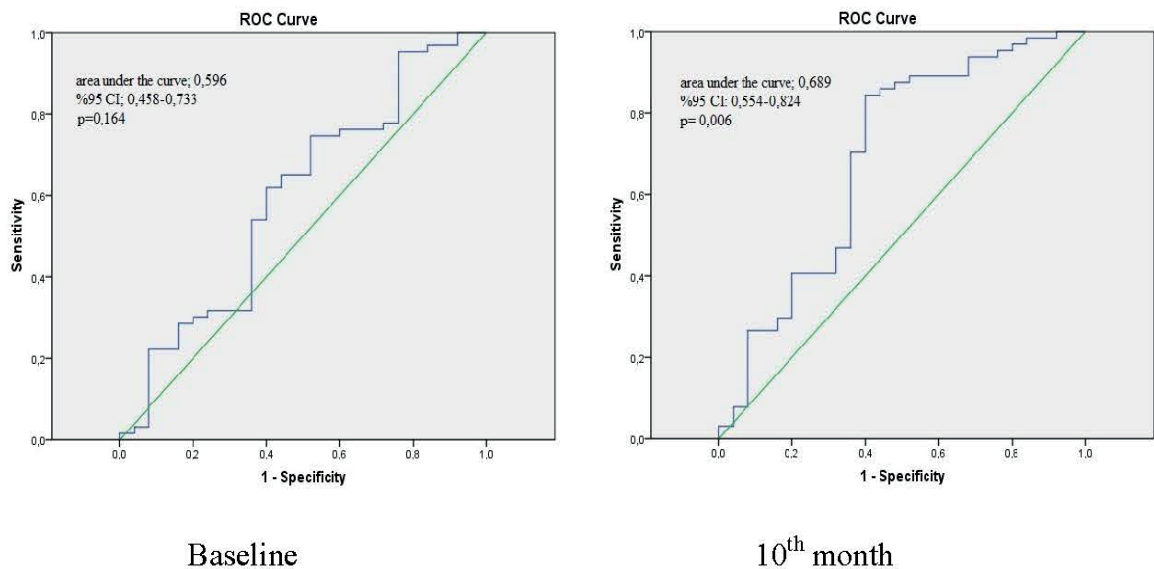


Figure 2: The receiver operating characteristic (ROC) curve of IGFBP-3 at baseline and the 10th month

DISCUSSION

In the present study, we found that IGF-1 and IGFBP-3 levels elevated following an early AMI, but these markers were not correlated with the echocardiographical measurements in the early post MI period.

A number of epidemiological studies investigated the association between the IGF/IGFBPs and CAD. Mainly, the low IGF-1 and high IGFBP-3 levels were associated with CAD (7,10,11). On the other hand, the results from a few studies that examined the association between the IGF-1/IGFBP-3 levels and the early post AMI period were controversial. In almost all studies, levels of IGF-1 were lower or did not change in the setting of AMI (12-15). For example, Friberg et al. (13) investigated the serum IGF-1 levels on a small number of AMI patients. They reported low serum IGF-1 levels. However, their patients were not homogenous because the patients with a history of previous diabe-

tes mellitus, CAD and heart failure were included in the study. Yamaguchi et al. (14) reported a low concentration of serum IGF-1 on the admission of AMI. Unfortunately, a control group was not used, and obese and diabetic elderly patients with heart failure were included in this study. Similarly, Hajsadeghi et al. (15) showed that IGF-1 levels in the first 24 hours following AMI were found to be lower in the comparison with the control group.

To our knowledge, there is only one study demonstrating the increased IGF levels in the early post AMI period (16). Lee et al. (16) reported that only levels of free IGF-1 were higher than those of the control group, but the levels of total IGF-1 were not increased. In our study, the serum total IGF-1 levels were significantly higher than those of the control group. Our study is the first to show increased levels of IGF-1 in the AMI. We consider that there are some reasons which might be responsible for our different results: first, the number of patients was greater in

our study than the previous studies. Secondly, our patients were relatively younger than those in the previous studies we have provided above. For instance, our patients' mean age was 59 whereas the patients' mean age of the Friberg's study was 69 (13). So, we conclude that the age and IGF-1 levels were negatively correlated. In addition, our study group was homogenous and we did not include any disorders, which could affect the IGF-1 levels, such as diabetes, CAD, and heart failure.

The studies indicating the beneficial effects of IGF-1 in AMI have suggested different underlying mechanisms. IGF-1 increases the glucose flow into the cells (17-18), stops apoptosis in the smooth muscle cells (19-21) and increases the proliferation and migration of the smooth muscle cells, thereby increasing plaque stabilization (3). It also increases nitric oxide production in the endothelium and vascular smooth muscle cells (2) and reduces the reperfusion injury and cardiomyocyte loss post AMI (22). Also, it facilitates neovascularization by increasing the endothelial growth factor (23-24).

It is known that the low levels of IGF-1 are associated with the risk of developing heart failure. Further studies have accentuated the stimulating effect of IGF-1 on ventricular remodeling and long term survival following myocardial infarction. In the literature, there is an only a limited number of studies investigating the relationship between the serum IGF-1/IGFBP-3 levels and the left ventricular functions post AMI. Lee et al. (16) investigated 34 MI patients and 17 controls to determine the relationship between IGF-1 levels and some LV measurements. They found a negative correlation between the 2nd, 3th and 7th day IGF-1 levels and LV mass, LV end systolic-end diastolic diameters. In addition, they reported a positive correlation between the total IGF-1 levels and LVEF, however, no correlation was found with the free IGF-1. Another major outcome of this study was that myocardial remodeling and ventricular function were favorable in patients with IGF-1 level being higher at the onset of MI. However, Friberg et al. (13) did not found a correlation between IGF-1 and LVEF or cardiac output. In our study, no correlation was found between the changes in the left ventricle systolic function and IGF-1 levels. This finding might be due to several reasons such as the lower rate of myocardial necrosis, good general performance index and high levels of baseline EF in our patient group which might have affected the evaluation of the benefits offered by IGF-1. Furthermore, ACEIs and B-blockers were not withdrawn. Their use might have reduced the LV systolic dysfunction, unmasking the effects of IGF-1. Furthermore, the serum IGF-1/IGFBP-3 levels may not reflect the tissue level and IGF-1/IGFBP-3 might also have autocrine or paracrine effects. These results suggest that IGF-1 may not be a reliable predictor of cardiac changes observed post AMI in patients with limited necrosis and better general performance.

Yamaguchi et al. (14) reported that a low concentration of serum IGF-1 on admission was associated with a poor early prognosis of AMI. However, these lowered IGF-1 levels

were normalized in three months of AMI. Lee et al. (16) found that patients who had poor prognosis had significantly lower IGF-1 levels than good survival. They demonstrated that IGF-1 levels were lowered by the 7th day of MI then IGF-1 levels were returned the previous levels. Hajsadeghi et al. (15) indicated that IGF-1 levels in the first 24 hours following AMI were found to be lower in comparison with the control group, and the serum total IGF-1 concentration did not seem to be associated with short-term survival (15). The evaluation of in-hospital events (arrhythmia, ischemia, and heart failure) revealed that the patients, who developed complications, had lower levels of IGF-1 and IGFBP-3; however, the differences were not statistically significant ($p=0.1$). In earlier studies, low IGF-1 levels and major cardiac events were found to be associated (13-17,25). In our study, no major cardiac events were observed; thus, their relationship with the IGF-1 level could not be evaluated. This positive result may be due to the higher IGF-1 levels of our patients at the beginning of the AMI. The increased possibility that during the first few days of AMI, the total IGF-1 level may be used to predict the patient's prognosis.

There are 6 types of IGF carrier proteins known in blood circulation. IGFBP-3 is the most common form in serum (96%). The biological effects of IGF-1 can be increased or decreased by IGFBPs (16,26,27). In our study, the serum IGFBP-3 level was high but did not reach a statistically significant level, which is consistent with the findings in the literature.

According to the correlation analysis, IGF-1 and age were negatively correlated, which is again consistent with the findings in the literature ($r=-0.291$, $p=0.001$). Serum CK/CKMB and CRP levels were not correlated with IGF1 and IGFBP 3. These findings suggest that IGF-1 is not correlated with the severity of necrosis and that it is not expressed as an acute phase reactant.

The main limitations of this study are: 1. Although our patient number is higher than the previous studies, our patient and control number is small. 2. We examined only total IGF-1 and IGFBP-3 levels, but free IGF-1 levels and IGFBP-1 levels did not examine. 3. The seventh day after AMI may be early for evaluation of cardiac function.

CONCLUSION

Serum IGF-1 levels were significantly higher in patients with AMI than those of controls; however, it was not related to in-hospital cardiac events and echocardiographic parameters of the patients. We consider that the relationship between the AMI and IGF/IGFBPs is complex and further studies are required to explain this association.

Acknowledgments: None

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

Funding: None

REFERENCES

- Delafontaine P. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 825–34.
- Akturk IF, Yalcin AA, Biyik I, et al. The role of insulin-like growth factor-1 in development of coronary no-reflow and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2014; 10: 12–7.
- Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, Shai SY, Delafontaine P. Aging, atherosclerosis, and IGF1. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 626–9.
- Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor I (IGF-1) effects on Ca²⁺ and nitric oxide in diabetes. In: Levin ER, Nadler JL (eds) *Endocrinology of Cardiovascular Function*. Boston: Kluwer Academic Publishers 1998, pp. 139–8.
- Wang L, Ma W, Markovich R, Chen JW, Wang PH. Regulation of cardiomyocyte apoptotic signaling by insulin-like growth factor I. *Circ Res* 1998; 83: 516–22.
- Li B, Setoguchi M, Wang X, et al. Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res* 1999; 84: 1007–9.
- Colao A. The GH–IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol* 2008; 69:347–8.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 542–83.
- Devereux RB, de Simone G, Koren MJ, Roman MJ, Laragh JH. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4: 603–7.
- Kaplan RC, Strickler HD, Rohan TE, Muzumdar R, Brown DL. Insulin-Like Growth Factors and Coronary Heart Disease. *Cardiol Rev* 2005; 13: 35–9.
- Ruidavets JB, Luc G, Machez E, et al. Effects of insulin-like growth factor I in preventing acute coronary syndromes: The PRIME study. *Atherosclerosis* 2011; 218: 464–9.
- Sekuri C, Arslan O, Utük O, et al. Serum level of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in acute coronary syndromes and relationship with prognosis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 209–12.
- Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1547–54.
- Yamaguchi H, Komamura K, Choraku M, et al. Impact of Serum Insulin-like Growth factor-1 on Early Prognosis in Acute Myocardial Infarction. *Inter Med* 2008; 47: 819–25.
- Hajsadeghi S, Mohseni H, Moradi M, et al. Evaluating the association between insulin-like growth factor-1 values and short-term survival rates following acute myocardial infarction. *Clin Med Insights Cardiol* 2011; 5: 7–11.
- Lee WL, Chen JW, Ting CT, Lin SJ, Wang PH. Changes of the insulin-like growth factor I system during acute myocardial infarction: implications on left ventricular remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1575–81.
- Friebs I, Stamm C, Cao-Danh H, McGowan FX, del Nido PJ. Insulin-like growth factor-1 improves postischemic recovery in hypertrophied hearts. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1650–6.
- Li Q, Li B, Wang X, et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 1997; 100: 1991–9.
- Lee WL, Chen JW, Ting CT, et al. Insulin-like growth factor I improves cardiovascular function and suppresses apoptosis of cardiomyocytes in dilated cardiomyopathy. *Endocrinology* 1999; 140: 4831–40.
- Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1995; 95: 2266–74.
- Mallat Z, Tedgui A. Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease. *Circ Res* 2001; 88: 998–1003.
- Davani EY, Brumme Z, Singhera GK, Côté HC, Harrigan PR, Dorscheid DR. Insulin-like growth factor-1 protects ischemic murine myocardium from ischemia/reperfusion associated injury. *Crit Care* 2003; 7: 176–83.
- Akagi Y, Liu W, Zebrowski B, Xie K, Ellis LM. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by insulin-like growth factor-I. *Cancer Res* 1998; 58: 4008–14.
- Kotlyar AA, Vered Z, Goldberg I, et al. Insulin-like growth factor I and II preserve myocardial structure in postinfarct swine. *Heart* 2001; 86: 693–700.
- Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A, et al. Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 26–32.
- Davies MJ. The composition of coronary artery plaques (letter). *N Engl J Med* 1997; 336: 1312–4.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650–6.

Hemodiyaliz hastalarında intravenöz kalsitriolden oral kalsitriole geçiş: etkili, güvenilir ve maliyet etkin dönüşüm

Switch form intravenous calcitriol to oral calcitriol: potent, safe and cost-effective management

¹ Mehmet Emin Demir¹, ² İrfan Karahan²

¹Yeniüzyıl Üniversitesi, Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kronik böbrek hastalığında D-vitamini tedavisi verilmesi gerekebilmektedir. İntravenöz (i.v.) ilaç uygulamaları tablet formlara göre oldukça maliyetlidir. Bu çalışmayla i.v. kalsitriol kullanan uygun hastaları oral formla değiştirerek kısa dönem sonuçlarını sunmayı amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya merkezimizde en az üç aydır hemodiyaliz programında olan 115 hasta dahil edildi. Son üç aydır i.v. kalsitriol kullanan, malnütrisyonu, aktif enfeksiyonu, uzun süre hastane yatışı gerektirecek tıbbi bir sorunu olmayan, haftada üç kez hemodiyaliz seanslarına uyumu tam olan hastalar dahil edildi. Son üç ay içerisinde hedef parathotmon (PTH) 150-600 pg/ml, serum fosfor <5,6mg/dl, kalsiyum <9,5mg/dl altında olacak şekilde i.v. kalsitriol dozları düzenlenmişti ve bu dozlar yine mevcut parametrelere göre oral formlarla değiştirildi. Hastalar üç ay oral form, üç ay i.v. form olmak üzere altı ay süreyle izlendi. Üç aylık ortalama kalsiyum, fosfor, PTH, KTV, albümin, hemoglobin, alkalen fosfataz (ALP), C-reaktif protein, kalsiyum x fosfor değerleri i.v. ve oral formlar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma 25 erkek (%56,8), 19 (%43,2) kadın toplam 44 hasta ile tamamlandı. Hemodiyaliz hastalarının yaklaşık %56'sı D vitamini almaktaydı. Oral D vitamini kullanımı %0 idi. 3 aylık izlem sonunda i.v. formdan oral forma geçiş ile serum PTH, kalsiyum ve fosfor değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişim olmadı (sırasıyla p=0,94; 0,64; 0,47).

Sonuç: Çalışma ile i.v. kalsitriol formlardan oral formlara dönülmesi; etkili, güvenilir ve maliyet etkin bulundu. Bu yaklaşım, seçilmiş uygun hastalarda göz önünde bulundurulabilir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, maliyet-etkinlik, D vitamini

ABSTRACT

Aim: To give vitamin D treatment in chronic kidney disease is required. Intravenous (i.v.) drug applications tablet. It is quite costly compared to forms. In this study, i.v. calcitriol short-term replacement of appropriate patients using oral form.

Material and Method: At least three months in our center 115 patient undergoing hemodialysis program were included. Last three months i.v. using calcitriol, malnutrition, active infection, does not have a medical problem requiring hospitalization for a long time, patients who are fully adherent to hemodialysis sessions three times a week was included. Target parathotmon (PTH) in the last three months 150-600 pg/ml, serum phosphorus <5.6mg/dl, calcium <9.5mg/dl i.v. calcitriol doses were regulated and oral forms. Patients received oral form for three months and i.v. including form six months ago. It was followed. Three months average calcium, phosphorus, PTH, KTV, albumin, hemoglobin, alkaline phosphatase (ALP), C-reactive protein, calcium, phosphorus required i.v. and oral forms. Patients received oral form for three months and i.v. including form six months ago It was followed. Three months average calcium, phosphorus, PTH, KTV, albumin, hemoglobin, alkaline phosphatase (ALP), C-reactive protein, calcium x phosphorus required i.v. and oral forms were compared.

Results: Twenty-five male and 19 female, totally 44 hemodialysis patients completed the process, % 56 of all hemodialysis patients were receiving vitamin D. Oral form usage rate was % 0. After switching to oral vitamin D, patients were followed-up for 3 months. Serum PTH, calcium and phosphorus levels did not change significantly(p=0,94; 0,64; 0,47 respectively).

Conclusion: Switching from iv vitamin D to oral vitamin D is effective and safe in hemodialysis patients. This the approach may be considered in selected eligible patients.

Keywords: Hemodialysis, cost-effectivity, vitamin D

Sorumlu Yazar: Mehmet Emin Demir, Yeniüzyıl Üniversitesi, Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Merkez Mah., Çukurçeşme Cd., No: 51, 34245, Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye

E-posta: demirmehmetemin@hotmail.com

Geliş Tarihi: 05.02.2019 **Kabul Tarihi:** 31.05.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.522745

Cite this article as: Demir ME, Karahan İ. Hemodiyaliz hastalarında intravenöz kalsitriolden oral kalsitriole geçiş: etkili, güvenilir ve maliyet etkin dönüşüm. J Health Sci Med 2020; 3(1): 7-11.

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığının en önemli komplikasyonlarından biri kemik mineral bozukluklarıdır. Hastalığın erken evrelerinden itibaren fosfor, D vitamini, FGF-23, kalsiyum ve parathormonun da dahil olduğu kompleks bir ilişki içinde bozukluk (hiperfosfatemi, hipokalsemi, D vitamini eksikliği, FGF-23 artışı ve parathormon (PTH) yüksekliği) ortaya çıkmaya başlar ve evre ilerledikçe bu bozukluklardan bir ya da bir kaçının görülme sıklığı artar. Hemodiyaliz hastalarının hemen tamamında çeşitli derecelerde kemik mineral bozuklukları görülür. Sekonder hiperparatiroidinin vücuttaki olumsuz etkilerini engellemek ve D vitamini eksikliğini tamamlamak için hastalara D vitamini tedavisi verilmesi gerekmektedir (1).

Türk Nefroloji Derneği 2016 kayıtlarına göre sekonder hiperparatiroidi başlıca sebep olmak üzere tüm nedenlere bağlı D vitamini kullanımı sıklığı hemodiyaliz hastaları arasında yaklaşık %55'tir (**Tablo 1**). Kore'de %42, bu da kabaca 30.000 hemodiyaliz hastasının çeşitli formlarda d-vitamini kullandığı anlamına gelir (2).

Tablo 1. Sekonder hiperparatiroidinin tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar (TND 2016 kayıtları)

	n	%
Kullanmayan/Not using	2.939	41.83
Kullanan/Using	4.087	58.17
Oral D vitamini/Orol vitamin D	195	4.77
İntravenöz D vitamini/Intravenous vitamin D	1.899	46.46
D vitamini analogu/Vitamin D analog	997	24.40
Kalsimimetik/C alcimimetics	358	8.76
D vitamini + Kalsimimetik/Vitamin D + Calcimimetics	286	7.00
D vit. analogu + Kalsimimetik/Vit. D analog + Calcimimetics	352	8.61
Toplam/Total	7.026	100.00

Dünya çapında uygulamalara baktığımızda D vitamini uygulamalarının ülkemizden büyük oranda farklılıklar gösterdiğini görmekteyiz. Fransa'da nefrologlar aylık 100.000IU oral kolekalsiferol uygulayarak 25(OH)-D vitamini düzeyinde %85'ten fazla normalleşme sağlamaktadır (3). Belçika'da her 15 günde bir 25.000 IU ile 12 ayda tüm hastaların >30 ng/ml hedefine ulaşabildiği bildirilmiştir. Dahası etkinliği daha da arttırmak için uygulamalar hemodiyaliz seanslarında DOT (directly observed therapy) şeklinde sağlık personeli tarafından verilmiştir (4).

İlaç uygulamalarında etkinlik ve güvenlik yanında maliyet de önemli bir faktördür ve pek çok kılavuz bu çerçevede yorumlanır. İntravenöz (i.v.) ilaç uygulamaları tablet form-

lara göre oldukça maliyetlidir. Hemodiyaliz hastalarında özellikle iv uygulamalar yüksek maliyetlerine rağmen oral uygulamalara göre daha sık yapılmaktadır. Özellikle i.v. D vitamini uygulamalarının kısa ve uzun dönem sonuçlarının oral uygulamalardan üstünlüğü gösterilememiş olmasına rağmen ciddi bir sıklıkla tercih edilmektedir. Bu çalışmada toplamda altı ay olmak üzere en az üç aydır i.v. kalsitriol kullanan uygun hastaların oral formla değiştirilerek üç aylık takip sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Çankırı ilinde hemodiyalize giren ve tek nefrolog tarafından tedavileri düzenlenen 115 hasta dahil edildi. Son 6 aydır iv kalsitriol kullanan, malnütrisyonu, aktif enfeksiyonu, uzun süre hastane yatışı gerektirecek tıbbi bir sorunu olmayan, haftada 3 kez 4 saat hemodiyaliz seanslarına uyumu tam olan hastalar dahil edildi. Son 6 ay içerisinde hedef PTH 150-600 pg/ml, serum fosfor<5,6 mg/dl, kalsiyum<9,5mg/dl altında olacak şekilde KDIGO 2012 kılavuzlarına göre i.v. kalsitriol dozları düzenlenmişti ve bu dozlar yine mevcut parametrelere göre oral formlara değiştirildi. Hastalar 6 ay izlendi. Mortalite ve morbiditeler not edildi. 6 aylık ortalama kalsiyum, fosfor, PTH, KTV, albümin, hemoglonin, alkalen fosfataz, kalsiyum x fosfor değerleri i.v. ve oral formlar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel Yöntem: Veriler standart sapma ± yüzdeler ve sayısal olarak tanımlanarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı basıklık-çarpıklık testi ile analiz edildi. -1,5 ve + 1,5 aralığındaki veriler parametrik bunun dışındakiler nonparametrik kabul edildi. Bunun dışında grafiksel ve dağılım testlerinden de yararlandı. Parametrik veriler paired T test ile nonparametrik veriler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Veri kümeleri SPSS versiyon 17 paket programı kullanılarak değerlendirildi. p<0,05 (%95 güven aralığında) anlamlı kabul edildi.

Etik Durum: Hastane lokal etik kuruldan çalışma için izin alındı. Çalışma için Çankırı Devlet Hastanesi'nden verilerin kullanımı ile ilgili izin alındı (Onay No: 2018-11-30, 244).

BULGULAR

Dosya taramaları yapılan hastalardan uygun kriterlere sahip 65 hasta çalışmaya dahil edildi. İ.v. D vitamini kullanımı hasta popülasyonumuzda %56 saptandı. İzlemede; 2 hasta tolerans sorunları nedeniyle tekrar iv forma döndü, 3 hasta exitus oldu, 8 hasta mevsimsel geçici yer değiştirmeler nedeniyle farklı hemodiyaliz merkezlerinde de tedaviler aldıkları için dışlandı, 4 hasta araya giren enfeksiyonlar nedeniyle ve 4 hasta da ilacın kesilmesini gerektirecek ciddi hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve PTH baskılanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 25 erkek (%56,8), 19 (%43,2) kadın toplam 44 hasta ile tamamlandı. İntravenöz ve Oral D vitamini gruplarının karşılaştırılması **Tablo 2'** de verilmiştir.

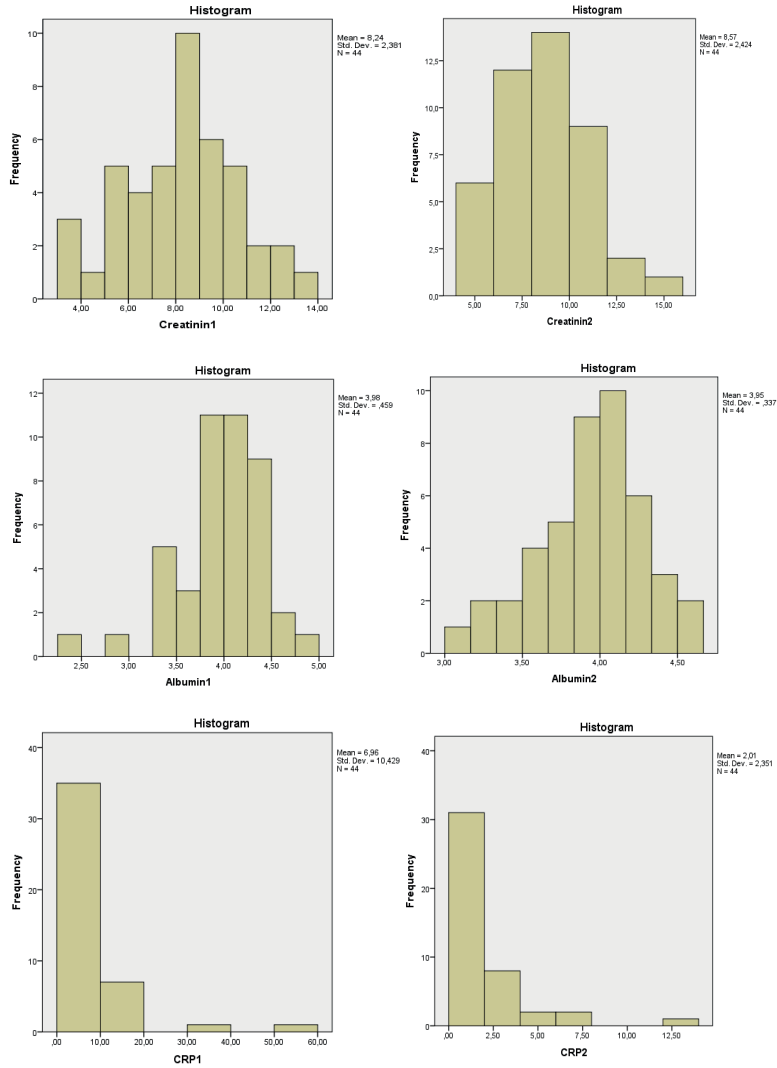
Çalışma hastalarının yaklaşık %82'sinde damar erişim yolu olarak arteriyovenöz fistül kullanılmaktaydı (**Tablo 3**).

Tablo 2. Hastaların tanımlayıcı özellikleri ve intravenöz kalsitriol ile oral kalsitriol kullanımı sonrası test edilen parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	İv kalsitriol, n=44	Oral kalsitriol, n=44	Anlamlılık düzeyi
Yaş, yıl	58,13±11,97		
Cinsiyet, E/K	25/19		
Kreatinin	8,24±2,38 mg/dl	8,57±2,42 mg/dl	p=0,122
Albümin	3,97±0,45 g/dl	3,95±0,33 g/dl	p=0,499
Fosfor	4,84 ±1,24 mg/dl	4,95±0,80 mg/dl	p=0,475
Kalsiyum	8,80 ±0,66 mg/dl	8,90 mg/dl (7,16-11,43)	p=0,641
Parathormon	347 U/l (39-1396)	353 U/l (55-1723)	p=0,940
1,25-OH Vitamin D düzeyi	32,895±12,85 ng/dl	35,056±9,88 ng/dl	p=0,256
ALP	138 mg/dl (33-512)	146 mg/dl (72-679)	p=0,487
KTV	1,44±0,23	1,51±0,21	p<0,05
CRP	6,96 mg/dl (0,23-58,40)	2,01 mg/dl(0,17-13)	p<0,001
HGB	10,84±1,22	10,99(8,8-15,1)	p=0,278
Ferritin	903±391,30 mg/dl	859±339,71 mg/dl	p=0,404
Ca X P > 55, n	13/31	15/29	p<0,05
Ca X P > 72, n	5/39	2/42	p=0,608
P > 5,6, n	16/28	9/35	p<0,05
Ca > 9,5, n	6/38	4/40	p<0,05

Tablo 3. Hastalarda ki vasküler erişim yolları

Vasküler giriş	n	Sıklık %
Fistül	36	81,8
Tünelli	7	15,9
A-V Greft	1	2,3
Toplam	44	100,0



Resim 1. Kreatinin, albümin ve CRP değerlerindeki değişim.

Hastaların izlemde kas kitlesi kaybı, malnütrisyon tablosunda olup olmadığı ve enfeksiyon varlığı kreatinin, CRP ve albümin değerleri ile izlendi (**Resim 1**).

TARTIŞMA

Sekonder hiperparatiroidi (sHPT) kronik hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastalarda görülen, KBH ile ilişkili en ciddi komplikasyonlardan biridir. İyi fosfor kontrolü ile beraber PTH'yı hedef değerlerde tutmak KBH hastalarında kemik mineral dengesini korumak için önemlidir. PTH'yı hedef değerlerde tutmak ve/veya D vitamini eksikliğini tedavi etmek amacıyla oral-i.v. D vitamini preparatları, D vitamini analogları ve sinekalset kullanılabilir. Çalışmalar tüm bu preparatların benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmanın saptadığı bulgularla, PTH'yı baskılamak amacıyla verilen intravenöz D vitamini preparatlarını daha ucuz olan oral formlara değişimin ve sonuçlarının maliyet etkin olduğunu düşündürülen bulgular elde edilmiştir.

Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre Türkiye'de 58.635 hemodiyaliz hastası bulunmakta ve bu hastaların %57,4'si çeşitli nedenlerle D vitamini kullanmaktadır. Oral D vitamini kullanan kişilerin oranı intravenöz D vitamini ve/veya intravenöz D vitamini analogu kullanan kişilere göre 10 kat daha azdır (sırasıyla %6,8 ve %65,5) (5). Bu durum maliyet açısından oldukça önemli sorun oluşturmaktadır. Daha da önemli bir problem, özellikle serum PTH düzeyini düşürmek amacıyla verilen PTH düşürücü ilaçların (oral D vitamini, i.v. D vitamini, D vitamini analogları) hasta sağ kalımı üzerine olumlu etkilerini destekleyen verilerin zayıflığıdır (1,6). 2003 yılında yayımlanan ve 21 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde progresif PTH artışı dahil tüm durumlarda oral ve i.v. D vitamini formlarının PTH'yı benzer etkinlikle düşürebildiğini bildirmiştir. İ.v. formların üstün olduğunu gösteren çalışmalarda ise oral dozlara karşın daha yüksek i.v. dozlarla çalışmanın yapıldığı ve sonuçların bu haliyle değerlendirmenin sorun oluşturacağı vurgulanmıştır (7). Bu metaanalizde vurgulanan bir diğer noktada çalışmalarda ki hasta tedavi kolunda ki vaka sayılarının az olduğudur. En yüksek vaka sayısı 25 olarak bildirilmiştir.

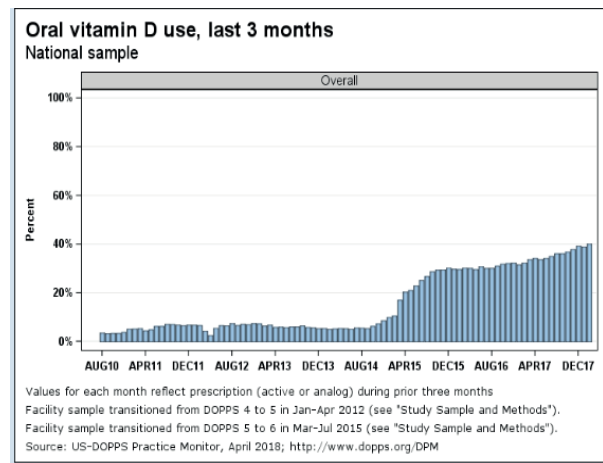
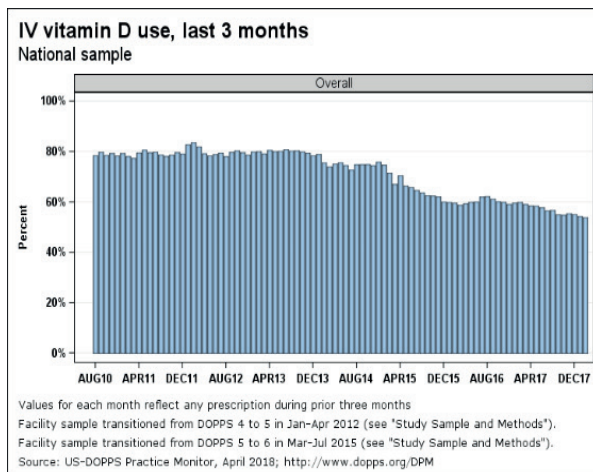
Oral formların iv formlara karşı maliyet etkin olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır. Lessard ve arkadaşları (8) 88 hemodiyaliz hastasında i.v. alfakalsidiolden oral forma geçiş sonrası benzer tedavi etkinliği elde ettiklerini, dahası yıllık 197.678 Amerikan doları ve 25 hemşire çalışma günü tasarrufu yaptıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamız 2014 yılında yürütüldü, 2014 yıl için Amerikan doları ortalaması 2,1 Türk Lirası kabul edildiğinde 44 hasta için kabaca 33,000 Amerikan Doları tasarruf sağlandı.

USRDS 2017 ve DOPPS (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study 2018) kayıtları incelendiğinde Amerika Birleşik Devletlerinde de 2014 yılından itibaren i.v. D vitamini kullanımının ciddi bir düşüş trendi içinde olduğu görülmektedir (**Resim 2**). Buna karşın, oral D vitamini kullanımı ise yükseliş trendindedir. Türkiye'de bu yönde bir eğilim henüz bildirilmemiştir.

Hiperkalsemi ve hiperfosfatemi D vitamini kullanımında istenmeyen sonuçlardır. Mazess ve arkadaşlarının (7) derlemede 10 çalışmada hiperfosfatemi ve hiperkalsemi benzer bulunmuş, 2 çalışmada oral form 1 çalışmada i.v. form daha çok hiperkalsemiye neden olmuş. Ciddi hiperfosfateminin görüldüğü üç çalışmada ise i.v. ve oral form arasında bir fark bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da i.v. ve oral formlar arasında serum kalsiyum ve fosfor değerleri benzer bulundu.

Literatürler i.v. ve oral formlar arasında etkinlik açısından net bir fark ortaya koyamamasına rağmen klinik pratikte iv formların bu kadar çok tercih edilmesi ile ilgili nedenler şunlardır;

- Hemodiyaliz hastalarının günlük kullanmak zorunda olduğu çok sayıda ilaç bulunması nedeniyle i.v. formu olan ilaçları tercih ederek günlük oral ilaç yükünü azaltma çabası,
- Yalnız yaşayan, Alzheimer veya demansı olan veya tedavi uyumsuz hastalara D vitamini verme ihtiyacının genelleştirilmesi,
- Oral formlarla ilgili bazı sık GİS yan etkiler,
- İ.v. formların daha güçlü PTH baskılaması ile ilgili zayıf verilerin yorumlanmasında ki güçlükler



Resim 2. Amerika Birleşik Devletleri'nde hemodiyaliz hastalarında D vitamini kullanım trendi (Grafikler www.dopps.org sitesinden alınmıştır.)

- İ.v. formun reçete edilmesi önünde engellerin olmaması
- Çıkar ilişkileri?
- İ.v. formların daha az kardiyovasküler olay, daha iyi enfeksiyon kontrolü ve santral bazı olumlu etkileri ile ilgili verilerin varlığı (9).

Çalışmamızın kısıtlı yanı takip süresinin kısa olması olabilir. Ancak D vitamininin PTH üzerine olan etkisi (serum kalsiyum üzerine etkileri ve direk paratiroid bezindeki reseptörleri ile) üçüncü ayda maksimum düzeye ulaşır. Dünyada da benzer tasarımıdaki çalışmalar da genellikle üç aylık periyotları içermektedir (10-12).

SONUÇ

Hemodiyaliz hastalarında D vitamini eksikliği veya sekonder hiperparatiroidinin tedavisinde D vitamini replasmanı yapılmaktadır. Güncel kılavuzlarda i.v. D vitamininin oral forma güvenlik ve etkinlik olarak üstün olmadığı vurgulanmakla birlikte çeşitli nedenlerle klinik pratikte i.v. form tercih edilmektedir. Çalışmamızda i.v. kalsitriol formların oral formlara değiştirilmesi ve kısa dönem sonuçlarının benzer olması; daha pahalı olan i.v. formların oral forma değiştirilmesi etkili, güvenilir ve maliyet etkin olabileceğini düşündürmektedir. Uygun hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorders (CKD–MBD). *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 737-51.
2. Kim G, Choi B, Cha D. Serum calcium and phosphorus levels in patients maintenance hemodialysis: A multicentre study in Korea. *Kidney Res Clin Pract* 2014; 33: 52-7.
3. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Monthly cholecalciferol administration in hemodialysis patients: A simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol Dial Transpl* 2009; 24: 3799-805.
4. Delanaye P, Cavalier E, Fafin E. Efficiency of delivery observed treatment in hemodialysis patients: the example of the native vitamin D therapy. *J Nephrol* 2016; 29: 99-103.
5. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey. Ministry of Health and Turkish Society of Nephrology Joint Report, 2017.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 1-130.
7. Mazess RB, Elangovan L. A review of intravenous versus oral vitamin D hormone therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 59: 319-25.
8. Lessard M, Oimet D, Leblanc M. Comparison of oral and intravenous alfacalcidol in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrology* 2014; 15-27.
9. Tanaka S, Ninomiya T, Taniguchi M. Comparison of oral versus intravenous vitamin D receptor activator in reducing infection-

related mortality in hemodialysis patients: the Q Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31: 1152-60.

10. Chandler PD, Agboola F, Ng K et al. Reduction of parathyroid hormone with vitamin d supplementation in blacks: a randomized controlled trial. *BMC Nutr*. 2015; 1: pii: 26.
11. Lotito A, Teramoto M, Cheung M, Becker K, Sukumar D. Serum parathyroid hormone responses to vitamin d supplementation in overweight/obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients* 2017; 9: pii: E241.
12. Thimachai P, Supasynhd O, Chaiprasert A, Satirapoj B. Efficacy of high vs. conventional ergocalciferol dose for increasing 25-hydroxyvitamin d and suppressing parathyroid hormone levels in stage III-IV CKD with vitamin D deficiency/insufficiency: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2015; 98: 643-8.

HIV pozitif hastalarda HHV-6 prevalansı ve varyant tiplerinin belirlenmesi

The prevalence of HHV-6 and variant type in HIV positive patients

© Gülnur Tarhan¹, © Neziha Yılmaz², © Salih Cesur³

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

²Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

³Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı HIV enfeksiyonu pozitif saptanan hastalarda HHV-6 DNA sıklığının, HHV-6 DNA'sı pozitif saptanan olgularda ise HHV-6 varyant türünün (varyant A veya varyant B) belirlenmesiydi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 20 HIV pozitif hasta ile 57 HIV negatif sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda HHV-6 DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırıldı. HHV-6 DNA pozitif saptanan olgularda HHV-6 varyant türü restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi (restriction fragment length polymorphism: RFLP) ile araştırıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS programında yapıldı, $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: HIV pozitif hastalarda HHV-6 DNA pozitifliği %45 (9/20), HIV negatiflerde ise %33,3 (19/57) olarak belirlendi. Toplamda pozitiflik oranı %36,3 (28/77) idi. HIV pozitif hastalarda HHV-6 varyant B saptanırken, varyant A saptanmadı.

Sonuç: HIV pozitif hastalarda HHV-6 seropozitifliği ve varyant tiplerinin öneminin belirlenmesi için daha fazla sayıda olgu içeren başka klinik çalışmalara gereksinim olduğu görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: HIV, HHV-6, varyant A, varyant B, koenfeksiyon

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the frequency of HHV-6 DNA in patients with HIV positive infection and HHV-6 variant type (variant A or variant B) in patients with HHV-6 DNA positive

Material and Method: Twenty HIV-positive patients and 57 HIV negative healthy subjects were included in the study. HHV-6 DNA was investigated by polymerase chain reaction (PCR) in the patient and control groups. In cases with HHV-6 DNA positive, HHV-6 variant was investigated with restriction fragment length polymorphism (RFLP). Statistical analysis was performed using SPSS program, $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results: HHV-6 DNA positivity was found to be 45% (9/20) in HIV positive patients and 33.3% (19/57) in HIV negative patients. Overall, the positivity rate was 36.3% (28/77). HHV-6 variant B was detected in HIV positive patients, but variant A was not.

Conclusion: We believe that further clinical studies involving more cases are needed to determine the importance of HHV-6 seropositivity and variant types in HIV positive patients.

Keywords: HIV, HHV-6, variant A, variant B, coinfection

GİRİŞ

HHV-6, ilk defa 1986 yılında Salahuddin ve ark. (1) tarafından AIDS ve çeşitli lenfoproliferatif hastalığı olan olguların periferik kan mononükleer hücrelerinden izole edilmiştir. Virüs konak hücrelerinde primer olarak CD4(+) T lenfositlerine tropizm göstermektedir. HHV-6'nın HIV enfeksiyonlarındaki rolü araştırma safhasındadır. Her

iki virusunda CD4 (+) T hücre lenfotropizmi göstermesi, HHV-6'nın HIV enfeksiyonlarının ilerlemesinde bir kofaktör olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda AIDS'in ileri safhalarında yaygın HHV-6 enfeksiyonu bildirilmiştir (1-5).

HHV-6 izolatları; biyolojik, immünolojik ve moleküler özellikleri bakımından varyant A ve varyant B olmak

Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 06230, Ulucanlar Cad., Altındağ, Ankara, Türkiye

E-posta: scesur89@yahoo.com

Geliş Tarihi: 16.08.2019 **Kabul Tarihi:** 01.11.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.605654

Cite this article as: Tarhan G, Yılmaz N, Cesur S. HIV pozitif hastalarda HHV-6 prevalansı ve varyant tiplerinin belirlenmesi. J Health Sci Med 2020; 3(1): 12-15.

üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu varyantların *in vitro* hücre tropizmi, T hücre markırlarının ekspresyonundaki etkileri, monoklonal antikorlar ile gösterdikleri reaksiyonlar, restriksiyon endonükleaz profilleri, nükleotid sekansları, seroepidemiolojik özellikleri ve hastalıklar ile olan birliktelikleri birbirinden farklıdır. HHV-6 B'nin ekzantem subitum etkeni olduğu ve immün sistemi baskılanmış bireylerde sıklıkla aktif olduğu bildirilmesine rağmen, HHV-6 varyant A'nın belirli bir hastalık ile kesin ilişkisi tanımlanmamıştır (1-4). Varyant B, varyant A'dan daha fazla görülür ve HIV ile enfekte hastalarda farklı dokulara tropizm gösterir (2).

Bu çalışmada HIV-seropozitif bireylerde HHV-6 DNA sıklığının polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile araştırılması ve HHV-6 DNA pozitif olgularda, RFLP testi ile varyant türünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışma kapsamında, 20 HIV seropozitif birey ve 57 HIV seronegatif birey çalışmaya alındı. HIV seropozitif bireyler Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı Viroloji Laboratuvarı-AIDS Araştırma ve Doğrulama Merkezi'ne gelen HIV seropozitif doğrulaması yapılmış kişiler arasından seçildi. HIV negatif kontrol grubu ise çalışmaya gönüllü katılmak isteyen kurum personelinden seçildi.

Kan Örneklerin Hazırlanması

Çalışmada grubundaki hasta ve kontrol grubundan periferik venden 2 ml antikoagülanlı (EDTA'lı) kan alındı. Kanlar, DNA ekstraksiyon ve pürifikasyon kitleri kullanılarak ekstrakte edilip, saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sırasında her bir örneğe spektrofotometrik olarak saflık kontrolü yapıldı, her örnek çalışma gününe kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklandı.

PZR ile Hedef Gen Bölgesinin Çoğaltılması

HHV-6 DNA amplifikasyonu için viral genom üzerinde, diğer herpes viruslar ile reaksiyon vermeyen ve HHV-6'nın genetik olarak değişkenlik gösteren türleri arasında korunmuş Large tegument protein (LTP) bölgesinin 830 baz çiftlik bir sekansı hedef bölge olarak seçildi. Bu amaçla; A: 5'-GAT CCG ACG CCT ACA AAC AC-3', C: 5'-CGG TGT CAC ACA GCA TGA ACT CTC-3' primer dizileri kullanıldı. PZR karışımı, her bir örnek için son tepkime karışımı 50µl olacak şekilde; apirojen su, tampon (1X), enhancer (1X), Mg Cl₂ (2.5 m M), d NTP karışım (200µM), her bir primer (20 p mol/µl), Taq DNA polimeraz (5 U/µl), 5µl test edilecek örnek DNA'sı konularak hazırlandı. Amplifikasyon için tüpler, 94 °C'de 3 dk, 40 döngü olacak şekilde (94 °C'de 45 sn., 62 °C'de 45 sn., 72 °C'de 1.15 sn.), 72 °C'de 4 dk bekletildi.

PZR Çoğaltma Ürünlerinin Elektroforez ile İncelenmesi

PZR ürünleri %1,5'luk agaroz jelde yürütüldü. Bu aşamadan sonra jel önceden hazırlanmış etidyum bromür (0.5 mg/ml) çözeltisinde 20 dk tutularak boyandı ve ultraviyole ışık kaynağı üzerinde görülen bantlar değerlendirildi. Tüm çalışmalarda negatif kontroller kullanıldı, 830 bp'lik büyüklükte çoğaltma ürünü gösteren örnekler tiplendirme için restriksiyon enzim analizine alındı.

Restriksiyon Enzim Analizi

Hind III enzimi için 5 µl tampon (10 x), 2 µl enzim, 20 µl amplifiye ürün, 23µl steril distile su olacak şekilde karışım hazırlandı. Karışımı, 37 °C'de bir gece inkübe edildi. Örnekler %2'lik agaroz jelde yürütüldü. Etidyum bromür çözeltisinde 20 dakika boyandıktan sonra ultraviyole ışık kaynağı üzerinde bantlar enzim ile kesim bölgelerine göre tür tayini için incelendi (3,6,7).

Etik Durum

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik onay alındı.

BULGULAR

Çalışmamızda, HHV-6 DNA'sı incelenen 77 kan örneğinin, 28'i pozitif, 49'u negatif olarak saptandı. Pozitiflik oranı, çalışma gruplarına göre değerlendirildiğinde; HIV seronegatif 57 örneğin 19'unun, HIV seropozitif 20 örneğin ise 9'unun PZR testi ile pozitif olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

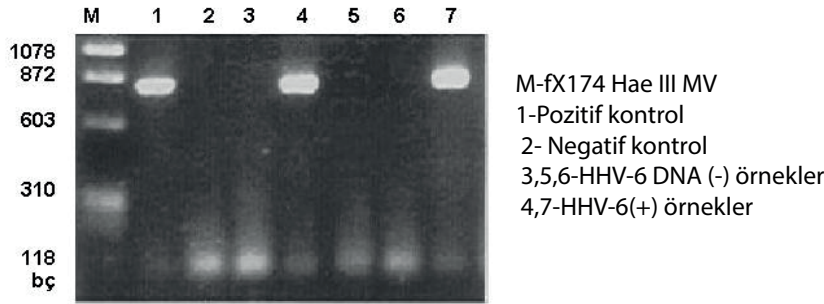
Tablo 1. Sağlıklı bireyler ve HIV seropozitif hastalarda HHV-6 PZR testi sonuçları

OLGU	HHV-6 PZR			
	Pozitif	%	Negatif	%
Sağlıklı Bireyler	19/57	33.33	38/57	66,67
HIV-seropozitif hastalar	9/20	45	11/20	55
Toplam	28/77	36.36	49/77	63,63

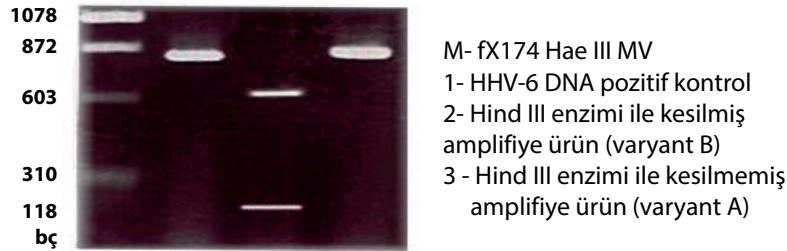
PZR yöntemi ile amplifiye edilen örneklerin, HHV-6 DNA'sı bakımından pozitif veya negatif olarak değerlendirilmesi agaroz jel elektroforezi ile yapıldı. Agaroz jel elektroforezinde, 830 bp'lik bir bölgede bir bantın gözlenmesi PZR pozitif, 830 bp'lik bir bölgede bir bantın gözlenmemesi PZR negatif olarak değerlendirildi (Resim 1).

PZR yöntemiyle HHV-6 (+) olan örneklerde HHV-6 varyantlarını belirlemek için: HHV-6 LTP kodlayan genin 830 bp'lik bölgesinde spesifik kesim yeri olan, Hind III restriksiyon endonükleaz enzimi kullanıldı. 830 bp'lik bölge, izolatların bir kısmında ile 610 bp ve 220 bp olmak üzere 2 fragmente ayrıldı. Diğer bir grup izolatta ise Hind III ile herhangi bir kesim bölgesi ayırt edilmedi.

Hind III ile kesilen izolatlar varyant B, kesilmeyen izolatlar varyant A olarak kabul edildi (Resim 2).



Resim 1. Klinik örneklerde HHV-6 DNA'nın amplifikasyonu



Resim 2. HHV-6'nin varyant A ve varyant B'nin agaroz jel elektroforez görüntüsü

RFLP analizi sonucunda tüm çalışma grubunda varyant B %85,71 oranla varyant A (%14,29)'ya göre daha fazla sıklıkla tesbit edildi. Çalışmada HIV negatif bireylerde %21,05 sıklıkla varyant A belirlenirken, HIV pozitif bireylerde varyant A türüne rastlanmadı. Gruplar arasında varyant B türü bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, varyant A türü bakımından anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. HIV negatif sağlıklı bireyler ve HIV pozitif bireylerde HHV-6 varyant dağılımı

OLGULAR	HHV-6 DNA		HHV-6 VARYANTLARI			
			A		B	
	Pozitif	%	Pozitif	%	Pozitif	%
HIV negatif	19/57	33,33	4/19	21.	15/19	79
HIV pozitif	9/20	45	0/9	0	9/9	100
Toplam	28/57	36,36	4/28	14,3	24/28	85,7

TARTIŞMA

Herpesvirus enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülen viral enfeksiyonlardır. Tüm herpes grubu viruslarda olduğu gibi, HHV-6'da genellikle asemptomatik olarak ko- nağa girdikten sonra, özellikle CD+4 T lenfositlerine afinitesi nedeniyle bu hücrelerde çoğalmakta ve aynı hücrelerde latent olarak kalmaktadır. Vücutta latent halde bulunan virus; çeşitli nedenler ile immün sistemin baskılandığı durumlarda tekrar aktivite kazanmaktadır. HHV-6'nın reaktivasyon veya reenfeksiyonunun pek çok klinik tablo ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Virusun primer olarak CD+4 T hücre lenfotropizm göstermesi, HHV-6'nın HIV enfeksiyonlarının ilerlemesinde önemli rolü olabileceğini düşündürmüştür. HIV seronegatif sağlıklı bireyler ve HIV-seropozitif hastaların tükürük ve kanlarında HHV-6 DNA varlığının PZR yöntemi ile araştırıldığı çeşitli çalışmalar-

da, HHV-6 DNA; HIV seronegatif ve HIV seropozitif bireylerin tükürüklerinde sırası ile %3-63, %0-96 oranında, kanlarında ise %10-49, %10-75 oranında tesbit edilmiştir. RFLP testi ile yapılan tür ayrımı çalışmalarında ise HIV seropozitif hastalarda ve HIV seronegatif bireylerde HHV-6 B varyantının daha yaygın olduğu gösterilmiştir (2,4,8). Fox ve ark. (3) ise, HIV pozitif hastalar ve HIV negatif olan bireylerde HHV-6 antikor prevalansının istatistiksel olarak farklılık göstermediğini ve bu nedenle HHV-6 enfeksiyonunun HIV enfeksiyonunu güçlendirmede sonucuna varmışlardır. Spira ve ark. (4) da benzer şekilde HIV enfeksiyonu ile HHV-6 arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir

Çalışmamızda, HIV seronegatif sağlıklı bireyler ve HIV-seropozitif bireylerin kan örneklerinde HHV-6 DNA sırası ile %33,33 ve %45 sıklıkta saptanmıştır. HIV seropozitif bireylerde saptanan bu oran HIV enfeksiyonlarında HHV-6 virusunun önemli olabileceğini düşündürmektedir.

HHV-6 varyant A ve varyant B'nin sıklığının ülkelere göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Avrupa, ABD ve Japonya'daki primer bebek enfeksiyonları, ağırlıklı olarak HHV-6B'dir (%97-100), Afrika'da ise, sağlıklı bebeklerin % 86-100'ü HHV-6 varyant A'yı primer enfeksiyon olarak edinir (9).

Sunduğumuz çalışmada, HHV-6 DNA pozitif örneklerde Hind III enzimi kullanarak yaptığımız RFLP testi sonucunda HIV-seronegatif bireylerde HHV-6 A %21,05 sıklıkla tespit edilirken, HIV seropozitif bireylerde HHV-6 A türüne rastlanılmamıştır. HHV-6B türü ise %100 oranında tesbit edilmiştir.

Çalışmamızda, diğer çalışmalar ile uyumlu olarak, HIV seropozitif hastalarda varyant B türünün varyant A'ya göre daha yaygın olduğunu belirledik.

HHV-6A'nın epidemiyolojisi ve hastalıklarla ilişkileri daha

az tanımlanmıştır. AIDS hastalarında HHV-6 enfeksiyonu/reaktivasyonu, hem lenf düğümlerinde hem de genel olarak viral yükte artışa neden olur, bunun sonucunda viremi, birçok organda yaygın enfeksiyon, aktif santral sinir sistemi enfeksiyonu, pnömoni ve retinit hatta ölüme neden olabildiği bildirilmiştir. HHV-6 ile ilişkili bilateral posterior üveit ve optik nörit, AIDS'in klinik belirtileri olan veya olmayan HIV ile infekte bireylerde bildirilmiştir. Bu bulgular, HHV-6'nın AIDS'in ilerlemesinde kofaktör olabileceği ve HIV'in latent enfeksiyondan replikatif faza geçmesine katkıda bulunabileceği görüşüne neden olmuştur. Mevcut verilere rağmen, HHV-6'nın HIV-1 enfeksiyonunun progresyonunda rol oynadığına dair kesin kanıtlar hala eksiktir (9).

Contreas ve ark (10) HIV periodontitisi olan hastalarda HHV-6 polimeraz zincir reaksiyonu pozitiflik oranını (%71), HIV negatif periodontitisi olan hastalardan (%21) anlamlı oranda yüksek bildirmişlerdir. Leach ve ark. (11) HIV ile infekte kanseri olan çocuklar, HIV ile enfekte kanserli çocuklar ve HIV enfeksiyonu olmayan kanserli çocuklarda yaptıkları çalışmada, HHV-6 ve CMV enfeksiyonlarının sıklığını, HIV enfeksiyonu ve kanseri olan çocuklarda daha sık saptamışlardır. Çalışmada, HHV-6A varyantı, yalnızca HIV ile infekte kanser hastalarında saptandığı rapor edilmiştir.

Sunduğumuz çalışmanın kısıtlayıcı yönleri; HIV pozitif hastalarla ilgili detaylı klinik bilgiye sahip olmadığımız için bu hastalarda HHV-6 seropozitifliği ve HHV-6 varyant B'nin klinik önemini değerlendirmek mümkün olmamıştır, ayrıca çalışmaya dahil edilen hasta sayısı azdır. Buna karşın, çalışmada hem hasta grubu hem de kontrol grubunda HHV-6 DNA'sının ve varyant tiplerinin moleküler yöntemlerle belirlenmesi yönüyle ilginçtir. Ayrıca, Türkiye'de HIV pozitif hastalarda HHV-8 seropozitifliğinin araştırıldığı çalışmalar olmasına rağmen, HIV pozitif hasta grubunda HHV-6 seropozitifliği ve varyant tiplerinin araştırıldığı çalışma mevcut değildir. Çalışmamız literatür tarandığı kadarıyla Türkiye'de bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

Sonuç olarak, HIV pozitif hastalarda HHV-6 seropozitifliği ve varyant tiplerinin önemini belirlemek için daha fazla sayıda HIV pozitif hasta içeren geniş kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim olduğu görüşündeyiz.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Braun DK, Dominguez G, Pellet PE. Human Herpesvirus-6. Clin Mic Rev 1997; 10: 521-67.
2. Dolcetti R, Luca DD, Mirandola P, et al. Frequent detection of Human Herpesvirus-6 DNA in HIV associated lymphadenopathy. Lancet 1994; 344: 543.
3. Fox J, Briggs M, Tedder RS. Antibody to human herpesvirus 6 in HIV-1 positive and negative homosexual men. Lancet 1988; ii, 396-7.
4. Spira TJ, Bozeman LH, Sanderlin KC, et al. Lack of correlation

between human herpesvirus-6 infection and the course of human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1989; 161: 567-70.

5. Corbellino M, Lusso P, Gallo RC. Disseminated human herpesvirus 6 infection in AIDS. Lancet 1993; 342: 1242.
6. Lindquister GJ, Inoue N, Allen RD, et al. Restriction endonuclease mapping and molecular cloning of the Human Herpesvirus 6 variant B strain Z29 genome. Arch Virol 1996; 141: 367-79.
7. Aubin JT, Collandre H, Candotti D, et al. Several groups among human herpesvirus 6 strains can be distinguished by southernblotting and polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1991; 29, 367-72.
8. Kositanont U, Wasi C, Wanprapar N, et al. Primary infection of human herpesvirus 6 in children with infection of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 1990; 180: 50-5.
9. Munawwar A, Singh S. Human herpesviruses as copathogens of HIV infection, Their role in HIV transmission, and disease progression. J Lab Physicians 2016; 8: 5-18.
10. Contreras A, Mardirossian A, Slots J. Herpesviruses in HIV-periodontitis. J Clin Periodontol 2001; 28: 96-102.
11. Leach CT, Pollock BH, McClain KL, Parmley RT, Murphy SB, Jenson HB. Human herpesvirus 6 and cytomegalovirus infections in children with human immunodeficiency virus infection and cancer. Pediatr Infect Dis J 2002 ;21: 125-32.
12. Karlı B, Önel M, Eraksoy H, Ağaçfidan A. İstanbul'da anti-HIV-1 pozitif hastalarda HHV-8 prevalansının araştırılması. Mikrobiyol Bul 2013; 47: 493-9

Doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansının araştırılması

Investigation of toxoplasmosis, rubella and cytomegalovirus seroprevalence in women of childbearing age

✉ Fatih Temoçin¹, ✉ Hatice Köse²

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

² Yozgat Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Yozgat, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Konjenital enfeksiyonlar ölü doğum ve perinatal morbiditenin önemli bir sebebidir. Antenatal tarama testleri yapılması kararının verilmesinde bölgesel seropozitiflik oranlarının bilinmesi önemlidir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs (CMV) seropozitifliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2017 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında, Yozgat Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışan toksoplazma, rubella ve CMV antikorları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya, 15-47 yaş arası kadınlar dahil edilmiştir. 2447 kadının toksoplazma, 2612 kadının rubella ve 873 kadının CMV seroloji sonuçları ve yaşları SPSS 15.0 istatistik paket programına kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, toksoplazma IgM %0, toksoplazma IgG %27, rubella IgM %1,3, rubella IgG %92, CMV IgM %1,1, CMV IgG %99 oranında pozitif saptanmıştır. Toksoplazma IgG pozitif olan grubun yaş ortalaması 30±5,9 iken, IgG negatif olan grupta 27,7±5,6 olduğu görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.00).

Sonuç: Toksoplazma için sadece risk grubunda olan, enfeksiyondan şüphelenilen, immunsuprese veya HIV pozitif bireylere prenatal tarama yapılmasının, gebe ve gebelik planı olan kadınlara eğitim verilmesinin ve akut enfeksiyon durumunda tedavi planlanmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Rubella için taramaların yapılması ve seronegatif kadınlara gebelik öncesi veya gebelikten sonra aşı yapılması önerilmelidir. Fakat CMV seropozitifliğinin yüksek olması nedeniyle sadece bulaş için risk grubunda olan kadınlara tarama yapılması ve konjenital CMV enfeksiyonu ve korunma önlemleri ile ilgili eğitim verilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, seroprevalans

ABSTRACT

Introduction and Aim: Congenital infections are an important cause of stillbirth and perinatal morbidity. It is important to know the regional seropositivity rates when making the decision to conduct antenatal screening tests. Therefore, in this study, it is aimed to investigate the seropositivity of toxoplasma, rubella, and cytomegalovirus (CMV) in women of childbearing age.

Material and Method: During the period of January–2017 and January–2018, Toxoplasma, Rubella, and CMV antibodies in Yozgat City Hospital Microbiology Laboratory were retrospectively screened. Women between 15 and 47 years of age were included in the study. Of them, for 2447 women, the results of toxoplasmosis, for 2612 women of rubella and for 873 women of CMV serology and their age were recorded in SPSS 15.0 statistical package program.

Findings: In our study, toxoplasma IgM 0%, toxoplasma IgG 27%, rubella IgM 1.3%, rubella IgG 92%, CMV IgM 1.1%, CMV IgG 99% were found to be positive. The mean age of the toxoplasma IgG positive group was 30 ± 5.9, while it was 27.7 ± 5.6 in the IgG negative group and this difference was statistically significant (p: 0.00).

Conclusion: We think that prenatal screening for toxoplasma is appropriate only at risk group, suspected infection, the immunocompromised or HIV-positive individuals. It would be appropriate to provide education to pregnant and women with pregnancy plans and to plan treatment in case of acute infection. It is recommended that screening for rubella and vaccination of seronegative women be given before or after pregnancy. However, due to high CMV seropositivity it may be appropriate to screen only women at a risk for transmission and to provide training in congenital CMV infection and prevention measures.

Keywords: Toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, seroprevalence

Sorumlu yazar: Hatice Köse, Yozgat Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 66060, Yozgat, Türkiye

E-posta: drhaticekose@hotmail.com

Geliş Tarihi: 21.05.2019 **Kabul Tarihi:** 26.11.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.568514

XIX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (28-31.03.2018, Antalya)'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Cite this article as: Temoçin F, Köse H. Doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansının araştırılması. J Health Sci Med 2020; 3(1): 16-19.

GİRİŞ

Tüm konjenital anomalilerin %2-3'ü perinatal enfeksiyonlarla ilişkilidir. TORCH (toksoplazmozis, sifiliz, varisella-zoster, rubella, sitomegalovirüs (CMV), herpes enfeksiyonları) konjenital anomalilerle ilişkili en sık enfeksiyonlardandır (1). Konjenital enfeksiyonlar aynı zamanda ölü doğum ve perinatal morbiditenin önemli bir sebebidir. Bu enfeksiyonlar hepatosplenomegali, kalp ve cilt lezyonları, mikrosefali, hidrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon, işitme kaybı ve koryoretinitine sebep olabilmektedir. Bu patojenlerin çoğu için tedavi veya önleme stratejileri mevcuttur, erken tanı için prenatal taramayı içeren ulusal ve uluslararası standartlar ve protokoller mevcuttur (2). Antenatal tarama için önerilen testler enfeksiyon epidemiyolojisindeki değişmelere, maliyete ve önerilen testlerin varlığına göre popülasyonlar arasında ve zaman içerisinde değişmektedir ve tarama kararının verilmesi için, bölgesel seropozitiflik oranlarının bilinmesi gereklidir (3). Bu nedenle bölgesel olarak prenatal tarama kararı verilmesine katkı sağlayacağı düşünüldüğünden doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirüs (CMV) seropozitifliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

01 Ocak 2017 ile 01 Ocak 2018 tarihleri arasında, Yozgat Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na toksoplazma, rubella ve CMV serolojisi çalışılması için gönderilen 15-47 yaş arası kadın hastaların sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Toksoplazma serolojisi çalışılan 2447 hasta, rubella serolojisi çalışılan 2612 hasta ve CMV serolojisi çalışılan 873 hasta kayıt altına alınmıştır. Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında, toksoplazma, rubella ve CMV serolojisi kemiluminesans immunoassay yöntemi ile (UniCel DxI 800, Beckman Coulter®, USA) çalışılmaktadır. Çalışılan ticari kitlerin referans aralıklarına göre toksoplazma IgM için <0,8 S/CO değerler negatif, 0,8-1 S/CO arası değerler ara değer, >1 S/CO değerler pozitif ve toksoplazma IgG için <4 IU/ml değerler negatif, 4-6 IU/ml arası değerler ara değer, >6 IU/ml değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. Rubella IgM ve IgG için <10 aU/ml negatif, 10-15 aU/ml arası değerler ara değer, >15 aU/ml değerler pozitif, CMV IgM için <0,8 COI negatif, 0,8-1 COI ara değer, >1 COI pozitif, CMV IgG için < 15 IU/ml negatif, > 15 IU/ml pozitif olarak kabul edilmiştir.

İstatistik: Verilerin analizinde SPSS versiyon 15.0 istatistiksel paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL), sonuçların dağılımını göstermede, tanımlayıcı istatistiklerden yüzde (%) kullanılmıştır. Seroloji sonuçları ile yaş arasındaki istatistiksel analiz için ise Ki-kare testi kullanılmıştır. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Durum: Kurum onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda, 2447 kadının toksoplazma, 2612 kadının rubella ve 873 kadının CMV seroloji sonuçları değerlendirilmiştir.

Tablo. Toksoplazma, rubella ve CMV antikor sonuçları

	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam
Toksoplazma IgM	0 (0)	2447 (100)	2447
Toksoplazma IgG	661 (27)	1786 (73)	2447
Rubella IgM	35 (1,3)	2577 (98,7)	2612
Rubella IgG	2403 (92)	209 (8)	2612
CMV IgM	10 (1,1)	863 (98,9)	873
CMV IgG	864 (99)	9 (1)	873

rilmiştir. Toksoplazma IgM %0, toksoplazma IgG %27, rubella IgM %1,3, rubella IgG %92, CMV IgM %1,1, CMV IgG %99 oranında pozitif saptanmıştır (**Tablo**).

Serolojisi çalışılan hastaların yaş ortalamasına bakıldığında toksoplazma için $28,3 \pm 5,8$, rubella için $28,2 \pm 5,7$, CMV için $28,2 \pm 5,8$ olduğu görülmüştür. Toksoplazma IgG pozitif olan grubun yaş ortalaması $30 \pm 5,9$ iken, IgG negatif olan grupta $27,7 \pm 5,6$ olduğu görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0,00). Rubella ve CMV IgG pozitif ve negatif grubun yaş ortalaması arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Klasik triadı koryoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyon olan konjenital toksoplazmozis, her 1000 canlı doğumda 0,01-0,1 oranında görülmektedir (2). Çalışmamızda doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma IgM pozitifliği saptanmamışken, toksoplazma IgG pozitifliği %27 olarak saptanmıştır. Toksoplazma seroprevalansının sosyoekonomik düzey, iklim ve çevre şartları ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişiklik gösterdiği bilinmektedir (4,5). Ülkemizde farklı bölgelerden yapılmış olan çalışmalarda Güneydoğu Anadolu bölgesinde daha yüksek oranlarda olmak üzere %0,2-4,6 arasında toksoplazma IgM pozitifliği, %17,5-69,6 oranlarında IgG pozitifliği bildirilmiştir (4-13). Toksoplazma IgG pozitifliğinin yaş ile arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (5,6). Bizim çalışmamızdaki toksoplazma IgG pozitif olan grupta yaş ortalamasının, negatif olan gruba göre daha yüksek olması da bu veriyi destekler niteliktedir ve bunun sebebinin yaş ile birlikte artmış temasa bağlı olabileceği düşünülmüştür. Toksoplazma enfeksiyonu önleme programları ve tarama stratejileri ülkeler arasında farklılık göstermektedir (14). Toksoplazmozis insidansı düşük olan Kanada, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri gibi çoğu ülkede rutin tarama önerilmemekle birlikte, Avusturya, Fransa ve Slovenya'da zorunlu tarama programı uygulanmaktadır (14,15). Toksoplazma serolojik taraması sadece gebelerde primer enfeksiyon için risk altında olanlara, enfeksiyondan şüphelenilmesi durumunda veya TORCH enfeksiyonunu destekleyen ultrason bulguları varlığında önerilmez. İmmünsuprese veya HIV pozitif gebelere de reaktivasyon ve toksoplazma ensefaliti için risk olduğundan dolayı tarama önerilmelidir. Gebelik planlayan ve gebe olan tüm kadınlara toksoplazma enfeksiyonunu önlemek için eğitim verilmelidir (16). Ülkemizde yapılmış olan konjenital toksop-

lasma enfeksiyonunun araştırıldığı bir çalışmada 84.587 gebede, % 0.64 Toksoplazma IgM pozitifliği saptandığı ve 33 hastaya profilaktik tedavi verildiği ve hiç konjenital enfeksiyon tespit edilmediği belirtilmiştir (17). Çalışma sonuçlarımız ve literatür bilgileri ile prenatal Toksoplazma taramasının sadece risk grubunda olan, enfeksiyondan şüphelenilen, immunsuprese veya HIV pozitif bireylere yapılmasının, gebelik planlayan ve gebe olan tüm kadınlara ise enfeksiyondan korunma önlemleri ile ilgili eğitimlerin verilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Rubella enfeksiyonu gebelerde düşük, ölü doğum ve konjenital rubella sendromuna (KRS) sebep olabilmektedir. Dünyada tahmini olarak her yıl 110.000 infantta KRS görülmektedir. KRS'de sensorinoral sağırılık, katarkt, kardiyak ve diğer oküler defektler görülebilmektedir (2). Ülkemizde genişletilmiş bağışıklama programı kapsamında 2006 yılından itibaren rubella aşısı yapılmaktadır (7,18). Çalışmamızda rubella IgM %1,3, rubella IgG %92 oranında pozitif bulunmuştur. Ülkemizde çeşitli çalışmalarda rubella IgM pozitifliği % 0,1-4,9 arasında, rubella IgG pozitifliği ise %76,5-99,5 arasında bildirilmiştir (5,7,9-12,18-21). Çalışmamızda rubella IgG pozitif ve negatif olan grubun yaş ortalaması arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Rubella IgG pozitifliği ile yaş arasındaki ilişkiye baktığımızda farklı çalışmalarda yaşla birlikte seropozitifliğin azaldığının veya anlamlı farklılık olmadığı bildirildiği görülmüştür (5,12,20,22). Korunmak için etkin aşısının olması nedeniyle prenatal tarama yapıp seronegatif olanların aşılarının tamamlanmasının, gebe olanlara ise gebelik sonrası aşı önerilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

Konjenital CMV enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde %0.6-6.1 oranında görülmektedir, işitme kaybı ve santral sinir sistemi anomalilerine sebep olur. Mikrosefali, periventriküler kalsifikasyon, hepatosplenomegali, assit, hidrops ve perikardiyal efüzyon da görülebilir. Çalışmamızda CMV IgM %1,1, CMV IgG %99 oranında pozitif saptanmıştır. Ülkemizde yapılmış farklı çalışmalarda CMV IgM pozitifliği 0,1-2,46 arasında, CMV IgG pozitifliği %90.4-99.8 arasında bildirilmiştir (5,8-10,18-20). Çalışmamızda CMV IgG pozitif ve negatif olan grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ülkemizden yapılmış farklı çalışmalarda CMV seropozitifliği ile yaş grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (5,20).

CMV enfeksiyonunun gebe kadınlara en sık bulaş sebeplerinin enfekte çocukların idrar ve tükürükleri ile temas ve cinsel aktivite olduğu bilinmektedir. Özellikle bez değişimi sonrası el yıkama hastalık yayılımını azaltmaktadır ve primer CMV enfeksiyonu geçiren gebelere ve fetal CMV enfeksiyonunda rutin antiviral tedavi ve hiperimmünglobulin önerilmemektedir (23). Bölgemizde seroprevalansın yüksek olması nedeniyle bebek bakıcısı veya kreşte çalışan kadınlar gibi risk grubunda olan bireylerin taranması ve seronegatif olanlara hastalığın bulaş yolu ve korunma önlemleri ile ilgili eğitim verilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; toksoplazma için sadece risk grubunda olan, enfeksiyondan şüphelenilen, immunsuprese veya HIV pozitif bireylere prenatal tarama yapılması, gebe veya gebelik planlayan bireylere eğitim verilmesinin ve akut enfeksiyon durumunda tedavi planlanmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda hiç akut toksoplazma enfeksiyonu saptanmamış olması da taramanın maliyet etkin olmadığını düşündürmektedir. Rubella için taramaların yapılması ve seronegatif kadınlara gebelik öncesi veya gebelikten sonra aşı yapılması önerilmelidir. Fakat CMV seropozitifliğin yüksek olması, aşısının veya gebelere önerilen tedavisinin olmaması nedeniyle sadece bulaş için risk grubunda olan kadınlara tarama yapılması, konjenital CMV enfeksiyonu ve korunma önlemleri ile ilgili eğitim verilmesi uygun olacaktır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Stegman BJ, Carey JC. TORCH infections. Toxoplasmosis, other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), rubella, cytomegalovirus (CMV), and herpes infections. *Curr Women's Health Rep* 2002; 2: 253-8.
2. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH Infections. *Clin Perinatol* 2015; 42: 77-103
3. Özerol İH. Gebe kadınlarda viral enfeksiyonlar. İnönü Üniversitesi Tıp Fak Derg 2008; 15: 291-8
4. Pekintürk N, Çekin Y, Gür N. Antalya ilinde bir mikrobiyoloji laboratuvarına *Toksoplazma gondii* antikorları araştırılması amacıyla başvuran doğurganlık yaş grubu kadın olgulara ait sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2012; 36: 96-9.
5. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, et al. Gebelerde *Toxoplasma gondii*, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı. *Dicle Tıp Derg* 2014; 41: 326-31.
6. Aşçı Z, Akgün S. Afyon ilinde bir seroloji laboratuvarına *Toxoplasma gondii* antikorları araştırılması amacıyla başvuran olgulara ait sonuçların değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2015; 39: 9-12.
7. Aşık G, Ünlü BS, Er H, et al. Afyon bölgesinde gebelerde Toksoplazma ve Rubella seroprevalansı. *Pam Tıp Derg* 2013; 6: 128-32.
8. Kılınç Ç, Güçkan R, Aydın O, et al. Amasya bölgesindeki gebelerde Toksoplazma ve sitomegalovirüs seroprevalansı. *Eur J Health Sci* 2015; 1: 72-5.
9. Kasap B, Öner G, Küçük M, et al. Muğla'daki gebelerin toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve hepatit prevalansının değerlendirilmesi. *Tepecik Eğit ve Araşt Hast Derg* 2017; 27: 31-6.
10. Kiriş Satılmış Ö, Yapça ÖE, Yapça D, Çatma T. Sorgun Devlet Hastanesi'ne başvuran gebelerde rubella, sitomegalovirüs ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *İKSST Derg* 2014; 6: 90-6.
11. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van yöresindeki gebelerde sitomegalovirüs, rubella ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *Van Tıp Derg* 2009; 16: 6-9.
12. Tekin A, Deveci Ö, Yula E. Mardin'de doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma ve rubella antikor seroprevalansı. *Klin Den Ar Derg* 2010; 1: 81-5.
13. Tekay F, Özbek E. Çiğ köftenin yaygın tüketildiği Şanlıurfa ilinde kadınlarda *Toksoplazma gondii* seroprevalansı. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2007; 31: 176-9.

14. Prusa A-R, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005648.
15. Chaudry SA, Gad N, Koren G. Toxoplasmosis and pregnancy. *Can Fam Physician* 2014; 60: 334-6.
16. Paquet C, Yudin MH. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *G Obstet Gynaecol Can* 2013; 35: 78-9.
17. Sert ÜY, Özgü Erdiñ AS, Gökay S, Engin Üstün Y. Toxoplasma screening results of 84.587 pregnant woman in a tertiary referral center in Turkey. *Fetal Pediatr Pathol* 2019; 38: 307-16
18. Akpınar O, Akpınar H. Gebe kadınlarda rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansının ELISA yöntemi ile araştırılması. *Balıkesir Sag Bil Derg* 2017; 6: 11-5.
19. Sağlam D, Mutlu Sarıgüzel F, Hürmet Öz HT, Yağmur, Erçal BD. Doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella ve sitomegalovirus prevalansının araştırılması. *Abant Med J* 2016; 5: 47-51.
20. Varıcı Balcı FK, Arslan A, Sertöz R. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran gebelerde rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı. *Ege Tıp Derg* 2014; 53: 179-83.
21. Dundar Ö, Çelik S, Tütüncü L, Ergür AR, Atay V, Müngen E. 2000-2005 yılları arasında kliniğimizde doğum yapan gebelerde hepatit B, hepatit C, HIV, toksoplazma ve rubella prevalansının araştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bül* 2009; 40: 1-9.
22. Toklu GD. Gebelerde toksoplazma, rubella virüs ve sitomegalovirus'a karşı oluşan antikorların sıklığı. *J Clin Anal Med* 2013; 4: 38-40.
23. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000 Research* 2018; 7: 255.

İlaç kaynaklı tıbbi hata/olay bildirimlerin Dünya Sağlık Örgütü "Hasta Güvenliği Uluslararası Sınıflandırması"na göre değerlendirilmesi

Evaluation of medication related medical errors/events according to the World Health Organization "International Classification for Patient Safety"

Yasemin Aslan

BAU Göztepe Medical Park Hastanesi, Kalite Birimi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sağlık kurumlarında etkili bir güvenlik kültürü oluşturmanın temel hedeflerinden biri tıbbi hataların azaltılmasıdır. Dünya genelinde en sık yapılan tıbbi hata türlerinden biri ilaç hatalarıdır ve bu hatalar hasta güvenliği açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı, bir üniversite hastanesindeki ilaç kaynaklı olay bildirimlerin Dünya Sağlık Örgütü Hasta Güvenliği Uluslararası Sınıflandırma Sistemi ve zarar derecelerine göre değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın evrenini İstanbul Anadolu Yakası'nda yer alan bir üniversite hastanesinde 01.01.2015-30.06.2017 tarihleri arasında kalite yönetim sistemi üzerinden elektronik olarak yapılan ilaç kaynaklı olay bildirimler oluşturmaktadır.

Bulgular: Çalışma bulgularına göre, toplam 369 ilaçla ilgili bildirim yapılmış olup, tüm bildirimler arasında ilaç kaynaklı olay bildirimlerin oranı %24,67 olarak bulunmuştur. DSÖ sınıflandırma sistemine göre bu bildirimlerin %27,10'unun istem/reçeteleme, %20,87'si hazırlık/doz ayarlama, %20,33'ünün izlem, %19,24'ünün uygulama ve %10,03'ünün depolama aşamalarında meydana geldiği tespit edilmiştir. Hataların %56,91'inin hastaya zarar vermediği, %24,39'unun hafif zarar, %18,43'ünün orta dereceli zarar ve %0,27'sinin şiddetli zarar veren kategoride yer aldığı görülmüştür.

Sonuç: Sonuçlar değerlendirildiğinde ilaçla ilgili olay bildirimlerin en fazla istem/reçeteleme ve hazırlık/doz ayarlama aşamalarında meydana geldiği ve hataların büyük bir kısmının hastaya zarar vermediği belirlenmiştir. Bu kategorilerde yer alan hatalar hastaya ulaşmayan ramak kala olaylar olduğu için kurum adına iyileştirme fırsatları yakalamak açısından önemlidir. Alınacak aksiyonlarla uzun vadede ilaç hatalarının azaltılması mümkündür.

Anahtar Kelimeler: İlaç hatası, sınıflandırma, Dünya Sağlık Örgütü

ABSTRACT

Aim: The main objective of creating an effective safety culture in health institutions is to reduce medical errors. One of the most common types of medical errors worldwide is medication errors and these errors are a major threat to patient safety. The aim of this study is to evaluate medication related events in a university hospital according to the World Health Organization International Classification for Patient Safety and degree of harm.

Material and Method: The universe of the research consists of medication related events notifications made on a quality management system between 01.01.2015 and 30.06.2017 in a university hospital located on the Asian side of Istanbul.

Results: According to the findings of the study, a total of 369 medication related events were made, and the rate of medication related events notifications among all reports was 24.67%. According to the World Health Organization classification system, it was determined to 27.10% of these events are prescribing, 20.87% are preparation/dispensing, 20.33% monitoring, 19.24% administration and 10.03% storage. It was found that 56.91% of the errors did not harm the patient, 24.39% of them caused mild harm, 18.43% of them caused moderate harm and 0.27% of them caused severe harm.

Conclusion: When the results are evaluated, it is found that medication related events mostly occurred during the prescribing and preparation/dispensing stages and most of the errors did not harm the patient. The errors in these categories are important for finding improvement opportunities on behalf of the institution since they are events that do not reach the patient. It is possible to reduce medication errors in the long term by taking improvement action.

Keywords: Medication error, classification, World Health Organization

Sorumlu Yazar: Yasemin Aslan, BAU Göztepe Medical Park Hastanesi, Kalite Birimi, 23 Nisan Sok., Merdivenköy, 34732, İstanbul, Türkiye

E-posta: yaseminorakci10@gmail.com

Geliş Tarihi: 28.08.2019 **Kabul Tarihi:** 26.10.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.612510

Cite this article as: Aslan Y. İlaç kaynaklı tıbbi hata/olay bildirimlerin Dünya Sağlık Örgütü "Hasta Güvenliği Uluslararası Sınıflandırması"na göre değerlendirilmesi. J Health Sci Med 2020; 3(1): 20-25.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hasta güvenliğini, sağlık bakımıyla ilişkili olan ve hastaları etkileyen istenmeyen olayların önlenmesi olarak tanımlamaktadır (1). Hastanelerde yaşanan tıbbi hataların hastalara zarar verdiği gösterildiğinden bu yana, hastanelerin tehlikeli yerler olabileceği fark edilmiştir (2,3). Sağlık hizmet kalitesinin en öncelikli göstergelerinden birinin tıbbi hatalar olduğu bilinmektedir (3,4). ABD’de 2013 yılı istatistiklerine göre tıbbi hatalar ölüm nedenleri arasında kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (5). Hastaneye başvuran her on hastadan birinin tıbbi hata nedeniyle zarar gördüğü tespit edilmiştir (6-8).

Dünya Sağlık Örgütü’ne göre ilaç hataları sağlık hizmetlerinde en sık karşılaşılan olaylar arasında yer almaktadır (9). Joint Commission’a 2018 yılı içerisinde akredite veya gönüllü kuruluşlar tarafından en sık bildirim yapılan sentinel olaylar arasında ilaç hataları da yer almaktadır (10). İlaç hatalarının nedenleri değerlendirildiğinde, sağlık profesyonelleriyle ilişkili faktörler arasında; eğitim eksikliği, yorgunluk, yetersiz deneyim, hasta hakkında yeterli bilgiye sahip olmama, yetersiz risk algısı, fiziksel ve duygusal sağlık sorunları ve zayıf iletişim yer almaktadır. Hasta ile ilişkili faktörler arasında; hastanın eğitim seviyesi, kişiliği, dil bariyeri ve klinik vakaların karmaşıklığı yer almaktadır. Çalışma ortamı ile ilgili nedenler arasında; dikkat dağınıkları ve bölünmeler, iş yükü ve zaman baskısı, standart protokol ve prosedürlerin eksikliği, havalandırma, aydınlatma, sıcaklık gibi fiziksel çalışma ortamındaki sorunlar ve kaynak eksikliği yer almaktadır. İlaçlarla ilişkili faktörler arasında ise ilaçların isimlendirilmesi, etiketlenmesi ve paketlenmesi ile ilgili durumlar yer almaktadır (11-15).

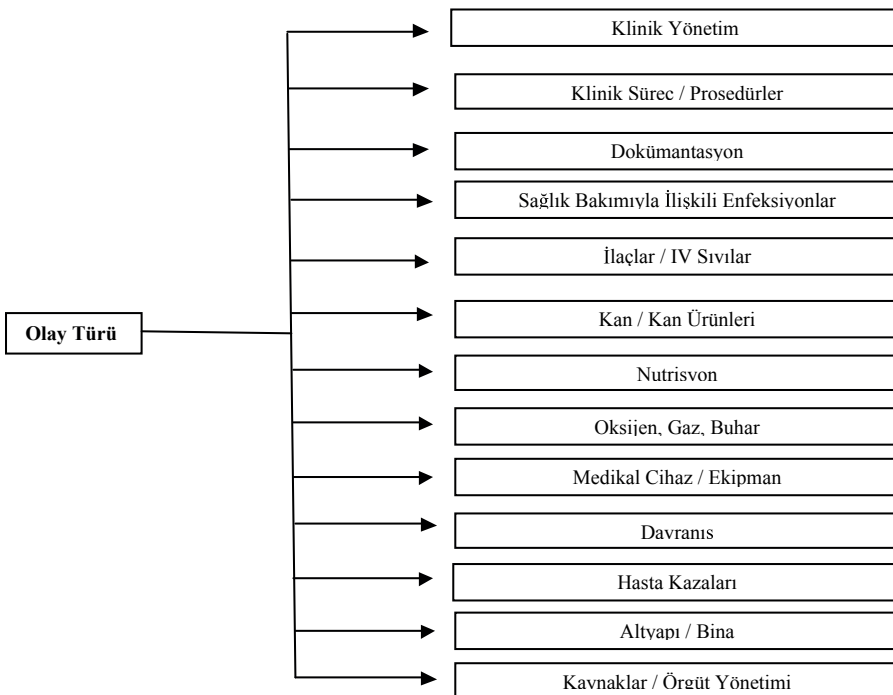
Tıbbi hatalardan öğrenmenin bir yolu etkili bir olay raporlama sistemi kullanılmasıdır (16). İngiltere’de Ulusal Hasta Güvenliği Ajansı’na raporlanmış olayların incelendiği bir ça-

lışmada hata raporlama sistemlerinin kurumun güvenlik kültürü üzerinde olumlu bir etki yarattığı (17), olayların küresel bir bakış açısıyla göz önüne alınması gerektiği ve daha yüksek raporlama oranlarının daha olumlu bir güvenlik kültürüyle ilişkilendirildiği tespit edilmiştir (2). Dünya genelinde bugüne kadar Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Joint Commission (JC), Institute for Healthcare Improvement (IHI), Healthcare Performance Improvement (HPI) gibi kurumlar ve ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı ulusal düzeyde olay raporlama sistemleri geliştirmiştir. DSÖ evrensel olarak kabul görmüş standart bir olay sınıflandırma sisteminin bulunmaması nedeniyle uluslararası çerçevede ortak bir dil oluşturarak karşılaştırmalar yapılmasını sağlamak, potansiyel hasta güvenliği sorunlarını tanımlayarak yüksek öncelikli alanları belirlemek, sistem ve insan faktörlerinin rollerini incelemek ve sağlık politikalarını belirlemek amacıyla 2005 yılında iki aşamalı, web tabanlı, yaklaşık 700 kişinin katıldığı Delphi tekniğiyle bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir (7,18-21).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma bir üniversite hastanesinde 01.01.2015-30.06.2017 tarihleri arasında elektronik olarak bildirim yapılan ilaç kaynaklı 369 olay bildirim DSÖ Hasta Güvenliği Uluslararası Sınıflandırma Sistemi ve hastalar üzerindeki zarar derecesine göre değerlendirilmesi temeline dayanan tanımlayıcı tipte retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızın amacı, bir üniversite hastanesindeki ilaç kaynaklı olay bildirimlerin DSÖ Hasta Güvenliği Uluslararası Sınıflandırma Sistemi ve zarar derecelerine göre sınıflandırılmasıdır (**Şekil 1**).

Tablo 1’de Dünya Sağlık Örgütü’nün ilaç ve iv sıvılar ile ilgili sınıflandırma sistemi yer almaktadır. Bu sınıflandırma sistemi kapsamında ilaç kaynaklı olaylar istem/reçeteleme, hazırlık/doz ayarlama, sunum/paketleme, dağıtım, uygulama-



Kaynak: McElroy ve ark., 2016.

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü Hasta Güvenliği Uluslararası Sınıflandırma Sistemi

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü ilaç hataları sınıflandırma sistemi

İlaçlar/IV Sıvılar	
	<ul style="list-style-type: none"> · İstem/Reçeteleme · Hazırlık/Doz ayarlama · Sunum/Paketleme · Dağıtım · Uygulama · Tedarik/Sipariş · Depolama · İzlem

Kaynak: WHO, 2009

ma, tedarik/sipariş, depolama ve izlem şeklinde sekiz kategoride sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2'de olayların hastalar üzerindeki zarar dereceleri yer almaktadır.

Tablo 2. Olayların hasta üzerindeki zarar derecelerine göre sınıflandırılması

Zarar Derecesi	Tanım
Zarar yok	Hastada tedavi ihtiyacı duyulan bir semptom yoktur.
Hafif zarar	Hasta semptomları hafiftir. Fonksiyon kaybı/zarar minimal veya orta düzeyde fakat kısa sürelidir; minimum düzeyde müdahale gerekir.
Orta dereceli zarar	Hasta semptomları müdahale gerektirir. Hastanın hastanede kalış süresinin uzamasına neden olur veya kalıcı ya da uzun süreli fonksiyon kaybı/zarara neden olur.
Şiddetli zarar	Hasta semptomları hayat kurtarıcı müdahale gerektirir. Yaşama süresinde kısalma, kalıcı veya uzun süreli fonksiyon kaybı/zarara neden olur.
Ölüm	Bütün ihtimaller değerlendirildiğinde, hastanın ölümünün olay kaynaklı veya kısa dönemde olayın katkısı ile gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Kaynak: WHO, 2009

Etik Durum: Bu araştırma hastane yönetiminin izni ve etik kurul onayı (Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Etik Kurulu, 09.10.2017-176) alınarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Araştırma bulgularına göre; ilaçlarla ilgili bildirimlerin %27,10'unun istem/reçeteleme, %20,87'sinin hazırlık/doz ayarlama, %20,33'ünün izlem, %19,24'ünün uygulama, %10,03'ünün depolama aşamalarında meydana geldiği tespit edilmiştir. Sunum/paketleme, dağıtım ve tedarik/sipariş aşamasında meydana gelen hataların oranı aynı olup %0,81 olarak bulunmuştur (**Tablo 3**).

Tablo 4'te ilaçlar ve iv sıvılar ile ilgili bildirimlerin hastalar üzerindeki zarar dereceleri yer almaktadır. Buna göre hastaların %56,91'inin herhangi bir zarar görmediği, %24,39'unun hafif zarar, %18,43'ü orta dereceli zarar ve %0,27'si şiddetli zarar gördüğü tespit edilmiştir.

Tablo 3. İlaçlar/iv sıvılar ile ilgili olay bildirimlerin alt kategorilere göre sınıflandırılması

Olay Türü	Süreç	n	%
İlaçlar/IV Sıvılar	İstem/Reçeteleme	100	27,10
	Hazırlık/Doz ayarlama	77	20,87
	İzlem (advers etki)	75	20,33
	Uygulama	71	19,24
	Depolama	37	10,03
	Sunum/Paketleme	3	0,81
	Dağıtım	3	0,81
	Tedarik/Sipariş	3	0,81
TOPLAM		369	100,00

Tablo 4. İlaçlar/iv sıvılar ile ilgili bildirimlerin hastalar üzerindeki zarar derecelerine göre sınıflandırılması

Zarar Derecesi	n	%
Zarar Yok	210	56,91
Hafif Zarar	90	24,39
Orta Dereceli Zarar	68	18,43
Şiddetli Zarar	1	0,27
Ölüm	0	0
Toplam	369	100,00

TARTIŞMA VE SONUÇ

Raporlama sistemleri, çalışanlarının hizmet sunum süreci içerisinde karşılaştıkları olayları kayıt altına alıp, bunların iyileştirilmesine yönelik aksiyonların alınmasını sağlayan düzenlemelerdir (22). Özellikle kritik olayların takip edilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltma etkisi açısından önemlidir (23). Birçok ülke olayların raporlanmasını yasal düzenlemelerine zorunlu bir unsur olarak eklemiştir (24). Örneğin, Danimarka'da sağlık çalışanlarının olay raporlamaları zorunludur ve bu durum mevzuatta yazılı olarak belirtilmiştir (25).

İlaç hataları tıbbi hatalar arasında önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda ilaç kaynaklı olay bildirimlerin tüm olay bildirimler içerisindeki oranı %24,67 olarak bulunmuştur. Bali'deki bir hastanede yapılan çalışmada, araştırma bulgularımızı destekler nitelikte ilaç hata oranı %20,4 olarak bulunmuştur (26). Benzer şekilde Saravi ve ark. (27) İran'da yapmış oldukları çalışmada, olay bildirimlerin %28'ini ilaç hatalarının oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Boston Çocuk Hastanesi'nde yapılan çalışmada; olayların %77'sinin ilaç kaynaklı olduğu tespit edilmiştir (28). Ülkemizde Çırpı ve ark. (29)'nın en çok karşılaşılan mesleki hataların tespitine yönelik yapmış oldukları çalışmada, katılımcıların en çok karşılaştıkları mesleki hataların %47 oranıyla ilaç hataları olduğu tespit edilmiştir. Gökdoğan ve Yorgun (30)'un İzzet Baysal Bolu Devlet Hastanesi'nde yapmış oldukları çalışmada, hemşirelerin en sık yaptıkları tıbbi hatanın %24 oranıyla ilaç hataları olduğu, İstanbullu ve ark. (31)'nin yapmış oldukları çalışmada ise ilaç hataları

rının %15,2 oranıyla en sık yaşanan hasta güvenliği olayları arasında yer aldığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hataların %27,10'unun istem/reçeteleme, %20,87'sinin hazırlık/doz ayarlama, %20,33'ünün izlem, %19,24'ünün uygulama aşamalarında meydana geldiği tespit edilmiştir. Hataların %56,91'inin hastaya zarar vermediği, %24,39'unun hafif zarar, %0,27'sinin ise şiddetli zarar verdiği bulunmuştur. IOM araştırma sonuçlarımızı destekler nitelikte en yaygın ilaç hatalarının istem ve uygulama hataları olduğunu belirtmiştir (32). Hicks ve ark. (33) ilaç hatalarını inceledikleri çalışmada; reçeteleme hatalarını %21, hazırlama ve doz ayarlama hatalarını %22, uygulama hatalarını %33, izlem hatalarını %1 olarak tespit etmişlerdir. Bu hataların %35'i hastaya ulaşmayan ramak kala olay, %49'u hastaya ulaşan hata kategorisinde yer alıp, %2'sinin hastaya zarar veren veya hastanın zarar görmesine katkıda bulunabilecek düzeyde olduğu belirlenmiştir. Diğer bir çalışmada ilaç hatalarının %6'sının ciddi mortalite ve morbiditeye neden olduğu tespit edilmiştir (34).

Massachusetts'de ilaç hatalarının tespiti amacıyla yapılan bir çalışmada; hataların %72,2'sinin hastaya yansıyan ve küçük çapta zarar veren hatalar, %27,8'inin ise ramak kala ilaç hataları olduğu tespit edilmiştir. Hastaya yansıyan ve küçük çapta zarar veren ilaç hatalarının %94'ünün istem/reçeteleme ve %5'inin uygulama aşamasında meydana geldiği; ramak kala ilaç hatalarının %60'ünün istem/reçeteleme, %23'ünün uygulama, %9,1'inin hazırlama/doz ayarlama ve %0,22'sinin izlem aşamasında meydana geldiği tespit edilmiştir (35). Brezilya'da yapılan bir çalışmada; hazırlık ve doz ayarlama sürecinde tespit edilen 1707 hatanın çalışmamızla uyumlu bir şekilde %42,4'ünün istem/reçeteleme hataları olduğu tespit edilmiştir (36). Ghaleb ve ark. (37) İngiltere'de beş hastanede yapmış oldukları çalışmada, istem/reçeteleme aşamasında meydana gelen hata sıklığının %13,2, uygulama aşamasında meydana gelen hata sıklığının %19,1 olduğunu tespit etmiştir. İlaçla ilgili olay bildirimlerin incelendiği bir çalışmada, bildirimlerin %50,01'inin uygulama, %18,45'inin istem/reçeteleme, %16,54'ünün hazırlık/doz ayarlama, %4,49'unun izlem aşamasında meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu olayların %83,46'sının hastaya zarar vermeyen kategoride yer aldığı, %0,15'inin ise ölüm veya ciddi düzeyde zarar verdiği tespit edilmiştir (38). Wundavalli ve ark. (39) Hindistan'da yapmış oldukları çalışmada en sık karşılaşılan ilaç hatalarının %30 oranıyla uygulama hataları olduğunu tespit etmişlerdir. Alrwisian ve ark. (40) İskoçya'da elektronik ortamda raporlanan ilaçlarla ilgili olay bildirimleri değerlendirdikleri çalışmada; olayların %6,1'inin hastaya zarar verdiği, hataların %59'unun uygulama, %10,8'inin reçeteleme, %9,9'unun hazırlık/doz ayarlama aşamasında meydana geldiği tespit edilmiştir. Ernawati ve ark. (26) yapmış olduğu çalışmada, en sık yapılan ilaç hatalarının %59 oranıyla uygulama hataları, %20 oranıyla reçeteleme hataları ve %14 oranıyla hazırlık/doz ayarlama hataları olduğu tespit edilmiş ve bu hataların %2,4'ünün ciddi olduğu tespit edilmiştir. Gudik-Sørensen (41) Danimarka Hasta Güvenliği Veri Tabanına bildiri yapılan ilaçlarla ilgili advers olayları incelediği çalışmasında, bildirimlerin

%31'inin reçeteleme, %29'unun uygulama ve %19'unun hazırlık/doz ayarlama kategorilerinde olduğunu tespit etmiştir. Elden ve Ismail (42) çalışmalarında istem/reçeteleme hata oranını %38,1; uygulama hatalarını %20,9; izlem hatalarını %18,3; hazırlama hatalarını %12,3; doz ayarlama hatalarını %10,4 olarak bulmuşlardır. Shehata ve ark. (43) Mısır'da yapmış oldukları çalışmada, en sık görülen ilaç hata türünün %54 oranıyla istem/reçeteleme hataları olduğunu, sonrasında %25 oranıyla izlem ve %16 oranıyla uygulama hatalarının geldiğini belirtmişlerdir. NCC MERP indeksine göre bu hataların %87'si hastaya ulaşmayan veya zarar vermeyen kategoride iken, %13'ünün hastaya zarar veren kategoride olduğu tespit edilmiştir. Merino ve ark. (44), İspanya'da yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları bir çalışmada istem/reçeteleme hatalarının %34, uygulama hatalarının %28 olduğunu, bu hataların %16'sının hastalara zarar verdiği ve %82'sinin önlenemez olduğunu tespit etmişlerdir. Saravi ve ark. (27) ilaç hatalarının %15,9'unun hazırlık/doz ayarlama, %8,7'sinin reçeteleme aşamasında meydana geldiğini tespit etmişlerdir.

Ülkemizde 2016-2017 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Ulusal Güvenlik Raporlama Sistemi üzerinden bildiri yapılmış olaylar incelendiğinde; ilaç hatalarının laboratuvar hataları (%87,37) ve cerrahi hatalardan (%4,90) sonra üçüncü en sık bildiri yapılan hatalar (%4,61) arasında yer aldığı tespit edilmiştir. Bu durum ülkemizde Ulusal Güvenlik Raporlama Sistemine olay bildiri konusunda çalışanların farkındalığının düşük olduğunu göstermektedir. Çakmak ve ark. (45) ilaç hatalarının %45,40'ının istem, %20,74'ünün hazırlama, %11,63'ünün uygulama, %10,44'ünün muhafaza, %8,92'sinin transfer ve %2,88'inin uygulama sonrası aşamada meydana geldiğini tespit etmişlerdir.

İlaç hatalarının önlenmesi amacıyla; örgütün her kademesinde güvenlik kültürü ve sürekli gelişme felsefesinin benimsenmesi, olay raporlama sisteminin kurulması, olayların raporlanması ve gözden geçirilmesi, disiplinler arası ilaç güvenliği ekibinin oluşturulması, nitelikli ve yeterli insan gücünün sağlanması, bilgi sistemleri teknolojilerinden faydalanılması, etkili iletişim tekniklerinin kullanılması, yasal düzenlemeler ile görev ve yetkilerin netleştirilmesi, bilimsel gelişmelerin takip edilmesi, otomatik doz hesaplaması yapan, kısaltmaların kullanılmadığı elektronik ilaç istem programlarının kullanılması önemlidir (46-49). Bununla birlikte ilaç protokolleri ile ilgili standartların oluşturulması, hekimler tarafından yapılan ilaç istemlerinin klinik eczacılar tarafından gözden geçirilmesi, ilaçları hazırlayan ve uygulayanların farmakolojik bilgi düzeylerinin güçlendirilmesi önerilmektedir (34,49). Ayrıca öğrenciler için klinik uygulama dönemlerinde etkili kontrol mekanizmalarının kurulması, ilaç güvenliği ile ilgili yenilikçi teknolojik yaklaşımlar kullanılmasının hasta güvenliğine katkı sağlayacağı unutulmamalıdır (50). Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Verimlilik, Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı ülkemizde ilaç hatalarının önlenmesi ve ilaç güvenliğinin sağlanması amacıyla İlaç Güvenliği Rehberi'ni yayımlamıştır (51).

Etkin bir olay bildirim sistemiyle ilaç hatalarının raporlanması, özellikle istem ve hazırlık aşamasında meydana gelen ve hastaya zarar vermeyen ramak kala olayların tespit edilerek gerekli iyileştirme aksiyonlarının alınmasıyla uzun vadede hataların önlenmesi mümkündür.

Sonuç olarak, değerlendirildiğinde ilaçla ilgili olay bildirimlerin en fazla istem/reçeteleme ve hazırlık/doz ayarlama aşamalarında meydana geldiği ve hataların büyük bir kısmının hastaya zarar vermediği belirlenmiştir. Bu kategorilerde yer alan hatalar hastaya ulaşmayan ramak kala olaylar olduğu için kurum adına iyileştirme fırsatları yakalamak açısından önemlidir. Alınacak aksiyonlarla uzun vadede ilaç hatalarının azaltılması mümkündür.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals (CAMH). Patient Safety Systems 2016: 1-54.
2. Feijter J, Grave W, Muijtjens A, Scherpbier A, Koopmans R. A comprehensive overview of medical error in hospitals using incident reporting systems, patient complaints and chart review of inpatient deaths. *Plus One* 2012; 7: 1-7.
3. Institute of Medicine (IOM) Committee on Quality of Health Care. To err is human: building a safer health system. In: Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.
4. Benjamin DM. Reducing medication errors and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 768-83.
5. Makary M, Daniel M. Medical error-the third leading cause of death in the US. *BMJ* 2016; 353: i2139.
6. Slawomirski L, Aaraaen A, Klazinga N. The economics of patient safety. OECD, 2017.
7. Hwang J, Lee S, Park H. Patient safety incident-reporting items in Korean hospitals. *Int J Quality Health Care* 2013; 25: 300-7.
8. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning system from information to action. 1st edition. Geneva: WHO Press; 2005, p:12-5.
9. WHO. Patient Safety Research a Guide for Developing Training Programmes. WHO Press, Switzerland, 2012.
10. Joint Commission Online, Quality and safety. Published by the Department of Corporate Communications. 2019.
11. Avery A, Barber N, Ghaleb M, et al. Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: the PRACtiCe study. A report for the GMC. London: General Medical Council; May 2012: 71-87.
12. Guthrie B, McCowan C, Davey P, Simpson CR, Dreischulte T, Barnett K. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse medication events: cross sectional population database analysis in Scottish general practice. *BMJ* 2011; 342: d3514.
13. Caymaz M. Sağlık personelinin tıbbi hata uygulamaları üzerine bir araştırma. *Uluslararası Yönetim Sosyal Araştırma Dergisi* 2015; 2: 1-14.
14. Özkan S, Kocaman G, Öztürk C. Çocuklarda ilaç uygulama hatalarının önlenmesine yönelik yöntemlerin etkinliği. *Türk Ped Arş* 2013; 299-302.
15. Bülbül A, Kunt A, Selalmaz M, Sözeri Ş, Uslu S, Nuhoğlu A. Çocuk hemşirelerinin ilaç uygulama ve hazırlama bilgi durumunun değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2014; 49: 333-9.
16. Gong Y. Data consistency in a voluntary medical incident reporting system. *J Med Syst* 2011; 35: 609-15.
17. Hutchinson A, Young TA, Cooper KL, et al. Trends in healthcare incident reporting and relationship to safety and quality data in acute hospitals: results from the National Reporting and Learning System. *Qual Saf Health Care* 2009; 18: 5-10.
18. McElroy LM, Woods DM, Yanes AF, et al. Applying the WHO conceptual framework for the international classification for patient safety to a surgical population. *Int J Quality Health Care* 2016; 28: 166-74.
19. WHO Conceptual framework for the international classification for patient safety. Versiyon 1.1. Final Technical Report. 2009.
20. Sherman H, Castro G, Fletcher M, et al. Towards an international classification for patient safety: the conceptual framework. *Int J Quality in Health Care* 2009; 21: 2-8.
21. WHO. Report on the Results of the Web-based Modified Delphi Survey of the International Classification for Patient Safety Overview, 2007.
22. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (SHGM) Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Güvenlik Raporlama Sistemi 2016 Yılı İstatistik ve Analiz Raporu. 2017.
23. Kantelhardt P, Müller M, Giese A, Rohde V, Kantelhardt S. Implementation of a critical incident reporting system in a neurosurgical department. *Cen Eur Neurosurg* 2011; 72: 15-21.
24. Dirnagl U, Przesdzing I, Kurreck C, Major S. A laboratory critical incident and error reporting system for experimental biomedicine. *Plos Biology* 2016; 14: 1-8.
25. Health Information and Quality Authority (HIQA). International Review of Patient Safety Surveillance Systems, 2016 January.
26. Ernawati DK, Lee YP, Hughes JD. Nature and frequency of medication errors in a geriatric ward: an Indonesian experience. *Therapeutics and clinical risk management*. 2014; 10: 413-21.
27. Saravi BM, Mardanshahi A, Ranjbar M, et al. Rate of medical errors in affiliated hospitals of Mazandaran University of medical sciences. *Mater Sociomed* 2015; 27: 31-4.
28. Starmer AJ, Sectish TC, Simon DW, et al. Rates of medical errors and preventable adverse events among hospitalized children following implementation of a resident handoff bundle. *JAMA* 2013; 310: 2262-70.
29. Çırpı F, Merih Y, Kocabey M. Hasta güvenliğine yönelik hemşirelik uygulamalarının ve hemşirelerin bu konudaki görüşlerinin belirlenmesi. *Maltepe Üniv Hemşirelik Bilim Sanatı Derg* 2009; 2: 30-2.
30. Gökdoğan F, Yorgun S. Sağlık hizmetlerinde hasta güvenliği ve hemşireler. *Anadolu Hemşirelik Sag Bil Derg* 2010; 13: 53-9.
31. İstanbullu İ, Yıldız H, Zora H. Kartal Yavuz Selim Devlet Hastanesi'nde uygulanan güvenlik raporlama sisteminin geliştirilmesine yönelik bir araştırma. *Sağlıkta Kalite Performans Derg* 2012; 4: 3-14.
32. Institute of Medicine (IOM). To err is human: bulding a safer health system. In: Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. Washington DC: National Academy Press; 2000. p:26-48.
33. Hicks RW, Cousins DD, Williams RL. Selected medication-error data from USP's MEDMARX program for 2002. *Am J Health-System Pharmacy* 2004; 61: 993-1000.
34. Fisun V, Seval Ç, Birol V. Sık karşılaşılan ilaç uygulama hataları ve ilaç güvenliği. *Acıbadem Üniversitesi Sag Bil Derg* 2014; 5: 271-5.
35. Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, et al. Medication errors in paediatric outpatients. *Qual Saf Health Care* 2010; 19: e30.
36. Silva MDG, Rosa MB, Franklin BD, Reis AMM, Anchieta LM, Mota JAC. Concomitant prescribing and dispensing errors at a Brazilian hospital: a descriptive study. *Clinics* 2011; 66: 1691-7.
37. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Wong ICK. The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients. *Arch Dis Child* 2010; 95: 113-8.
38. Cousins DH, Gerrett D, Warner B. A review of medication incidents reported to the National Reporting and Learning System in England and Wales over 6 years. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 74: 597-604.
39. Wundavalli L, Bulkapuram SG, Bhaskar NL, Satyanarayana N.

- Patient safety at a public hospital in southern India: a hospital administration perspective using a mixed methods approach. *Nat Med J India* 2018; 31: 39-43.
40. Alrwisan A, Ross J, Williams D. Medication incidents reported to an online incident reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 527-32.
 41. Gudik-Sørensen M. Patient safety – analysing medication-related adverse events. *Eur J Hosp Pharm* 2013; 20: A1-238.
 42. Elden MK, Ismail A. The importance of medication errors reporting in improving the quality of clinical care services. *Global J Health Sci* 2016; 8: 243-51.
 43. Shehata ZHA, Sabri NA, Elmelegy AA. Descriptive analysis of medication errors reported to the Egyptian national online reporting system during six months. *J Am Medical Informatics Assoc* 2016; 23: 366-74.
 44. Merino P, Martin MC, Alonso A, Gutiérrez I, Álvarez J, Becerril F. Medication errors in Spanish intensive care units. *Medicina Intensiva* 2013; 37: 391-9.
 45. Çakmak C, Konca M, Teleş M. Türkiye ulusal güvenlik raporlama sistemi (grs) üzerinden tıbbi hataların değerlendirilmesi. *Hacettepe Sag İdaresi Derg* 2018; 21: 423-48
 46. Billstein-Leber M, Carrillo JD, Cassano AT, Moline K, Robertson JJ. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals. *Am J Health-Syst Pharm* 2018; 75: 1493-517.
 47. Aygin D, Cengiz H. İlaç uygulama hataları ve hemşirenin sorumluluğu. *Şişli Etfal Hast Tıp Bült* 2011; 45: 110-4.
 48. Törüner EK, Uysal G. Causes, reporting, and prevention of medication errors from a pediatric nurse perspective. *Australian J Advanced Nursing* 2012; 29: 29-35.
 49. Gök D, Sarı HY. Pediyatriye ilaç hataları ve hata bildirimleri. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg* 2016; 6: 165-73.
 50. Asensi-Vicente J, Jimenez-Ruiz I, Vizcaya-Moreno F. Medication errors involving nursing students. *Nurse Educator* 2018; 43: 1-5.
 51. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (SHGM) Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. İlaç Güvenliği Rehberi. Ankara, 2015.

Increased gastrointestinal symptom frequency in diabetes mellitus even with good glycemic control

Glisemik kontrol sağlanan diabetes mellitus hastalarında artmış gastrointestinal semptom sıklığı

Sezai Kalkan¹, Eylem Karatay², Erdem Akbal³

¹ Çanakkale Onsekiz Mart University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Çanakkale, Turkey

² GOP Taksim Training And Research Hospital, Department of Gastroenterology, İstanbul, Turkey

³ Çanakkale Onsekiz Mart University, School of Medicine, Department of Gastroenterology, Çanakkale, Turkey

ABSTRACT

Background and Aim: Gastrointestinal problems are reportedly more frequent in patients with diabetes mellitus (DM) compared to the general population and are a cause of reduced quality of life (QOL). Even though studies have suggested that parameters such as glycemic control and disease duration are responsible for upper gastrointestinal (GI) symptoms in DM, there is little compelling evidence to show a direct relationship given the fact that various other studies report no relationship. These conflicts may be caused by the lack of standardization of patient populations, evaluation methods, and other causes. Our aim was to determine and compare the frequency of GI symptoms and GI-related QOL in recently diagnosed DM patients and healthy controls in order to evaluate this relationship with the minimization of confounding factors.

Material and Method: A total of 59 patients newly diagnosed with DM and 92 age- and sex-matched controls were included in this study. Demographic characteristics, chronic diseases, GI symptoms (as measured by 8-MGSI score) and GI-related QOL (irritable bowel syndrome quality of life, IBS-QOL) scores were evaluated. Linear regression analysis was performed to determine factors that independently influenced IBS-QOL.

Results: The patient and control groups were similar with regard to all characteristics except for chronic diseases. The scores for 8-MGSI and IBS-QOL were significantly worse in patients with DM. Regression analyses showed that IBS, DM, and dyspepsia were independent factors that influence IBS-QOL scores.

Conclusion: The results of our study show that the effect of DM on GI symptoms is not a function of disease duration or glycemic control; DM presence itself seems to have adverse effects on the GI system through mechanisms that are yet unknown. The explanation of these mechanisms relies on experimental research and prospective studies with rigid patient inclusion criteria.

Keywords: Diabetes mellitus, gastrointestinal tract pathology, irritable bowel syndrome, quality of life

ÖZ

Amaç: Gastrointestinal problemlerin, diabetes mellitus (DM) olan hastalarda, genel popülasyona göre daha sık olduğu ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir. Çalışmalar, glisemik kontrol ve hastalık süresi gibi parametrelerin DM'deki üst gastrointestinal semptomlardan sorumlu olduklarını ileri sürmelerine rağmen, bazı çalışmaların da hiçbir ilişki olmadığını bildirdiği gerçeği göz önüne alındığında doğrudan bir ilişki olduğunu gösteren çok az kanıt vardır. Bu çatişmalar, hasta popülasyonlarının standart olmamasından, değerlendirme yöntemlerinden ve diğer nedenlerden kaynaklanabilir. Amacımız yakın zamanda tanı almış DM hastalarında ve sağlıklı kontrollerde gastrointestinal semptomlarının sıklığını ve gastrointestinal semptomlar ile ilişkili yaşam kalitesini belirlemek ve karşılaştırmak, bu faktörlerin en aza indirgenmesini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya DM tanısı konmuş toplam 59 hasta, 92 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu dahil edildi. Demografik özellikler, kronik hastalıklar, GI semptomları (8-MGSI skoru ile ölçülen) ve iritabl barsak sendromu yaşam kalitesi (IBS-QOL) skorları değerlendirildi. IBS-QOL'ü bağımsız olarak etkileyen faktörleri belirlemek için doğrusal regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu kronik hastalıklar dışındaki tüm özellikler açısından benzerdi. DM'li hastalarda 8-MGSI ve IBS-QOL skorları anlamlı olarak daha kötüydü. Regresyon analizleri İBS, DM ve dispepsinin IBS-QOL skorlarını etkileyen bağımsız faktörler olduğunu gösterdi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, DM'nin gastrointestinal semptomlar üzerindeki etkisinin hastalık süresinin veya glisemik kontrolden etkilemediğini göstermektedir; DM'nin varlığı, henüz bilinmeyen mekanizmalar yoluyla gastrointestinal sistem üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Bu mekanizmaların açıklaması için hasta dahil etme kriterleri daha kesin olarak belirlenmiş deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, gastrointestinal sistem patolojisi, iritabl barsak sendromu, yaşam kalitesi

Corresponding Author: Eylem Karatay, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Katip Mustafa Çelebi Mah., Sıraselviler Cad., No:48, 34433, Beyoğlu, İstanbul, Türkiye

E mail: eylemakbay@hotmail.com

Received: 21.10.2019 **Accepted:** 02.11.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.635710

Cite this article as: Kalkan S, Karatay E, Akbal A. Increased gastrointestinal symptom frequency in diabetes mellitus even with good glycemic control. J Health Sci Med 2020; 3(1): 26-30.

INTRODUCTION

According to International Diabetes Federation, there were 451 million patients with diabetes mellitus (DM) diagnosis in 2017, and it was estimated that this number would increase to 693 million patients by the year 2045; even though it is estimated that about half of all people living with diabetes are undiagnosed. In 2017, around 5 million deaths worldwide occurred due to DM (1). Diabetes mellitus is a complex chronic disease that requires continuous medical care with multifactorial risk reduction strategies that go beyond glycemic control, in order to maintain quality of life, control risks, manage disease symptoms, and reduce complications (2).

The relationship between DM and gastrointestinal diseases has not been fully elucidated (3). According to a small number of studies, DM patients are believed to be at enhanced risk for various problems of the gastrointestinal (GI) system, including gastric problems, deficiencies in motility, and it was also stated that the frequency of GI symptoms including abdominal pain, acid regurgitation, abdominal fullness after meals and dysphagia was higher among those with DM (4-7). Although the underlying mechanism of the association between DM and GI symptoms remains unknown, currently, the best explanation to this relationship may be the neuropathic effects of diabetes which encompass the GI tract (8). This is backed by reports that have suggested an association between GI symptoms and disease duration in patients with type 2 DM (9). Furthermore, it is known that constipation, diarrhea and inflammatory bowel diseases are more frequently seen in patients with DM (10).

However, to our knowledge, there are only a few studies assessing this topic and there have been no attempts to investigate whether a relationship between irritable bowel syndrome (IBS) and DM exists. Also, the gastrointestinal problems of newly-diagnosed diabetic patients with good blood glucose control have not been studied before. Therefore, the determination of the frequency and severity of upper GI symptoms using the Dyspepsia Severity Index of the Mean Global Severity Index (8-MGSI) among patients with DM may provide valuable data for increasing the quality of care provided to patients with DM. In this study, we structured our research on two main research questions: I. Are there any differences between patients with and without diabetes in terms of upper GI symptoms and IBS? II. Does having DM influence IBS-related quality of life (QOL)?

MATERIAL AND METHOD

Study Group and Design

The study was performed by the inclusion of a total of 151 individuals who applied to the outpatient clinic, of Internal Medicine from (March-June 2014). The patient group was comprised of 59 patients who were recently diagnosed with Type 2 DM and did not have any complications asso-

ciated with the disease. The control group was comprised of consecutively selected, age-and sex-matched individuals without chronic medication use who applied to our department within the study duration and also did not have any systemic diseases such as hypertension (HT), coronary artery disease (CAD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cerebrovascular disease (CVD). In the patient group, those who had a history suggesting the presence of complications associated with DM were also excluded. The inclusion of patients into the control group was performed consecutively, but according to the current age and sex distribution of the patient group at that moment. These distribution assessments were performed weekly; therefore, the inclusion of patients that would significantly alter the age and sex distribution of groups was prevented.

Ethical Declaration

Participation in the study was purely based on volunteering; thus, all individuals provided written informed consent for the study indicating their volunteer status. The study was begun after obtaining approval from the Clinic Research Ethics Board. (18 Mart University Medical School 14.12.2013, EK-2013-32)

Measurements

In patients included in the patient group, the presence of DM was confirmed according to WHO criteria. The medical history, smoking status and alcohol use of all individuals included in the study were assessed and recorded. Those who smoked at least 1 cigarette per day were defined as smokers, while those drinking at least 30 ml's of alcohol per week were defined as alcohol users. Disease duration and drug use were recorded in the patient group, and all individuals' height and weight were measured. Patient's IBS diagnoses and the determination of dyspepsia presence/absence were based on the Rome III diagnostic criteria. For the measurement of dyspepsia, the Dyspepsia Severity Index of the Mean Global Severity Index (8-MGSI) by De Luca and colleagues was used (11). In this tool, the severity and frequency of complaints are measured on a scale of 1 to 5 and the scores for each section are calculated by multiplying these two values.

The IBS-related QOL of patients was measured via the Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL) questionnaire (12). In this scale, each question is answered on a 5-level Likert scale and a higher score indicates worse QOL. The subscales are defined and measured as follows: Questions 1, 6, 7, 9, 10, 13, 16 and 30 measure dysphoria, questions 3, 18, 19, 22, 27, 29 and 31 measure body image, questions 5, 21, 25 and 26 measure food avoidance, questions 4, 15 and 32 measure sexual status, questions 11, 23, and 28 measure activity interference, questions 2, 14, 17 and 34 measure health concerns, questions 12 and 20 measure social reaction, and questions 8, 24 and 30 measure family relationship. The total score is obtained by adding all subscale scores.



Statistical Analysis

All data obtained during the study were transferred to the SPSS software for Windows, version 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Categorical data were given as frequency (n) and percentage, while continuous data were given by means and standard deviations (SD). The normality of distribution of continuous variables was tested with the Shapiro Wilk test. In variables where normal distribution and parametric criteria were met, the Student’s t-test was used for comparison, while the Mann Whitney U test was used in non-normal distributions. To determine factors that influenced IBS-QOL, we used a linear regression model which accepted the IBS-QOL score as the dependent variable. All parameters with a p value lower than 0.05 in single-variable tests were tested as independent variables. A p value lower or equal to 0.05 was defined as the levels of statistical significance.

RESULTS

Among the 59 patients with DM (31 males) and 92 controls (51 males), the mean ages were 52.08 ± 11.42 and 53.49 ± 9.3 years, respectively. The demographic characteristics and medical history findings of groups were similar except for CAD, HT, hyperlipidemia and dyspepsia frequencies which were significantly higher in the patient group (Table 1).

Table 1. Summary of Individuals’ Characteristics with regard to groups

	Controls	Patients	Total	P
N	92	59	151	N.A
Age	53.49 ± 9.30	52.08 ± 11.42	52.94 ± 10.16	0.430
Gender (Male)	51 (55.43%)	31 (52.54%)	82 (54.3%)	0.857
Height (cm)	168.75 ± 8.43	166.34 ± 7.82	167.81 ± 8.25	0.080
Weight (kg)	77.5 (48-110)	80 (50-145)	78 (48-145)	0.085
Smoker	19 (20.65%)	14 (23.73%)	33 (21.85%)	0.807
Alcohol User	17 (18.48%)	13 (22.03%)	30 (19.87%)	0.745
Coronary Artery Disease	0 (0.00%)	4 (6.78%)	4 (2.65%)	0.022
Hypertension	0 (0.00%)	18 (30.51%)	18 (11.92%)	<0.001
COPD	0 (0.00%)	1 (1.69%)	1 (0.66%)	0.391
CVD	0 (0.00%)	2 (3.39%)	2 (1.32%)	0.151
Hyperlipidemia	0 (0.00%)	6 (10.17%)	6 (3.97%)	0.003
PPI User	6 (6.52%)	8 (13.56%)	14 (9.27%)	0.243
Dyspepsia	31 (33.70%)	32 (54.24%)	63 (41.72%)	0.020
IBS	10 (10.87%)	11 (18.64%)	21 (13.91%)	0.269

Data are given as mean ± standard deviation or median (minimum-maximum) for continuous variables regarding normality of distribution, and frequency (percentage) for categorical variables
 COPD: Chronic obstructive pulmonary disease CVD: Cerebrovascular disease: PPI: Proton pump inhibitors IBS: Irritable bowel syndrome

When patients with DM were analyzed for glycemic control, it was found that median blood glucose was 110 (min-max: 100–155) mg/dL and mean hemoglobin A1c levels were 5.66 ± 0.38%. When the scores obtained from the 8-MGSI scale were compared between groups, we found that patients with DM had significantly higher scores for the following parameters: epigastric pain, abdominal discomfort or pain, upper abdominal fullness and discomfort, heartburn, and acid regurgitation (Table 2).

Table 2. Summary of Dyspepsia Severity Index of the Mean Global Severity Index Scores (8-MGSI) regarding groups

	Controls	Patients	Total	P
Epigastric pain	2.59 ± 3.11	5.05 ± 6.13	3.55 ± 4.68	0.012
Pain severity before meals or when hungry	2.66 ± 3.70	2.93 ± 4.85	2.77 ± 4.17	0.668
Pain relieved by eating or antacid use	2.82 ± 4.12	3.15 ± 4.52	2.95 ± 4.27	0.305
Abdominal discomfort or pain	2.35 ± 3.41	4.42 ± 5.67	3.16 ± 4.53	0.010
Upper abdominal fullness	2.53 ± 3.88	6.97 ± 8.09	4.26 ± 6.26	<0.001
Upper abdominal discomfort	2.14 ± 3.04	6.1 ± 7.04	3.69 ± 5.34	<0.001
Heartburn	2.01 ± 3.11	3.27 ± 4.63	2.50 ± 3.82	0.008
Acid regurgitation	1.63 ± 2.06	2.68 ± 4.11	2.04 ± 3.06	0.009
Total Score	2.34 ± 2.39	4.32 ± 4.26	3.12 ± 3.38	<0.001

Data given as mean ± standard deviation

In regard to IBS-QOL scores, patients with DM were also found to have significantly higher (worse) scores in all subscales (Table 3).

Table 3. Summary of irritable bowel syndrome quality of life (IBS-QOL) Scores Regarding Groups

Original subscale	Controls	Patients	Total	P
Dysphoria	8 (4-28)	9 (8-33)	8 (4-33)	<0.001
Body image	4 (4-14)	5 (4-16)	4 (4-16)	<0.001
Food avoidance	3 (3-11)	3 (3-14)	3 (3-14)	<0.001
Sexual	2 (2-7)	2 (2-9)	2 (2-9)	0.002
Interference with activity	7 (7-24)	9 (7-27)	7 (7-27)	<0.001
Health worry	3 (3-14)	4 (3-14)	3 (3-14)	<0.001
Social reaction	4 (4-14)	5 (4-15)	4 (4-15)	<0.001
Relationship	3 (2-10)	3 (3-14)	3 (2-14)	0.002
Total	34 (34-115)	41 (34-135)	34 (34-135)	<0.001

Data given as median (minimum maximum)

Linear regression analysis with IBS-QOL score as the dependent variable revealed that IBS, DM and dyspepsia were independent factors that influenced IBS-QOL score (Table 4).

Table 4. Linear Regression Model with irritable bowel syndrome quality of life (IBS-QOL;) Scores as Dependent Variables

	Unstandardized Beta Coefficients (β)	Standard Error	Standardized Coefficients	T	P	95.0% Confidence Interval for	
(Constant)	32,857	1,878		17,492	<0.001	29,145	36,570
IBS	25,547	3,983	0.431	6,413	<0.001	17,675	33,419
DM	11,404	2,693	0.272	4,234	<0.001	6,082	16,727
Dyspepsia	8,892	2,838	0.214	3,134	0.002	3,284	14,500

R2 = 0.409 ; F = 35.661 ; p < 0.001
 IBS: Irritable bowel syndrome DM: Diabetes mellitus

DISCUSSION

In the current study, although the frequency of IBS was similar in the patient and control groups, having DM was found to significantly worsen IBS-QOL score. This was an interesting finding, as our patient group was comprised of patients with good glycemic control and newly diagnosed DM; thus the possibility of adversities caused by long-standing DM was minimal, indicating that the mechanisms leading to an increase in GI symptoms among patients with type 2 DM are not fundamentally associated with the chronic effects of the disease (6).

To date, a significant body of evidence has suggested that hyperglycemia may increase the perception of GI symptoms (13-17), while others have associated disease duration with increased frequency of GI symptoms (9,18). However, in studies involving patient follow up and corrections for depressive symptoms, disease duration, general quality of life and other factors, the relationship between GI symptoms and diabetes does not seem to be very compelling (19-22). Furthermore, in an earlier study performed among middle-aged individuals with DM (similar to our patient group), no increase was found in GI symptoms when patients were compared to the general population (5). These conflicts in results and findings may have reliable and accurate explanations involving the evaluation method of GI symptoms, the use or absence of scoring systems, and many other factors including the differences in populations, patient characteristics, medication type/adherence, and glycemic control.

In the current study, we compared dyspepsia, IBS-QOL and 8-MGSI scores among patients with DM and controls. The results showed that dyspepsia was more frequent among patients, while IBS frequencies were similar to controls. However, the majority of 8-MGSI subscale scores (except for pain severity when hungry and pain relief with eating or antacids) was increased among patients with type 2 DM. In a recent and detailed review of the literature, DM was reported to be a cause of dysphagia, gastroesophageal reflux, bloating, early satiety, nausea, upper abdominal pain, delayed gastric emptying, accelerated/slow intestinal passage, malabsorption and slow colonic transit (23). Even so, the different methodologies used in these studies and the differences in the characteristics of patients cause limitations in overall data assessment for the purpose of identifying a link between DM and GI symptoms. These limitations may be circumvented with specific study designs and conduct of studies involving strict limitations in patient inclusion. For instance, in a study by Ghadiri-Anari and colleagues (24), in which pre-diabetic patients

were compared with healthy controls, the frequency of heartburn, nausea, bloating, early satiety, gas passage, and constipation were found to be significantly higher among pre-diabetics. This study design completely eliminates the possible effects of medications such as metformin on the frequency of GI symptoms; therefore enabling a much better comparison. Similar to this study, we aimed to prevent the chronic complications of DM from affecting GI symptoms by including recently diagnosed patients and our results showed that, even though the frequency of IBS was similar among our study groups, patients with type 2 DM had worse clinical experiences with GI symptoms as measured by 8-MGSI.

The comparison of IBS-QOL scores showed that patients with DM had significantly worse IBS-related QOL in the current study. Similarly, in a study by Zetina-Lopez et al. (25), DM patients with GI symptoms were found to have significantly reduced QOL compared to DM patients without GI symptoms, which is supported by a review on this topic that concluded GI symptoms had a significant influence on QOL. The authors even suggested that the treatment of GI symptoms should be made a priority to increase QOL in patients with DM (26). The number of GI symptoms have also been associated with a worsening in health-related QOL scores in patients with both type 1 and type 2 DM; however, the reduction in QOL was reportedly more evident in those with type 2 DM (27).

The current study is different from previous studies assessing QOL with regard to GI symptoms in patients with DM for the fact that we evaluated QOL with a scoring system that was directly associated with GI complaints and symptoms. This approach may be a way to show a more direct relationship between DM and its effects on GI symptoms due to the lack of questions associated with other health dimensions that may reduce scores obtained with overall QOL questionnaires. In the current study, all dimensions of the IBS-QOL questionnaire were worse among patients who had been recently diagnosed with DM. Similar findings have been reported in various studies involving different groups of DM patients in terms of disease duration, type and use of medications and glycemic control. However, our study suggests that DM causes an increase in 8-MGSI and IBS-QOL scores even when duration with DM is low and glycemic control, as measured by HbA1c, is rather good.

In our study, in order to minimize the effects of disease duration and glycemic control on upper GI symptoms, we included patients with recently diagnosed type 2 DM. However, anti-diabetic drugs are known to have GI tolerability issues (28), which may be a confounding factor in

our analyses. Although this is an important limitation, a similar study in pre-diabetic patients also reported an increase in GI symptoms (24), suggesting that DM causes GI symptoms even without drug use and before the definite development of the disease.

CONCLUSION

Our findings demonstrate a relationship between DM presence and GI-related symptoms and also IBS-QOL scores. Despite various studies suggesting a neuropathic link between GI symptoms and DM, our results suggest that DM adversely influences the GI system even when recently diagnosed and in the presence of good glycemic control. We believe current explanations that attribute DM-associated GI problems to chronic developments and complications are not sufficient, and further experimental research or clinical studies with prospective designs with very specific inclusion criteria are required to elucidate the underlying mechanisms of this relationship.

ACKNOWLEDGMENTS

Funding: The authors declare that they received no funding for the present study.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in this study 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.

REFERENCES

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research Clin Practice* 2018; 138: 271-81.
2. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 211-22.
3. Piper MS, Saad RJ. Diabetes mellitus and the colon. *Current Treatment Options Gastroenterol* 2017; 15: 460-74.
4. Horváth VJ, Putz Z, Izbéki F, et al. Diabetes-related dysfunction of the small intestine and the colon: focus on motility. *Current Diabetes Reports* 2015; 15: 94.
5. Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, Pyorala K. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 427-32.
6. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-96.
7. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 604-11.
8. Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 611-24.
9. Fujishiro M, Kushiya A, Yamazaki H, et al. Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6694-704.
10. Piper MS, Saad RJ. Diabetes Mellitus and the Colon. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017; 15: 460-74.
11. De Luca L, Zagari RM, Pozzato P, et al. Measuring dyspepsia: a new severity index validated in Bologna. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 806-10.
12. Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 400-11.
13. Rayner CK, Verhagen MA, Hebbard GS, DiMatteo AC, Doran SM, Horowitz M. Proximal gastric compliance and perception of distension in type 1 diabetes mellitus: effects of hyperglycemia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1175-83.
14. Jones KL, Horowitz M, Berry M, Wishart JM, Guha S. Blood glucose concentration influences postprandial fullness in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1141-6.
15. Locke G. Epidemiology of gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 711-6.
16. Asgharnezhad M, Joukar F, Fathalipour M, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and non-diabetic: A cross-sectional study in north of Iran. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13: 2236-40.
17. Khoshbaten M, Madad L, Baladast M, Mohammadi M, Aliasgarzadeh A. Gastrointestinal signs and symptoms among persons with diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2011; 4: 219-23.
18. Kim JH, Park HS, Ko SY, et al. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1782-7.
19. Quan C, Talley NJ, Jones MP, Spies J, Horowitz M. Gain and loss of gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus: associations with psychiatric disease, glycemic control, and autonomic neuropathy over 2 years of follow-up. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2023.
20. Talley SJ, Bytzer P, Hammer J, Young L, Jones M, Horowitz M. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1033-8.
21. Quan C, Talley NJ, Jones MP, Howell S, Horowitz M. Gastrointestinal symptoms and glycemic control in diabetes mellitus: a longitudinal population study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 888-97.
22. Lona H, Selim S. Prevalence and pattern of gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *IMC J Medical Sci* 2017; 11: 56-60.
23. Du YT, Rayner CK, Jones KL, Talley NJ, Horowitz M. Gastrointestinal symptoms in diabetes: prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care* 2018; 41: 627.
24. Ghadiri-Anari A, Gholami S, Zolfaghari F, Namiranian N. Prediabetes and gastrointestinal (GI) symptoms; a cross-sectional study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Research Rev* 2019; 13: 844-6.
25. Zetina-Lopez A, Custodio-Vazquez A, Hinojosa C, Juarez-Paiz L, Schmulson M. Impact of gastrointestinal symptoms on health related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion* 2003; 55: 594-9.
26. Rodrigues ML, Motta ME. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* 2012; 88: 17-24.
27. Talley NJ, Young L, Bytzer P, et al. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 71-6.
28. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgraduate Medicine* 2010; 122:112-20.

Serum levels of ischemia-modified albumin and prolidase in migraine subjects

Migren olgularında iskemi-modifiye albumin ve prolidaz serum düzeyleri

✉ Bahar Say¹, ✉ Nermin Dindar Badem², ✉ Ufuk Ergün¹

¹Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Kırıkkale, Turkey

²Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Kırıkkale, Turkey

ABSTRACT

Objective: Migraine is one of the most common neurological diseases with headache attacks. Although its pathophysiology is still unclear, it is thought to be multifactorial. Oxidative stress is one of the topics discussed in the pathophysiology of migraine. The aim of this study was to investigate ischemia-modified albumin (IMA) and prolidase levels, which are oxidative stress markers in migraine.

Material and Method: In this study, 35 migraine and 35 healthy controls were included. Serum IMA and prolidase levels were measured in serum obtained after centrifugation from venous blood samples by ELISA. Prolidase and IMA in migraine patients were compared with the control group.

Results: The mean age was 40.06±11.14 years in migraine (34 female, 1 male) and 34.31±8.26 in controls (31 female, 4 male). There was no significant difference between the groups in terms of age and gender (p=0.08, p=0.29). Interictal IMA and prolidase levels of migraine subjects were significantly higher than the control group (p=0.02, p<0.001). Prolidase was significantly higher in the attack period than the control group (p<0.001), but there was no significant difference in IMA levels (p=0.34). Prolidase and IMA levels during the attack were higher than an interictal period in migraine but there was no significant difference (p>0.05).

Conclusion: Prolidase and IMA may be an indicator of oxidative stress in migraine patients. Prolidase, one of the oxidative stress indicators, also correlates with the frequency of attacks in migraine. It is thought that these markers may lead to antioxidant agent studies in the prophylactic treatment of migraine.

Keywords: Headache, migraine, IMA, prolidase, interictal

ÖZ

Giriş: Migren baş ağrısı ataklarıyla seyreden sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Patofizyolojisi halen net bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres migren patofizyolojisinde üzerinde durulan konulardan biridir. Bu çalışmada migrende oksidatif stres göstergesi olarak iskemi-modifiye albumin (İMA) ve prolidaz belirteçlerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 35 migren ve 35 sağlıklı kontrol alındı. Prolidaz ve İMA belirteçleri, ELİSA yöntemiyle venöz kan örneklerinin santrifüjü sonrası elde edilen serum numunelerinden bakıldı. Migren hastalarında ki İMA ve prolidaz düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Migren (34 kadın, 1 erkek) grubunda ortalama yaş 40,06±11,14 kontrol grubunda (31 kadın, 4 erkek) ortalama yaş 34,31±8,26'dı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,08, p=0,29). Migren grubunun atak dışı dönem İMA ve prolidaz düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,02, p<0,001). Atak döneminde prolidaz kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0,001) ancak İMA düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,34). Migrende atak dönemindeki İMA ve prolidaz düzeyleri atak dışı döneme göre yüksekti ancak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Sonuç: Prolidaz ve İMA migren hastalarında oksidatif stresin göstergesi olabilir. Oksidatif stres göstergelerinden prolidaz migrende atak sıklığı ile de korelasyon gösterebilmektedir. Bu belirteçlerin, migrenin profilaktik tedavisinde antioksidan ajan çalışmalarında da yol gösterebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Baş ağrısı, migren, İMA, prolidaz, interiktal

Corresponding Author: Bahar Say, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara Yolu 7.Km., Kırıkkale Üniversitesi Kampüsü, 71450, Yenışehir, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-mail: drbaharsay@gmail.com

Received: 25.10.2019 **Accepted:** 14.11.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.638466

Cite this article as: Say B, Dindar Badem N, Ergün U. Serum levels of ischemia-modified albumin and prolidase in migraine subjects. J Health Sci Med 2020; 3(1): 31-35.

INTRODUCTION

Migraine is a common chronic neurological disease that is characterized by episodes of headache. It is believed to be multifactorial, and although the exact physiopathology remains unknown, oxidative stress is one factor that has been considered in its physiopathology.

Oxidative stress is caused by an imbalance between the production of free radicals and the antioxidant defense mechanism, and results from the overproduction of oxidant radicals, decreased antioxidants or both. This may cause cell membrane damage through lipid peroxidation, damage to the enzymes that play a critical role in intermediate metabolism and other proteins, and DNA strand breaks (1). Oxidative stress is an important process affecting the central nervous system and has been linked to the pathophysiology of chronic neurodegenerative diseases, epileptic seizures, multiple sclerosis, dementia and other conditions (2,3).

During migraine episodes, in other words, in the interictal period, peroxides and oxidant products are elevated in the subject's plasma, urine, and platelets. Although the reason for the increase in these products in the interictal period is unknown, it has been suggested that it could be associated with a decrease in the activity of certain antioxidant enzymes and/or increased activity of such vasoconstrictors as angiotensin, endothelin-1 or urotensin. In addition, it is thought that the increased cortical hyperexcitability associated with migraine can result in the overproduction of oxidant products through an increase in metabolic activity (4).

Ischemia-modified albumin (IMA) and prolidase are systemic markers of oxidative stress. The binding capacity of albumin-cobalt decreases as a result of chemical changes in albumin caused by free oxygen radicals during ischemia, and the resulting albumin molecule is called IMA. It has been reported previously that this molecule can also increase in inflammatory conditions (5,6). Prolidase is an exopeptidase that detaches proline or hydroxyproline from the carboxyl terminal position of dipeptides, and is found in the plasma as well as in such organs as the brain, heart, uterus, and thymus (7). It plays an important role in such processes as wound healing, inflammation, carcinogenesis, angiogenesis, cell migration, and differentiation (8,9). Proline is found in the central nervous system, and reports have suggested that it plays a neuromodulator role in synaptic transmission (10,11). It is also considered to be a neurotransmitter, with increased levels of proline having been linked to increases in prolidase levels. Proline is believed to potentialize the effects of glutamine which is known to play a role in migraine episodes (12). The role of oxidative stress in migraine is one of the subjects that have been the focus of research to light the way for new therapies (diet regulation, use of antioxidants, etc.). The present study is designed to investigate IMA and prolidase that could be a marker of oxidative stress in migraine.

MATERIAL AND METHOD

In this study, the participants consisted of migraine subjects admitted to tertiary health center neurology outpatient clinic and healthy volunteers with sociodemographic characteristics similar to migraine subjects. Serum IMA level and prolidase activity in migraine cases were compared with the control group.

Ethical Declaration

Informed consent form for the study was obtained from all migraine subjects and healthy controls. The local ethics committee has approved this study (20.03.2018-06/05).

Participants

The migraine subjects diagnosed according to the most current version of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) of the IHS (International Headache Society) were enrolled for this study (13).

Renal, hepatic and thyroid diseases, presence of anemia, malignancy, cardiac disease, hypertension, epilepsy, presence of any other headache, regular and/or frequent drug use (including vitamin and antioxidant use), smoking, alcohol use, obesity (body mass index > 30 kg/m²), pathological findings on previous brain imaging (tomography and/or magnetic resonance imaging) and diagnosed as psychiatric disease in migraine subjects were excluded.

Cigarette/alcohol use and regular/frequent drug use were excluded in the control group.

Ischemic Modified Albumin and Prolidase Analyses

Venous blood samples were taken from migraine subjects and controls. In migraine subjects, blood samples were taken in both interictal and exacerbation periods in migraine subjects.

The samples were centrifuged for 10 minutes at 2000 g for half an hour immediately after being taken into a preservative-free biochemistry tube and stored at -80 °C until analysis. Serum IMA and prolidase levels were measured by ELISA with a commercial kit in serum.

Data Acquisition

Demographic data (age, gender) and education level were recorded in the study group. Disease duration, frequency of attacks (within 3 months), presence of aura were questioned in migraine subjects. Data records and examination of migraine and control subjects were done by the same neurologist.

Statistical Analyses

SPSS 21.0 statistical package program was used for data analysis. The results were taken as mean ± standard deviation for the variables with normal distribution, median and

minimum-maximum values for the variables with anormal distribution. The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Chi-square test in categorical variables, t-test according to whether the distribution was normal or Mann-Whitney U test was used to evaluate the differences between the data obtained from the groups. Spearman Correlation test was used to analyze the correlation between categorical (sequential) and continuous variables.

RESULTS

The demographic characteristics of migraine subjects and the control group in the study are shown in **Table 1**.

Table 1. Demographic characteristics of the study group

Data	Migraine (n=35)	Control (n=35)	p value
Age (mean±SD)	40.06±11.14	34.31±8.26	0.08
Gender, n (%)			0.29
Female	34 (97.1)	31 (88.6)	
Male	1 (2.9)	4 (11.4)	
Education, year (mean±SD)	7.40±2.95	8.71±3.97	0.66

The disease duration of migraine subjects was 20.57 ± 9.9 years. The frequency of attack was 6 (min-max: 1-18) days within three months. A total of 5 (14.3%) subjects had migraine with aura and 30 (85.7%) subjects had migraine without aura.

Prolidase and IMA serum levels of the migraine and control groups are given in **Table 2**.

Table 2. Levels of IMA and prolidase in both groups

Oxidative stress marker	Migraine		Control
	Attack	Interictal	
IMA, ng/mL			
Mean±SD	34.77±88.04	22.96±59.5	19.19±11.97
Median (min-max)	14.5 (3.6-509)	9.9 (1.7-359)	19.78 (0.5-50.4)
Prolidase, U/L			
Mean±SD	24.4±26.22	14.6±9.86	5.8±4.92
Median (min-max)	10.4 (2.1-153.4)	10.08 (2.4-49.7)	4.1 (0.17-20.8)

IMA; Ischemia-modified albumin

There was no significant difference between the migraine attack and the interictal period in IMA and prolidase levels ($p=0.130$, $p=0.902$). The IMA and prolidase levels were significantly higher in the migraine group compared to the control ($p = 0.02$, $p < 0.001$). There was no significant difference between IMA levels of a control group and during the migraine attack ($p = 0.34$). Prolidase levels were significantly different ($p < 0.001$).

Ischemia-modified albumin level was 23.6 ± 23.8 , (min-max:11.4-70.06) ng/mL prolidase was 8.8 (min-max:2.1-32) U/L in attack period of migraine subjects with aura. In attack period of migraine without aura, IMA was

35.79 ± 94.87 , median:14.36 min-max: 3.6-509 ng/mL and prolidase was 10.48, min-max:2.8-153.4 U/L. There was no significant difference migraine with aura and without aura ($p=0.202$, $p=0.345$).

When the interictal period is evaluated there was no significant difference between IMA (16.84 ± 13.90 , median:13.99 min-max:4.7-40.6 ng/mL) in migraine with aura and IMA (23.91 ± 64.21 , median:9.47 min-max:1.7-359 ng/mL) in migraine without aura ($p=0.524$). In also prolidase level, there was no significant difference between migraine with aura (22.43 ± 18.21 , median:21.19 min-max:2.4-49.7 U/L) and migraine without aura (13.39 ± 7.50 , median:10.67 min-max:2.4-29.3 U/L) ($p=0.311$).

While the attack and interictal IMA levels did not show a significant correlation with the frequency of attacks ($p > 0.05$). The prolidase level in the attack was correlated with the attack frequency ($r_s=0.333$, $p=0.04$).

DISCUSSION

The present study investigates the potential of IMA and prolidase levels in migraine subjects as an indicator of oxidative stress. Prolidase levels were found to be significantly higher in migraine subjects than in the control group during a migraine episode and in the interictal period, while IMA was significantly higher when compared to the control group only in the interictal period.

To the best of our knowledge, based on a literature search, the present study is the first to evaluate prolidase levels in migraine subjects as an indicator of oxidative stress. Prolidase plays a role in proline and hydroxyproline metabolism, and a significant linear relationship has been noted between prolidase and proline levels. A previous study involving rats showed that proline induces oxidative stress in the cerebral cortex (14). Another study demonstrated favorable outcomes with antioxidant therapy in proline-induced damage (15). The findings of decreased serum catalase levels in migraine subjects in the interictal period and the associated difficulty in hydrogen peroxide detoxification, the decreased activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes and platelets, and the decreased glutathione peroxidase activity in the erythrocytes all support the oxidative stress hypothesis in disease pathogenesis (16-18). The present study identified increased prolidase levels in migraine subjects, both during episodes and in the interictal period, and this finding is deemed to support the oxidative stress hypothesis.

The relationship between proline and glutamate is one of the reasons for the selection of prolidase as an indicator in the present study. It has been suggested in previous studies that endogenous extracellular proline increases the effect of glutamate in the synaptic cleft (19). Glutamate plays an important role in the pathogenesis of migraine, and increased glutamatergic activity triggers cortical hyperexcitability in the pathogenesis (20). Studies evaluating glutamate levels identified increased levels of glutamate in the plasma, cerebrospinal fluid, and saliva in the interictal period

(21), while in the present study it is a striking finding that the frequency of episodes correlates with prolidase levels. This correlation may be linked to the relationship between prolidase and glutamate.

The presence of oxidative stress due to the decreased activity of certain antioxidant enzymes in migraine and the associated increase in free radicals, as well as in lipid peroxides in the interictal period, have gained popularity as research topics in recent studies (22-25). In the present study, IMA and prolidase levels were found to be significantly higher in migraine subjects in the interictal period than in the controls. A study comparing oxidative stress in subjects with migraine headaches, subjects with tension-type headache (TTH) and a control group found oxidative stress to be significantly higher in migraine subjects than in subjects with TTH and the control subjects, and this is sustained in the interictal period (26). In migraine subjects, IMA and prolidase levels during episodes were higher than in the interictal period, although the difference was not significant, and this was attributed to considerably higher IMA values in the subjects than in the control subjects. Such extreme IMA values may be a result of undiagnosed accompanying depression, despite the application of strict exclusion criteria. Recently, IMA levels have been shown to be higher in depressive subjects than in healthy controls (27).

In this study, migraine without aura was significantly more than migraine with aura. IMA and prolidase levels did not differ significantly between migraine with aura and migraine without aura. If the number of subjects was sufficient in the groups, it was considered whether the result could be different or not. Furthermore, migraine subjects with aura could not be compared with the control group in terms of IMA and prolidase levels because of their small number. Previous studies in the literature investigating the association between migraine with aura and oxidative stress have produced different results. In a study investigating malondialdehyde (MDA) levels as an indicator of oxidative stress, Yılmaz et al. found no significant difference between the MDA levels of migraine subjects with aura and those of the control subjects (28). In a study by Tuncel et al., oxidative stress was found higher levels of oxidative stress in migraine subjects in the control subjects, and the difference was even more remarkable in subjects with migraine with aura (29).

Among the indicators of oxidative stress, IMA and prolidase levels are higher in migraine subjects than in healthy controls, and prolidase has also been correlated with the frequency of episodes. It is suggested in the present study that these indicators could serve as a guide for antioxidant agent studies into prophylactic therapy in migraine subjects.

Financial support: This work was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of University to dipeptidase kits

Conflict of interest: None

REFERENCES

- Paraje MG. Oxidative Stress in Biofilms: Causes, Role in Diseases and Biological Effects. In: Croft C, ed. Oxidative stress causes, role in diseases and biological effects. 978-1-63117-579-4 (eBook). New York. Nova Science Publishers, 2014, 61-93.
- Halliwell B. Free radicals, proteins and DNA: oxidative damage versus redox regulation. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 1023-7.
- Reznick, A.Z, Packer, L, 1993. Free radicals and antioxidants in muscular neurological diseases and disorders. In: Poli, G, Albano, E, Dianzani, M.U. (Eds.), *Free Radicals: From Basic Science to Medicine*. Birkhäuser Verlag, Basel, pp. 425-37.
- Borkum JM. The Migraine Attack as a Homeostatic, Neuroprotective Response to Brain Oxidative Stress: Preliminary Evidence for a Theory. *Headache* 2018; 58: 118-35.
- Çevik M. U, Yücel Y, Arıkanoğlu A, et al. Multipl sklerozlu hastalarda serum prolidaz ve iskemi modifiye albümin düzeyleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2012; 3: 518-20.
- Marta MMF, Duarte A, João BT, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009; 42: 666-71.
- Zanaboni G, Dyne KM, Rossi A, Monafa V, Cetta G. Prolidase deficiency: biochemical study of erythrocyte and skin fibroblast prolidase activity in Italian patients. *Haematologica* 1994; 79: 13-8.
- Palka JA, Phang JM. Prolidase activity in fibroblasts is regulated by interaction of extracellular matrix with cell surface integrin receptors. *J Cell Biochem* 1997; 67: 166-75.
- McRae PA, Porter BE. The perineuronal net component of the extracellular matrix in plasticity and epilepsy. *Neurochem Int* 2012; 61: 963-72.
- Hauptmann M, Wilson DF, Erecinska M. High affinity proline uptake in rat brain synaptosomes. *FEBS Lett* 1983; 161: 301-5.
- Crump FT, Fremeau RT, Craig AM. Localization of the brain-specific high-affinity l-proline transporter in cultured hippocampal neurons:molecular heterogeneti of synaptic terminals. *Mol Cell Neurosci* 1999; 13: 2539.
- Cohen S, Nadler J. Proline-induced potentiation of glutamate transmission. *Brain Research* 1997; 761: 271282.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
- Delwing D, Bavaresco CS, Wannmacher CM, Wajner M, Dutra-Filho CS, Wyse AT. Proline induces oxidative stress in cerebral cortex of rats. *Int J Dev Neurosci* 2003; 21: 105-10.
- Delwing D, Chiarani F, Bavaresco CS, et al. Protective effect of antioxidants on brain oxidative damage caused by proline administration. *Neurosci Res* 2005;52: 69-74.
- Shukla R, Barthwal MK, Srivastava N, et al. Neutrophil-free radical generation and enzymatic antioxidants in migraine patients. *Cephalalgia* 2004; 24: 37-43.
- Bolayir E, Celik K, Kugu N, Yılmaz A, Topaktas S, Bakir S. Intraerythrocyte antioxidant enzyme activities in migraine and tension-type headaches. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 263-7.
- Shimomura T, Kowa H, Nahano T, et al. Platelet superoxide dismutase in migraine and tension type headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 215-8.
- Cohen SM, Nadler JV. Proline-induced potentiation of glutamate transmission. *Brain Res* 1997; 761: 271-82.
- Nam JH, Lee HS, Kim J, Kim J, Chu MK. Salivary glutamate is elevated in individuals with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1485-92.
- Zielman R, Wijnen JP, Webb A, et al. Cortical glutamate in migraine. *Brain*. 2017;140(7):1859-1871.
- Eren Y, Dirik E, Neselioglu S, Erel O. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: Cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*. 2015;115:643-649.
- Neri M, Frustaci A, Milic M, et al. A metaanalysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine.

- Cephalalgia 2015; 35: 931-7.
24. Aytac, B, Coskun O, Alioğlu B, et al. Decreased antioxidant status in migraine patients with brain white matter hyperintensities. *Neurol Sci* 2014; 35: 1925-9.
 25. Borkum JM. The migraine attack as a homeostatic, neuroprotective response to brain oxidative stress: preliminary evidence for a theory. *Headache* 2018; 58: 118-35.
 26. Gupta R, Pathak R, Bhatia MS, Banerjee BD. Comparison of oxidative stress among migraineurs, tension-type headache subjects, and a control group. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; 12: 167-72.
 27. Karaaslan Ö, Hacimusalar Y, Amuk ÖC, Bal C. Evaluation of ischemia modified albumin levels in major depression patients. *J Surg Med* 2019; 3: 557-60.
 28. Yılmaz G, Süreç H, Üçler S, İnan L, Yücel D. Auralı ve aurasız migrende plazma malondialdehit düzeyleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004; 24: 309-15.
 29. Tuncel D, Tolun FI, Gokce M, Imrek S, Ekerbiçer H. Oxidative stress in migraine with and without aura. *Biol Trace Elem Res* 2008; 126: 92-7.

Three non-invasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with diabetic retinopathy: endothelial dysfunction, serum E-selectin level and monocyte to HDL ratio

Diyabetik retinopatili hastalarda subklinik kardiyovasküler hastalığın değerlendirilmesinde üç non-invaziv yöntem: endotel disfonksiyonu, serum E-selektin düzeyi ve monosit/HDL oranı

✉ Seyfullah Kan¹, ✉ Adnan Karaibrahimoğlu²

¹ Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Isparta, Turkey

² Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Isparta, Turkey

ABSTRACT

Aim: Cardiovascular risk has increased in diabetic retinopathy (DR). Brachial artery flow mediated dilation (FMD) is a non-invasive method used to evaluate endothelial dysfunction. Measurement of adhesion molecules such as E-selectin is the indirect method of predicting endothelial dysfunction. Monocyte/HDL ratio (MHR) is a novel marker found to be related with cardiovascular diseases. In this study, in DR patients without an apparent cardiovascular disease, we aimed to investigate the relation between endothelial dysfunction indicators such as MHR, FMD, E-selectin and subclinical atherosclerosis.

Material and Method: In this study, 96 tip 2 diabetic patients without apparent cardiac symptoms and 32 healthy control patients that matched for gender, age and body mass index (BMI) were included. The patients were separated into four groups as; nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR, n=31), proliferative diabetic retinopathy (PDR, n=32), diabetic patients without retinopathy (n=33) and control group (n=33). Anthropometric, biochemical values, and FMD were measured. Correlation and regression analysis were done for the relation between MHR and FMD.

Results: MHR was significantly high in the PDR group ($p<0.001$). E-selectin and FMD which are indicators for endothelial dysfunction were significantly different between groups ($p<0.001$). E-selectin measures were highest in the PDR group, lower in NPDR group, however, it was significantly higher than DM and control groups ($p=0.026$). Inversely proportional to E-selectin, FMD was significantly higher in control and significantly lower in the PDR group ($p<0.001$). The univariate logistic regression method was used to determine factors that had an influence on FMD. Glucose, HbA1C, CRP, and MHR had a negative effect.

Conclusion: In patients with DR, MHR levels might be used as a novel non-invasive marker to determine early atherosclerotic risk.

Keywords: Diabetic retinopathy, MHR, FMD, E-selectin

Öz

Amaç: Diyabetik retinopatide (DR) kardiyovasküler risk artmıştır. Brakiyal arterin akım aracılı dilatasyonu (FMD), endotel disfonksiyonunu test etmede kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. E-selectin gibi adezyon moleküllerinin ölçümü endotel disfonksiyonunu tahmin etmekte kullanılan indirekt ölçüm metodlarıdır. Monosit HDL oranı (MHR) kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi tanımlanmış yeni bir belirteçtir. Bu çalışmada aşikar kardiyovasküler hastalık bulgusu olmayan DR hastalarında MHR, FMD ve E-selectin gibi endotel disfonksiyonu belirteçlerinin subklinik ateroskleroz ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya aşikar kardiyak semptomu olmayan 96 tip 2 diyabet hastası ve 32 cinsiyet, yaş ve VKİ (Vücut kitle indeksi) benzer sağlıklı kontrol alındı. Hastalar nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR, n=31), proliferatif diyabetik retinopati (PDR, n=32), retinopati olmayan diyabet hastaları (n=33) ve kontrol grubu (n=33) olarak dört gruba ayrıldı. Anthropometric, biyokimyasal değerler ve FMD ölçüldü. MHR ile FMD arasındaki ilişki için korelasyon ve regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: MHR, PDR grubunda anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Endotel disfonksiyon göstergeleri olan E-selectin ve FMD açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). E-selectin ölçümleri PDR grubunda en yüksek, NPDR grubunda ise daha düşük ancak DM ve kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,026$). FMD ise e-selectin ile ters orantılı olarak kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek ve PDR grubunda anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,001$). Tekli lojistik regresyon yöntemi ile FMD'yi etkileyen faktörler belirlenmeye çalışıldı. Glukoz, HbA1C, CRP ve MHR'nin etkisi negatif oldu.

Sonuç: DR'si olan hastalarda erken aterosklerotik riski belirlemede yeni non-invaziv bir belirteç olarak MHR düzeylerinin önemli olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, MHR, FMD, E-selectin

Corresponding Author: Seyfullah Kan, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

E-mail: seyfullahkan76@hotmail.com

Received: 31.10.2019 **Accepted:** 16.11.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.640760

Cite this article as: Kan S, Karaibrahimoğlu A. Three non-invasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with diabetic retinopathy: endothelial dysfunction, serum E-selectin level and monocyte to HDL ratio. J Health Sci Med 2020; 3(1): 36-41.

INTRODUCTION

Endothelial cell dysfunction is generally considered the first lesion in atherogenesis and might be reversed with effective therapy (1). Prior to clinical signs of atherosclerosis, cardiovascular risk factors such as smoking, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and obesity might lead to endothelial dysfunction (2). Many researchers proved that inflammation was an independent risk factor for endothelial dysfunction (3). Measurements of adhesion molecules such as endothelial-derived vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and E-selectin were widely used indirect measurement methods for prediction of endothelial dysfunction level (4).

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most frequent and potentially threatening microvascular complications of diabetes mellitus (DM). It is globally the most common cause of preventable vision loss in a population aged 20-74 (5). Many basic and clinical studies have been done to clarify pathophysiological mechanisms underlying DR development, to decrease the prevalence of the disorder, and to determine the risk factors (6). There is a lot of evidence regarding the role of inflammation and endothelial dysfunction on DR pathogenesis (7). Measurement of brachial artery FMD is a simple and noninvasive procedure for early prediction of atherosclerosis development in DR. Using this non-invasive method, cardiovascular problems might be predicted and early preventive interventions might be done at a subclinical phase of the disease.

DR patients are under the risk of cardiovascular diseases (8-10). Therefore, early diagnosis of subclinical atherosclerosis and understanding the development steps are very crucial. MHR is a novel marker with a well-defined relation with cardiovascular diseases (11). In this study, we aimed to evaluate the relation of indicators of endothelial dysfunction like MHR, FMD, and E-selectin with subclinical atherosclerosis in DR patients without an apparent cardiovascular disease (CVD).

MATERIAL AND METHOD

Selection of Cases For The Study

Patients who admitted to diabetes clinics and retinopathy was diagnosed during routine complication examinations was included in this study. The patients with retinopathy were divided into two groups as proliferative diabetic retinopathy (PDR) and nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR). Later, four groups were formed which were PDR (n=32), NPDR (n=31), diabetes without retinopathy (n=33) and control group (n=32). There was not any difference between groups regarding BMI and age. MHR sample size was determined by taking into account monocyte and HDL data measured in the pilot study. The intergroup effect size was calculated as 0,47 regarding mean and variance values. The sample size was determined as 28 subjects by 85% potency and 5% error margin. In the targeted period, more patients were included to increase potency and study was completed with 128 subjects. Patients who had an active infection,

chronic inflammatory disease or connective tissue disorder, chronic renal disease, acute coronary syndrome, decompensated heart failure, pregnancy, nonsteroidal anti-inflammatory and glucocorticoid drug usage, blood transfusion within several days and hematological diseases (including anemia) were excluded.

Anthropometric Measurements and Biochemical Tests

In an initial visit, systolic and diastolic blood pressures of all patients were recorded. Body weights and heights were measured and body mass index was calculated (BMI: body weight (kg)/height (cm²)). From all patients, brachial venous blood samples were taken for biochemical analysis in the morning, after 12 hours of fasting and stored at -80 C⁰ till analysis. The blood samples were analyzed for plasma fasting glucose, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). All the analyses were performed with Symex XN-1000 hematology analyzer (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) according to the manufacturer's instruction. MHR was calculated as a ratio of monocyte count to HDL level. C reactive protein (CRP) levels were measured with the nephelometry method. Standard methods were used for all other biochemical tests. Serum E-selectin was determined with an ELISA kit (Biovendor Research and Diagnostic Products, Heidelberg, Germany). The interassay coefficient of variation was 6% and the intra-assay coefficient of variation was 5,4%.

Brachial Artery Flow Mediated Dilation (FMD) Measurement

Endothelial dysfunction was evaluated according to a method previously described by Celermajer et al. (12). The patients were evaluated at the supine position after 12 hours fasting, at room temperature (22C⁰), and after resting for 10 minutes. The arm to be measured was placed properly in extension and immobilized. Measurement of the brachial artery was done at 3-5 cm upper to antecubital fossa with 10 MHZ high resolution "linear transducer". After giving the best position, the skin was marked for subsequent measurements. Three consecutive end-diastolic brachial artery inner lumen diameter was measured and the mean value was calculated. After the basal measurement, the cuff was placed and inflated with a pressure higher than systolic value. The cuff was inflated for 3-5 minutes till forearm ischemia; later, deflated and measurements were repeated after 60 seconds. Using an equation, FMD percent as a response to reactive hyperemia was calculated with the formula; $FMD (\%) = (\text{mean diameter after hyperemic flow} - \text{basal brachial artery diameter}) \times 100 / \text{Basal brachial artery diameter}$.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed by SPSS 20.0 software (IBM Inc., Chicago, IL, USA). Numerical variables were expressed as mean±SD for continuous variables and additionally [median, (Q1-Q3)] for discrete variables, and the



gender was expressed as frequency (percentage) in tables. Continuous variables were checked for normality by Kolmogorov-Smirnov test. A comparison of independent groups was done by One-Way ANOVA with Tukey HSD post-hoc test since the distribution was found to be normal. The relation between numerical variables was performed by Pearson Correlation Analysis. The sample size was calculated by GPower 3.1.9.2 (Kiel Universitaet, Germany) software. Binary logistic regression model of E-selectin and FMD was created. In all analyses, $p < 0.05$ was considered as statistically significant with 5% type-I error.

Ethical Declaration

The approval was obtained from Süleyman Demirel University Ethics Committee prior to the study. All patients planned to be included were informed both verbally and written, and an informed consent was taken from the patients who were decided to be included.

RESULTS

In study groups, demographic features like BMI ($p = 0.266$), age ($p = 0.827$) and gender ($p = 0.917$) were similar. MHR values were significantly different between groups, were higher in the PDR group ($p < 0.001$) and were similar in the other groups. NLR significantly differed between groups ($p < 0.001$). It was significantly high in both the PDR and NPDR groups, but similar in diabetes (without retinopathy)

and the control groups. Endothelial dysfunction indicators, E-selectin and FMD were significantly different between groups ($p < 0.001$). In the PDR group, E-selectin values were highest and in NPDR group lower, but significantly higher than diabetes and control groups ($p = 0.026$). FMD, contrary to e-selectin, was significantly high in the control group and significantly low in the PDR group ($p < 0.001$). FMD levels were similar to each other in NPDR and DM groups (Table 1).

In study groups, correlation coefficients between MHR values and other measures and demographic features were calculated (Table 2).

In PDR group, there was a positive, significant correlation between MHR and endothelial dysfunction indicator, and a negative, significant correlation with FMD ($r = 0.91$; $p < 0.001$ and $r = -0.92$; $p < 0.001$, respectively). In NPDR group, MHR and diabetes duration, LDL, Glucose, HbA1C and E-selectin were positive and moderately correlated. However, between FMD and MHR, there was a low and negative correlation ($r = -0.37$; $p = 0.039$) (Figure 1-3).

For FMD, which is one of the best indicators of endothelial dysfunction, two groups were formed according to 10% ratio. Values under 10% were reference group; factors that affected FMD were investigated with univariate logistic regression method. According to a model formed with a forward LR stepwise method to overcome multiple connection problem; goodness of fit results were found to be signifi-

Table 1. Demographical and clinical characteristics of groups

	PDR (n=32)	NPDR (n=31)	DM+NoDR (n=33)	Control (n=32)	p
	mean±SD (median, IQR)				
Age (yr)	60.75±5.45 (60.5; 7.50)	60.35±5.07 (62.0; 9.0)	61.39±4.47 (62.0; 7.0)	60.40±4.93 (61.0; 9.25)	.827
BMI (Kg/m ²)	28.56±2.48	28.62±2.48	29.30±2.87	29.58±2.59	.266
Weight (Kg)	78.68±5.16	78.93±5.6	79.63±6.5	80.96±4.2	.348
Height (cm)	166.03±4.80	166.19±4.45	165.03±5.70	165.73±5.21	.818
SBP(mmHg)	122.50±9.91	123.06±9.97	122.42±11.25	123.28±10.82	.984
DBP(mmHg)	72.81±6.34	72,25±7.28	71.27±7.61	72.34±7.23	.988
DM duration(yr)	11.53±1.68a (11.0; 2.75)	10.80±1.64b (11.0; 2.0)	7.33±1.10a, b (7.0; 1.0)	N/A	< .001*
HDL-C (mg/dl)	38.90±2.96 a,b,c	48.29±1.98 a	48.09±1.77 b	48.28±2.01 c	< .001*
LDL-C (mg/dl)	131.90±33.23a,b	132.96±28.77 c,d	111.12±22.00 a,c	113.62±17.96 b,d	< .001*
Cholesterol (mg/dl)	205.37±29.87	209.38±32.06	195.48±26.28	193.31±24.45	.140
TG (mg/dl)	202.03±46.95 a,b	190.61±42,15 c,d	174.81±21.39 a,c	177.96±21.96 b,d	.008*
Glucose (mg/dl)	189.03±52.71 a,b	171.70±52.44 c,d	87.66±8.92 a,c	86.93±9.68 b,d	< .001*
HbA1C (%)	8.12±1.09 a,b	7.95±1.13 c,d	7.20±0.57 a,c	5.34±0.32 b,d	< .001*
CRP (mg/dl)	5.34±1.35 a,b	4.74±1.65c,d	2.12±1.08 a,c	1.96±0.82 b,d	< .001*
Fibrinogen (g/L)	508.48±81.96 a,b	414.98±72.77 c,d	381.23±52.20 a,c	365.82±47.76 b,d	< .001*
E-selectin (ng/mL)	161.16±27.75 a,b	123.95±194.96c	94.51±16.99a,c	98.01±21.21b	.026*
FMD (%)	6.23±0.76a,b,c	9.08±1.41a,d	9.40±1.53b,e	11.55±1.52c,d,e	< .001*
MHR	18.35±3.77 a,b,c	10.34±1.69 a	10.60±1.48 b	10.46±1.64 c	< .001*
NLR	3.72±0.97a,b,c	2.84±0.65 a	2.28±0.47 b	2.37±0.54 c	< .001*

Table 2. Correlation between MHR and other measurements in proliferation and DM groups

MHR	PDR		NPDR		DM+No DR		Control	
	r	p	r	p	r	p	r	P
NLR	-.189	.299	-.286	.119	-.023	.898	-.266	.142
SBP (mmHg)	-.190	.298	.233	.207	-.123	.496	-.062	.736
DBP (mmHg)	-.284	.115	-.183	.324	-.023	.901	-.154	.401
DM Duration (Years)	.553R	.002*	.477R	.007*	.192R	.284	N/A	N/A
HDL-C (mg/dl)	-.886	<.001*	-.981	<.001*	-.988	<.001*	-.990	<.001*
LDL-C (mg/dl)	-.028	.881	.418	.019*	-.210	.240	-.265	.142
Cholesterol (mg/dl)	-.183	.317	-.334	.066	-.108	.550	-.308	.086
TG (mg/dl)	-.250	.167	-.179	.335	-.011	.950	-.149	.414
Glucose(mg/dl)	.557	.001*	.069	.707	.110	.542	.137	.455
HbA1C (%)	.421	.018*	.182	.318	.134	.458	-.074	.688
CRP (mg/dl)	.027	.885	-.334	.067	-.080	.660	-.207	.256
E-Selectin (ng/ml)	.912	<.001*	.463	.007*	-.080	.667	-.058	.754
FMD (%)	-.928	<.001*	-.372	.039*	-.042	.817	-.320	.075
Age (Year)	.211	.247	-.045	.809	.115	.524	-.042	.819
Weight (Kg)	.192	.293	.300	.101	.362	.024	.567	.001
Height (cm)	.035	.848	-.100	.591	-.098	.586	-.002	.992
BMI (Kg/m ²)	.170	.353	.318	.081	.406	.019*	.349	.052

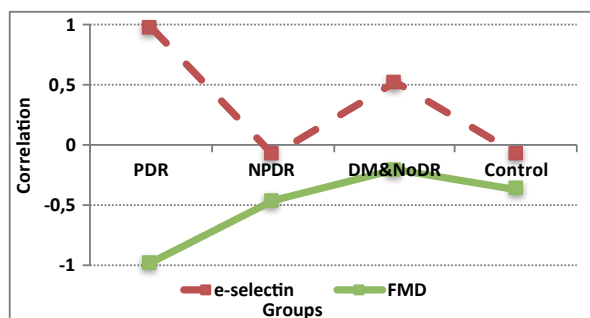


Figure 1. Correlation between MHR and endothelial indicators

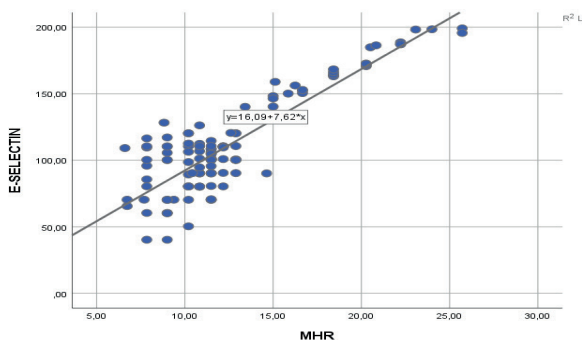


Figure 2. Correlation between MHR and E-selectin (For all patients, n=128)

cant (Nagelkerke $R^2=0.445$; -2LL=111.71 and Hosmer-Le-meshow Chi-square=5.606 ($p= 0.691$)). Glucose, HbA1C, CRP and MHR had a significant contribution to the model. Effects of glucose, HbA1C, CRP and MHR were negative. For MHR, since OR was .695 (.545-.886) (when converted

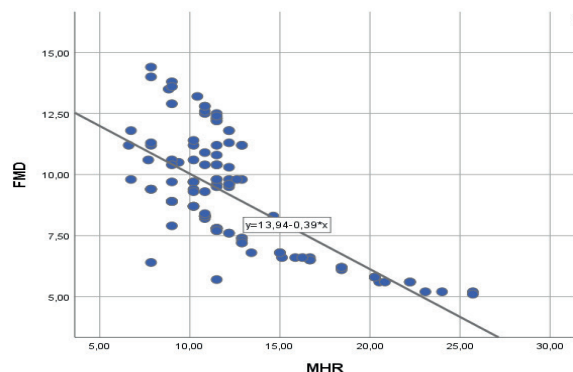


Figure 3. Correlation between MHR and FMD (For all patients, n=128)

positive risk ratio OR=1.48 (1.83-1.12)) elevation observed in MHR level was considered to cause a 0.48 unite decrease in FMD (**Table 3**).

Table 3. Binary logistic regression model of factors affecting FMD

Variables	Beta	p	OR	95% CI
Fibrinogen	.006	.170		
MHR	-.365	.003*	.695	.545-.886
Glucose	-.015	.047*	.982	.924-.999
Gender (Male)	.021	.884		
HbA1C	-.959	<.001*	.383	.226-.651
CRP	-.432	.027*	.649	.442-.953
BMI	-.031	.742		
NLR	-.298	.468		

DISCUSSION

In the DM, the most important factor in the development of microvascular angiopathy is a high blood glucose (13). As well, factors such as obesity, hypertension, smoking, and hyperlipidemia might lead to microangiopathy. In macroangiopathy, factors other than high blood glucose that leads to microangiopathy are more prominent. These risk factors are inflammation and endothelial dysfunction. After discovering the significance of endothelial dysfunction in the development of micro-and macroangiopathy, studies have focused on this issue (14). In diabetes, DR is considered as a mortality marker for cardiovascular system diseases (10). DR is thought to be related with to role of inflammation and endothelial dysfunction markers responsible for DR etiopathogenesis and the effect of MHR, a novel inflammation marker, on the detection of subclinical cardiovascular risk.

The main results of our study were as follows: MHR level was significantly high in proliferative diabetic retinopathy (PDR) group. E-selectin level was significantly high in both PDR and nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) groups. FMD was significantly low in PDR group, contrary to E-selectin. A new finding of our study was that inflammation marker MHR was significantly high in the PDR group and a positive correlation was found between MHR and diabetes duration, HbA1C, and E-selectin; however, a negative correlation was found between MHR and FMD. Also, according to regression analysis, MHR, HbA1C, and CRP were variables that affected FMD. This especially suggested that inflammation and hyperglycemia had a role on endothelial dysfunction. Our results showed that DR might actually be related to vasodilator endothelial dysfunction evaluated by FMD. This provides indirect evidence that NO synthesis is reduced in type 2 diabetic patients with DR.

Recently, two prospective studies on relation between DR and cardiovascular events were published. In the first report, EURODIAB group showed that cardiovascular disease risk was higher in type 2 diabetics with DR (9). On the other hand, in Valpolicella Heart Diabetes Study (VHDS), the relation initially observed was not confirmed after adjusting several classical risk factors including arterial hypertension (16). Our study is noteworthy for cardiovascular risk assessment, since blood pressure values were not different between groups. In both studies mentioned above the relation between HbA1C and DR was apparent. In our study, HbA1C was significantly high in the retinopathy group. Besides regression analysis showed that; HbA1C was the variable that affected FMD. Therefore, we want to draw attention to the effect of hyperglycemia on endothelial dysfunction and retinopathy. The aggravation of endothelial dysfunction in PDR patients suggests that risk of atherosclerosis and future adverse cardiac events have increased in this patient group (16,17).

It was shown that inflammation contributed to many cardiovascular events and was related to various clinical statuses of coronary artery disease. Turhan et al. found that in slow

coronary flow patients with normal angiographic coronary arteries, adhesion molecule levels that were markers of endothelial activation or inflammation were increased (18). Also in our study, adhesion molecule, E-selectin level was significantly high in retinopathy patients and especially in PDR group. This showed that cardiac risk was elevated in PDR patients. Studies have revealed an increased mortality risk in PDR patients (17). In Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) study, survival rate was 72% in elderly patients without a retinopathy and 52% in PDR patients. Also, in another study, patients over 50 had a high stroke rate that showed a strong correlation with retinopathy severity (16,18). In WESDR study, PDR was related to cardiovascular disease and mortality in all age groups (17). Vascular inflammation was the cornerstone of atherosclerotic lesion formation and progression (19). In our study, in accordance with the abovementioned studies, we showed that PDR patients had a high MHR, had a continuous low grade inflammation and thus, had a high future risk of cardiovascular event development. Besides, in our study, we found a negative relation between MHR and FMD; and a positive relation between E-selectin. This suggested the existence of common pathophysiological pathways between inflammation, endothelial dysfunction, and atherosclerosis.

Recent studies showed that there was a relation between MHR and coronary atherosclerosis (11,20,21). Both experimental and clinical studies proved the role of inflammation on development of atherosclerosis (3). Active inflammatory processes that include leucocytes and adhesion molecules play role in the development of vascular pathology that triggers atherosclerosis (22). In type 2 diabetes, chronic inflammatory disorders and dyslipidemia significantly contribute to the development of atherosclerotic cardiovascular disease. MHR is a novel and simple marker that is positively related to inflammatory and oxidative stress conditions. So, it might be used to determine cardiovascular risk in type 2 diabetes (23). Previously, Kanbay et al. reported that MHR was an independent marker for cardiovascular events in patients with chronic renal disease and was elevated in accordance with decrease in GFR (24). Also in some studies, in type 2 diabetic patients, a significant relation was observed between MHR and CIMT (23). In non-diabetic conditions, the imbalance between pro-and anti-inflammatory events is generally moderate. Therefore, any relation can not be shown between MHR and CIMT (23). We, in our study, detected a high MHR in PDR patient group with poorly controlled diabetes and found a correlation between MHR and endothelial dysfunction markers, FMD and E-selectin. However, we did not found this relation between diabetes and control group. Current data show that, in type 2 diabetes, systemic endothelial dysfunction was related to DR and vascular abnormalities in retinal arterioles.

Our study had several limitations. First of all, it included a small patient group and was a single center study. Secondly, we used a single MHR value for analysis; serial alterations were not assessed; and besides, we did not eva-

luate the MHR effect on FMD progression. Lastly, we did not follow up with the patients for negative cardiovascular outcomes.

CONCLUSION

Endothelial dysfunction and inflammation are responsible for vascular complications in DM. In healthy patients endothelium regulates the complex balance that protects vascular homeostasis and normal artery function. Impairment of endothelial function is known to be the early pathological process underlying the development of subsequent cardiovascular disease, including atherosclerosis and coronary heart disease. In addition, it is important to detect the increased risk of CVD in these individuals due to the rising global outbreak of type 2 DM, and to detect this risk early in the endothelial dysfunction stage without any apparent clinical symptoms.

In addition to the accumulation of macrophages and high levels of inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques, the plasma concentration of various inflammatory markers also increases in cardiovascular disease. Therefore, it is important to identify new inflammatory markers to identify and predict non-invasive individuals at risk for future CVD. In patients with DR, we might suggest that MHR, E-selectin and FMD levels are important to determine atherosclerotic risk. The results of such a study might have significant practical outcomes that point to the need for a more careful cardiovascular care in diabetic patients with microvascular complications.

CONFLICT INTEREST

No conflict of interest among authors

REFERENCES

- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32.
- Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium* 2008; 15: 157-63.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129-38.
- Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-60.
- Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 902-16.
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet (London, England)* 2010; 376: 124-36.
- van Hecke M V, Dekker JM, Nijpels G, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2005; 48: 1300-6.
- Carbonell M, Castelblanco E, Valldeperas X, et al. Diabetic retinopathy is associated with the presence and burden of subclinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 66.
- van Hecke M V, Dekker JM, Stehouwer CDA, et al. Diabetic retinopathy is associated with mortality and cardiovascular disease incidence: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care* 2005; 28: 1383-9.
- Rajala U, Pajunpää H, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. High cardiovascular disease mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 957-61.
- Ganjali S, Gotto AM, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol* 2018; 233: 9237-46.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet (London, England)* 1992; 340: 1111-5.
- Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 160-73.
- Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 383-91.
- Son J-W, Jang E-H, Kim M-K, et al. Diabetic retinopathy is associated with subclinical atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: 253-9.
- Targher G, Bertolini L, Tessari R, Zenari L, Arcaro G. Retinopathy Predicts Future Cardiovascular Events Among Type 2 Diabetic Patients: The Valpolicella Heart Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1178-1178.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 1999; 117: 1487-95.
- Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006; 108: 224-30.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
- Sercelik A, Besnili AF. Increased monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with TIMI risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 2018; 37: 217-23.
- Inonu Koseoglu H, Pazarli AC, Kanbay A, Demir O. Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24: 139-44.
- Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA. Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovasc Res* 2012; 95: 165-72.
- Chen JW, Li C, Liu ZH, et al. The Role of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Prediction of Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10.
- Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 1619-25.

The effect of smoking on platelet reactivity assessed by p2y12 platelet function testing in patient with clopidogrel therapy

Sigara kullanımının klopidogrel tedavisi alan hastalarda p2y12 trombosit fonksiyon testi ile değerlendirilen trombosit reaktivitesi üzerine etkisi

✉ Taner Sarak¹, ✉ Ersin Sariçam², ✉ Abbas Taner³

¹Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Cardiology, Kırıkkale, Turkey

²Medicana International Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

³Yüksek İhtisas University, School of Medicine, Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Aim: The interaction between cigarette smoking and efficacy of platelet function testing is not definitely shown. We aimed to investigate the effects of smoking on platelet reactivity by P2Y12 platelet function testing on the patients treated with clopidogrel.

Material and Method: This prospective study contained 200 patients who underwent a previous stent implantation. Diagnostic coronary angiography was performed those patients due to chest pain. The clopidogrel resistance test was applied. Furthermore, the smoking effect on platelet reactivity was investigated. Then stent restenosis rates were investigated.

Results: We found that 17% of the patients (34/200) clopidogrel-resistant by P2Y12 platelet function test. We didn't find any relationship between angiographic stent restenosis and clopidogrel resistance ($p>0.05$). There was statistically significant relationship between smoking and clopidogrel resistance. The smokers had also higher platelet reactivity level (>208 PRUs) as revealed by VerifyNow P2Y12 assay.

Discussion: The test results achieved through the clopidogrel resistance by P2Y12 platelet function testing did not meet expectation with the angiographically observations.

Conclusion: P2Y12 platelet function testing can be unclear in smoker patients.

Keywords: Clopidogrel resistance, coronary artery disease, smoking

ÖZ

Amaç: Sigara içimi ve trombosit fonksiyon testinin etkinliği arasındaki etkileşim kesin olarak gösterilmemiştir. Bu çalışmada klopidogrel ile tedavi edilen hastalarda sigara içiminin P2Y12 trombosit fonksiyon testi ile belirlenen trombosit reaktivitesi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya daha önce stent implantasyonu yapılan ve klopidogrel kullanan 200 hasta dahil edildi. Bu hastalara göğüs ağrısı nedeniyle tanısal koroner anjiyografi yapıldı ve klopidogrel rezistans testi uygulandı. Ayrıca, trombosit reaktivitesi üzerindeki sigara etkisi araştırıldı.

Bulgular: P2Y12 trombosit fonksiyon testi ile hastaların %17'sinin (34/200) klopidogrel dirençli olduğunu bulduk. Anjiyografik stent restenoz ile klopidogrel direnci arasında ilişki tespit etmedik ($p>0.05$). Ancak sigara içme ve klopidogrel direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. Yine sigara içenlerde VerifyNow P2Y12 testiyle tespit edilen trombosit reaktivite seviyeleri de yüksekti (>208 PRU).

Tartışma: Sigara içenlerde P2Y12 trombosit fonksiyon testi ile tespit ettiğimiz klopidogrel direnci beklendiği gibi stent restenoz oranlarında yükseklik ile paralellik göstermedi.

Sonuç: Sigara içenlerde P2Y12 trombosit fonksiyon testi klinik bulgularla uyumlu olan net sonuçlar vermeyebilir.

Anahtar Kelimeler: Klopidogrel direnci, koroner arter hastalığı, sigara kullanımı

INTRODUCTION

Although positive developments in coronary stent technology for percutaneous coronary intervention have occurred since 1986, there remain certain unresolved conditions (1). One of them is in-stent restenosis (ISR). Basic risk factors for ISR refer to patient-related (smoking e.g), stent type-related, and procedure-related risk factors. One of the causes of the patient-related ISR is insufficient P2Y12 inhibition. Having been used since 2000s in order to prevent

stent restenosis, clopidogrel inhibits platelet aggregation by blocking platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor (2). However, inadequate platelet inhibition by clopidogrel may cause an increase in cardiovascular events (3). To solve this problem, using newer P2Y12 receptor antagonist in acute coronary syndrome and acute myocardial infarction (4,5), or use after clopidogrel resistance testing can be thought.

Corresponding Author: Taner Sarak, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-mail: tansara@ttmail.com

Received: 23.12.2019 **Accepted:** 29.12.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.654901

Cite this article as: Sarak T, Sariçam E, Taner A. The effect of smoking on platelet reactivity assessed by p2y12 platelet function testing in patient with clopidogrel therapy. J Health Sci Med 2020; 3(1): 42-46.

Another risk factors, cigarette smoking is still a problem for cardiovascular morbidity and mortality. The data on the association of smoking and platelet responsiveness to adenosine diphosphate receptor blocking drugs like clopidogrel are inconsistent (6). Thus, we aimed to examine effects of smoking on platelet reactivity by P2Y12 platelet function testing on the patients treated with clopidogrel.

In the present study, we aimed to investigate the effects of smoking on platelet reactivity by P2Y12 platelet function testing on the patients treated with clopidogrel.

MATERIAL AND METHOD

Ethics Statement

This prospective study was approved by Medicana International Ankara Hospital the Ethics Committee [Number, 2017/1] and reporting of the study conforms to STROBE statement along with references to STROBE statement and the broader EQUATOR guidelines. The study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

Study Population

We enrolled 200 patients who had symptom and findings for stable ischemic heart disease according to 2014 ACC/AHA update of the guideline for stable ischemic heart disease (7) and coronary stent history between May 2017 and March 2018. we performed diagnostic coronary angiography those 200 patients. The patients were studied in terms of clopidogrel resistance and stent restenosis. The patient with acute coronary syndrome history and congestive heart failure were excluded.

Clopidogrel Resistance Test

Clopidogrel inhibition level was measured from venous blood samples collected 12-24 hours after the procedure. The inhibitory effect of clopidogrel was measured by VerifyNow P2Y12 assay, which primarily measures the effect of the drug on the P2Y12 receptor. In testing, P2Y12 reaction units (PRUs) were used. The patients with >208 PRU were considered resistant (8), while those with lower levels were considered responsive to clopidogrel.

Definition of in-Stent Restenosis (ISR): It refers to a condition during which a 50 % narrowing in stent diameter occurs angiographically.

Smoking Definition: Cigarette smoking habit was defined as regular smoking 10 cigarettes a day for at least 3 months.

Patients were included in the study receiving clopidogrel and aspirin following stent implantation. Mean clopidogrel used time had 16.34±2.55 months. All patients intake 75 mg/daily clopidogrel and 100 mg aspirin, after loading 600 mg clopidogrel dosage according to previous medical report.

Patients were divided into clopidogrel resistant and clopidogrel responsive groups according to P2Y12 platelet function testing. Then effect of smoking was evaluated and stent restenosis rates were investigated.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software (version 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were presented as mean ±SD. Student's t-test was used to compare mean variables among groups for parametric assumptions. Intergroup comparisons of categorical data were performed using continuity-corrected chi-square or Fisher's exact test. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Two hundred consecutive patients were included in the study. Totally 243 stent implantations were applied these 200 patients. The baseline characteristics of the study population are shown in **Table 1**.

Table 1. The clinic and angiographic features of patients

Variable	Value	Frequencies (n)	Percent (%)
Gender	Female	53	26.5
	Male	147	73.5
Diabetes mellitus	No	160	80.0
	Yes	40	20.0
Hypertension	No	107	53.5
	Yes	93	46.5
Smoking	No	148	74.0
	Yes	52	26.0
Before stent availability	RCA	67	33.5
	Cx	56	28.0
	LAD	69	34.5
	Two vessel disease	3	1.5
	Saphenous vein graft stent	5	2.5
Stent thrombosis	Yes	9	4.5
	No	191	95.5
Clopidogrel resistance	Yes	34	17.0
	No	166	83.0
Stent type	Bare	25	12.6
	Drug-eluting	174	87.4
Stent restenosis	Yes	9	4.5
	No	191	95.5

Abbreviations: RCA: Right coronary artery, Cx: Circumflex coronary artery, LAD: Left anterior descending coronary artery.

Male gender was found 73.5% of the patients The presence of diabetes mellitus was 20% and presence of hypertension was 46.5% of the patients. Smokers ratio was 26% in the study population. The patients had second generation drug eluting stent (174, 87.4%) or bare metal stent (25, 12.6%). Stent length was 21.13±4.86 mm (min 11-max 32 mm) and reference vessel diameter was 2.83±1.86 mm (min 2.25-max 3.5 mm). Clopidogrel resistance was found



Table 2. Comparison of clinical features between clopidogrel-responsive and resistant groups

n=200	Clopidogrel resistance						P
	Responsive (n=166)			Resistant (n=34)			
	n	%	Mean±SD	n	%	Mean±SD	
Agea			61.35±10.23			58.29±11.98	0.125
Male	118	80.3		29	85.2		0.087
Diabetes mellitus	0.087	21		5	15		0.397
Hypertensionb	78	46		15	44		0.760
Smokingb	31	18		21	61		0<0001
Stent typec							
Bare metal stent	21	12.0		4	11.0		0.570
Drug-eluting stent	144	86.0		30	88.0		0.510
Stent restenosisc	7	4.2		2	5.8		0.472

Abbreviations: SD: Standard deviation; +: Indicates presence;-: Indicates absence.

a Indicates performance of Student’s t-test; b Indicates performance of continuity-corrected chi-square test; c Indicates performance of Fisher’s exact test.

in 34 (17%) of patients. No statistically significant difference was found between groups regarding age, diabetes mellitus, and hypertension between resistant and responsive groups ($p>0.05$). Stent restenosis rate had 4.5%. and both group had similar results in terms of stent restenosis ($p>0.05$).

While the clopidogrel-responsive and the clopidogrel-resistant groups were compared (Table 2) there was no significantly differences in terms of age, gender, diabetes mellitus, hypertension, stent type and stent restenosis.

The number of smokers in study population was 52 (26%). The number of smokers patients with clopidogrel responsive were 31 (16%) and the number of smoker patients with clopidogrel resistant were 21 (11%) of study population. While the ratio of smokers in clopidogrel-responsive group was 18% and in clopidogrel resistance group was 62% ($p < 0.0001$). Although the smokers had significantly higher P2Y12 Reaction Units than nonsmokers ($p < 0.05$) (Figure 1).

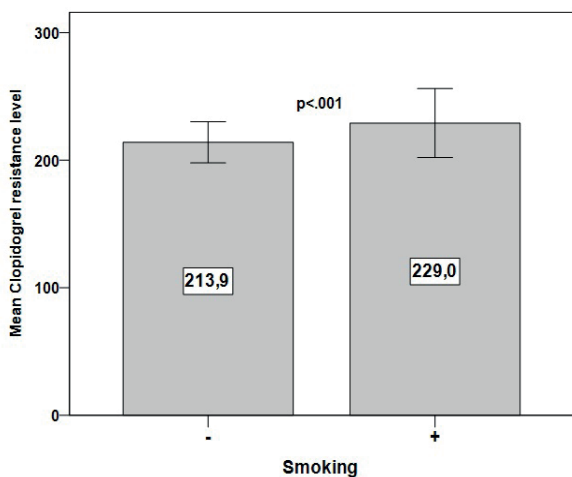


Figure 1. Mean clopidogrel resistance levels of smoking and non-smoking patients.

In Table 3, the smoking effect was examined. Clopidogrel resistance was significantly higher in the smoker patients ($p < 0.0001$) but there was no significant difference in stent restenosis between two groups ($p = 0.196$).

Table 3. Smoking effects on clopidogrel resistance and stent restenosis.

n=200	Clopidogrel resistance				P
	Responsive (n=166)		resistant (n=34)		
	n	%	n	%	
Smoking					
-	135	82	13	38	<0,0001
+	31	18	21	62	
Smoking	Stent restenosis				P
	Yes (n=10)		No (n=190)		
	n	%	n	%	
-	5	3.6	132	96.4	0.196
+	5	7.9	58	92.1	

DISCUSSION

The ISR predictors are small vessels, residual stenosis after stenting, longer stented length. Especially, the presence of diabetes mellitus is usually considered as an important ISR and clopidogrel resistant factor. Stent type-related factors can also play a more important role (9). DESs are very effective in reducing the chances of restenosis. However, the process of stent endothelialization also gets delayed by several months or years (10), and the stents have been found to be incompetently covered with neointima with thrombi over bare metal surface of the stent (11-13).

Recently, growing awareness of response to ADP-antagonist therapy has concentrated on predicting this risk. Therefore, both pharmacogenetic and platelet function

testing are attractive for identifying patients at risk. Clopidogrel resistance has been characterized by variation in intestinal absorption, alteration in metabolism via hepatic CYP450 enzyme, variation in the combination with its platelet P2Y₁₂ receptor, and possible interaction with other drugs. The prevalence of clopidogrel resistance in various studies was 5%-44% (14).

ISR risk prediction was investigated in terms of the association between inflammatory biomarkers at the time of stenting. The inflammatory response to coronary stenting as assessed by the variation in CRP was found correlation with the development of in-stent restenosis (15). While clopidogrel resistance was proven to cause poor results (e.g., stent thrombosis), its effect on SR is not known.

The data on the association of smoking and platelet responsiveness to adenosine diphosphate receptor blocking drugs like clopidogrel are inconsistent and controversial with studies variably showing: 1) no association; 2) a positive (higher on-treatment platelet reactivity in smokers) association; or 3) a negative (lower on-treatment platelet reactivity in smokers) association (6). Cigarette smoking is an inducer of cytochrome P450 1A2, a hepatic enzyme involved in clopidogrel metabolism. Ueno et al. found that cigarette smoking is associated with a dose-response effect on clopidogrel-induced antiplatelet effects and lower rates of platelet reactivity in diabetes mellitus patients (16). Gremmel et al. (17) investigated the influence of cigarette smoking on clopidogrel- and aspirin-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. They claimed by *in vitro* testing, cigarette smoking is associated with enhanced clopidogrel-mediated platelet inhibition. Kim et al. (18) did extensive analyses to examine 1,314 patients undergoing PCI (pooled from 3 cohorts) by VerifyNow P2Y₁₂ Assay and found none association.

However, the recently published COPTER (Cigarette Smoking on Platelet Reactivity) study by Patti et al. (19) assessed the effects of smoking on platelet reactivity among smokers with recent percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction and chronic treatment with clopidogrel. Patti et al. (19) found a significant reduction of PRU by VerifyNow P2Y₁₂ assay values after a 15-day period of smoking cessation and increase of platelet reactivity after a further 15 days of smoking resumption. In our study, smoker patients had also higher platelet reactivity level (>208 PRUs) by VerifyNow P2Y₁₂ assay. We thought that the clopidogrel resistance was masked by smoking induced cytochrome P450 and its associated clopidogrel metabolism. The cut-off value of PRU in this study was 208. PRU value has some important topics. Firstly, it is the highest in the acute phase after PCI and decreases after in ACS patients (after 3 days). Secondly, because CYP2C19 polymorphisms are more frequent in Asian populations than in Western populations (20), PRU value is higher in Asian populations.

CONCLUSION

The laboratory results obtained through the clopidogrel resistance by P2Y₁₂ platelet function testing do not match with the angiographically observations. Moreover, smoker patients had higher platelet reactivity level. Therefore, P2Y₁₂ platelet function testing prediction can be confusing in smoker patients. However, further large-scale studies are required to generalize these findings.

FUNDING

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest

REFERENCES

1. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014 Eur Heart J 2015; 36: 3320-31.
2. Herbert JM, Savi P. P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 113-22.
3. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-5.
4. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016 Mar 15; 67: 1235-50.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016 Jan 14; 37: 267-315.
6. Sibbing D, Gross L. Smoking and clopidogrel response revisited: hemoglobin levels explaining the smoker's paradox. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1691-3.
7. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014 Nov 4; 64: 1929-49.
8. van Werkum JW, van der Stelt CA, Seesing TH, Hackeng CM, ten Berg JM. A head-to-head comparison between the VerifyNow P2Y₁₂ assay and light transmittance aggregometry for monitoring the individual platelet response to clopidogrel in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2516-8.
9. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821-30.



10. Attizzani GF, Capodanno D, Ohno Y, Tamburino C. Mechanisms, pathophysiology, and clinical aspects of incomplete stent apposition. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1355-67.
11. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115: 1051-8.
12. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: Strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435-24.
13. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202.
14. Ray S. Clopidogrel resistance: the way forward. *Indian Heart J* 2014; 66: 530-4.
15. Dibra A, Mehilli J, Braun S, et al. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J* 2005; 150: 344-50.
16. Ueno M, Ferreira JL, Desai B, et al. Cigarette smoking is associated with a dose-response effect in clopidogrel-treated patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of a pharmacodynamic study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012 Mar; 5: 293-300.
17. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Smoking promotes clopidogrel-mediated platelet inhibition in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2009 Nov; 124: 588-91.
18. Kim YG, Suh JW, Kang SH, et al. Cigarette smoking does not enhance clopidogrel responsiveness after adjusting VerifyNow P2Y12 reaction unit for the influence of hemoglobin level. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016; 9: 1680-90.
19. Patti G, Polacco M, Taurino E, Gaudio C, Greco C. Effects of cigarette smoking on platelet reactivity during P2Y12 inhibition in patients with myocardial infarction undergoing drug-eluting stent implantation: results from the prospective cigarette smoking on platelet reactivity (COPTER) study. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 648-53.
20. Jang JS, Cho KI, Jin HY, et al. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel. *Am J Cardiol* 2012; 110: 502-8.

The evaluation of association between body mass index and clinical parameters in women underwent myomectomy

Myomektomi uygulanan kadınlarda vücut kitle indeksi ile klinik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

İ Buğra Çoşkun¹, İ Demet Kokanalı², İ Ali İrfan Güzel³, İ Bora Çoşkun¹, İ Coskun Şimşir¹, İ Melike Doğanay²

¹ Yüksek İhtisas University, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

² University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

³ Private Obstetrics and Gynecology Clinic, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Aim: To evaluate the association between body mass index and clinical parameters in women who underwent abdominal myomectomy by using correlation analysis.

Material and Method: In this retrospective study, a total of 273 women underwent abdominal myomectomy during the study period. The patients were classified into two groups according to BMI (≤ 30 kg/m² and > 30 kg/m²). Risk factors recorded involved were; age, body mass index (BMI), gravidity, parity, diameter of the fibroid (DOF), preoperative and postoperative hemoglobin (Hb) levels, white blood cell and thrombocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Ca125, Ca15-3, Ca19-9, CEA, AFP levels, duration of postoperative hospital stay and postoperative complications. Pearson correlation analysis was used to evaluate the association between body mass index and clinical parameters.

Results: The obese group consisted of 64 patients, and the nonobese group consisted of 209 patients. In the obese group, DOF was more extensive, and postoperative Hb was lower, the length of hospital stay was more prolonged, the level of AFP and the presence of complications were higher than in the nonobese group. According to the correlation analysis, there was a positive correlation between BMI and DOF and AFP levels, while there was a negative correlation between BMI and postoperative Hb level and length of hospital stay.

Conclusion: We think that obesity adversely affects the clinical outcomes of patients who underwent abdominal myomectomy.

Keywords: Fibroid, abdominal myomectomy, obesity, correlation analysis

ÖZ

Amaç: Abdominal myomektomi uygulanan kadınlarda vücut kitle indeksi ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi korelasyon analizi kullanarak değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza abdominal myomektomi yapılan toplam 273 kadın dahil edildi. Hastalar vücut kitle indeksi (VKİ) 'ne göre (≤ 30 kg/m² ve > 30 kg/m²) iki gruba ayrıldı. Yaş, VKİ, gravida, parite, myom çapı, preoperatif ve postoperatif hemoglobin (hb) düzeyleri, beyaz kan hücreleri ve trombosit sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), Ca125, Ca15-3, Ca19-9, CEA, AFP düzeyleri, postoperatif hastanede kalış süresi ve postoperatif komplikasyonlar gibi değişkenler retrospektif olarak incelendi. Vücut kitle indeksi ve klinik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Obez grup 64, obez olmayan grup 209 hastadan oluştu. Obez grupta myom boyutu, ameliyat sonrası Hb daha düşük, hastanede yatış süresi daha uzun, AFP düzeyi ve komplikasyon varlığı obez olmayan gruba göre daha yüksekti. Korelasyon analizine göre, VKİ ile myom boyutu ve AFP düzeyleri arasında pozitif korelasyon varken; VKİ ile postoperatif Hb düzeyi ve hastanede kalış süresi arasında negatif korelasyon vardı.

Sonuç: Obezitenin, abdominal myomektomi uygulanan hastaların klinik sonuçlarını olumsuz etkilediğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Myom, abdominal myomektomi, obezite, korelasyon analizi

Corresponding Author: Buğra Çoşkun, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: drbugracoskun@gmail.com

Received: 25.11.2019 **Accepted:** 17.12.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.650925

Cite this article as: Çoşkun B, Kokanalı D, Güzel Aİ, Çoşkun B, Şimşir C, Doğanay M. The evaluation of association between body mass index and clinical parameters in women underwent myomectomy. J Health Sci Med 2020; 3(1): 47-50.

INTRODUCTION

Uterine fibroids (UFs) are the most common neoplasms of the uterus and affect more than 70% of women of reproductive age (1). Of these women, 50 % of them are symptomatic and have complaints such as; vaginal bleeding, pelvic pain, pressure sensation, severe anemia and urethral obstruction (2, 3). Increasing age, early menarche, low parity, tamoxifen use, obesity, and in some studies a high-fat diet has been reported to be the risk factors associated with the development of the UFs (4). Management of UFs depends on women's age, the diameter of the fibroids, indication of treatment and preservation of fertility, and includes medical, laparotomic, laparoscopic and hysteroscopic approach (5, 6).

Myomectomy is mostly performed in women who desire to protect her fertility (7). Although new techniques for myomectomy are developing and being used widely with less complication ratio (decreased hospitalization and blood loss, fewer postoperative adhesions and shorter recovery) still most myomectomies are still being done via laparotomy (8).

Obesity associated with the development of UFs, a 70 kg woman has three times more risk of developing fibroids than 50 kg of the woman (9). Independent of Body Mass Index (BMI), central obesity (excess fat in the upper trunk region) is associated with changed estrogen metabolism, insulin resistance and hyperinsulinemia, and decreases in sex hormone-binding globulin levels that result in the promotion of myometrial smooth muscle cell proliferation (10).

In this study, we evaluated the association between obesity and clinical parameters in women who underwent abdominal myomectomy by using correlation analysis.

MATERIAL AND METHOD

This retrospective study was conducted in Women's Health Education and Research Hospital, from January 2012 to December 2014. This is a tertiary education and research hospital in the middle region of Turkey. The data were collected from hospital records and patient files; subject characteristics and demographics were analyzed descriptively. The study was approved by the Ethics Committee of Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Education Hospital (EPK: 30/03/2015 – 16) before the study began. Informed consent was not needed due to the retrospective study design.

Two hundred seventy-three patients with uterine fibroids who underwent abdominal myomectomies were included in the study. Age, body mass index (BMI= weight[kg]/height[m]²), gravidity, parity, diameter of the fibroid (DOF), preoperative and postoperative hemoglobin levels, white blood cell and thrombocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Ca 125 levels, duration of postoperative hospital stay and postoperative complications (wound infections or dehiscence) were the involved factors analyzed. The patients were divided into two groups according to their BMI value. The patients with BMI \geq 30 kg/m² were defined as

an obese group and those with BMI<30 were defined as the non-obese group (11).

After taking a complete history, including an obstetrical and gynecological history, the patients were subjected to abdominal myomectomy. Surgical indications were categorized into symptoms of bleeding, pain or pressure, fertility, and others. The diameter and place of the fibroids were determined preoperatively by using ultrasonography. A Pfannenstiel incision was performed for all of the patients. After the peritoneal cavity opened, an incision onto the fibroids was made by electrocautery and the fibroids were removed. Subsequently, the uterus was repaired by continuous sutures.

Statistics

Mean and standard deviation (SD) were calculated for continuous variables. The normality of the variables was analyzed by the Kolmogorov Smirnov test. Chi-square (χ^2) test and Student's t-test have evaluated associations between the categorical and continuous variables. Pearson's correlation coefficient was used for the influence of BMI on clinical outcomes. Two-sided p values were considered statistically significant at p<0.05. Statistical analyses were carried out by using the statistical packages for SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Ethical Consideration

The study was approved by the **Ethics Committee** of Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Education Hospital (EPK: 30/03/2015–16) before the study began. Owing to the retrospective study design, informed consent was not needed.

RESULTS

During the study period, a total of 273 patients underwent abdominal myomectomy at the current clinic. The demographic and clinical characteristics of the patients are shown in **Table 1**.

Table 1. The demographic and clinical characteristics of the cases (N=273)

Clinical characteristics	Mean	SD
Age (years)	37.91	5.72
Gravidity	1.76	1.52
Diameter of fibroid (cm)	6.19	1.67
BMI (kg/m ²)	29.51	14.56
Preoperative hemoglobin (g/dl)	12.62	1.29
Postoperative hemoglobin (g/dl)	10.88	1.61
NLR	2.50	2.36
BMI: Body mass index NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio		

Table 2 summarized the demographic and clinical differences between the groups. The obese group consisted of 64 patients, and the nonobese group consisted of 209 patients.

Table 2. The demographic and clinical differences between the groups

	Group I (n=209)	Group II (n=64)	P value
Age (years)	36,57±5,52	38,33±3,89	0,542
Diameter of fibroid (cm)	7,29±1,47	9,19±1,92	0,013
Preoperative Hb (g/dl)	12,02±1,22	11,89±1,11	0,215
Postoperative Hb (g/dl)	10,61±1,59	9,81±1,66	0,001
Gravida	2,57±0,96	2,39±0,92	0,870
Hospital stay days	2,84±0,87	3,39±1,08	0,003
Urea (mg/dl)	27,10±2,28	28,38±2,27	0,649
AST (U/L)	18,23±2,54	19,27±2,91	0,142
ALT (U/L)	15,36±4,10	17,81±5,22	0,026
Platelets (K/uL)	273,04±68,66	283,38±66,73	0,415
WBC (K/uL)	7,38±1,94	7,02±2,18	0,208
Ca125 (U/ml)	21,89±7,61	17,67±4,88	0,434
Ca19-9 (U/ml)	16,40±6,48	11,50±2,52	0,163
AFP (ng/ml)	2,32±3,16	8,73±2,48	0,041
Ca15-3 (U/ml)	14,54±5,28	13,14±4,32	0,744
CEA (ng/ml)	0,67±0,29	0,56±0,17	0,407
NLR	1,94±0,75	2,25±0,77	0,358
Complication*, n (%)	14 (6,69)	12 (18,75)	0,016
Postop. blood transfusion	3	4	
Urinary tract infection	5	4	
Wound complication	6	10	
Re-operation	-	1	

P values were considered statistically significant at $p < 0.05$, Preop Hb: Preoperative hemoglobine, Postop Hb: Postoperative hemoglobine, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, WBC: White blood cell, AFP: alpha-fetoprotein, CEA: Carcinoembryonic antigen, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio

In the obese group, DOF was larger ($p=0.013$) postoperative Hb was lower ($p=0.001$), length of hospital stay was longer ($p=0.003$), level of alpha-fetoprotein (AFP) ($p=0.041$) and the presence of complications was higher ($p=0.016$) than in a nonobese group. One patient in the obese group was reoperated due to postoperative intraabdominal bleeding. Wound complications (infection, hematoma, opening) were present in 10 people. Postoperative urinary tract infection occurred in 4 patients and blood transfusion requirements occurred in 4 patients. None of the patients in the nonobese group were reoperated and other complications were also less frequent.

According to the correlation analysis, there were positive correlation between BMI and DOF ($r=0.201$; $p=0.002$) and AFP levels ($r=0.119$; $p=0.044$), while there were negative correlation between BMI and postoperative hb level ($r=-0.210$; $p < 0.001$) and length of hospital stay ($r=-0.295$; $p < 0.001$) (Table 3).

Table 3. Correlation between BMI and significant demographic and clinical characteristics of the patients

	r	p
Diameter of fibroid	0.201	0.002
Postoperative Hb	-0.210	<0.001
Hospital stay days	-0.295	<0.001
AFP levels	0.119	0.044

r: Pearson's correlation coefficient
P values were considered statistically significant at $p < 0.05$

DISCUSSION

UFs are the most common benign gynecological tumors in reproductive-age women. They are the cause of a significant women's health concern, but the etiology of these neoplasms is still not precisely understood (12). Experimental and epidemiological studies have established that ovarian steroid hormones play an essential role in the pathogenesis of this disease. Namely, the growth of leiomyomas depends on the ovarian hormones estrogen and progesterone (13).

In literature, the relation of BMI and UF is inconsistent. Some studies have demonstrated an increased risk of UF with increasing BMI (12,14,15) while others have not (16-18). However, it is generally accepted that obesity is a significant risk factor for UF and the increase in the BMI induces the risk of UF occurrence. It has been reported that the risk of development of UF increases by 21% with every 10 kg increase in body weight (19). Hitherto, the underlying mechanism between this association as well as the interaction between the adipose cells and leiomyoma cells has not yet well established.

In our study, we have found that in obese women the DOF was more extensive as compared to nonobese women. BMI reflects the absolute measurement of body fat composition (20). It may affect the development of UF through changes in steroid hormone metabolism (21). It has been shown that there is an inverse association between BMI and circulating levels of sex hormone-binding globulin. Once the amount of sex hormone-binding globulin decreases, the proportion of free estrogen or the fraction available for biologic activity may increase (10,22,23). Furthermore, obesity induces the hydroxylation of estrone to estriol. Then the increase levels of estriol influence development of UL through the direct promotion of myometrial smooth muscle cell proliferation as well as enlargement of UL (10).

BMI seems to be associated with the risk of complications after most surgical procedures. Obesity may increase the risk of bleeding requiring transfusion (24), length of hospital stay (25) and postoperative complications such as operative related infections (26). In our present study, high BMI was associated with increased risk of the amount of bleeding during surgery requiring blood transfusion, a more extended postoperative hospital stay and a high rate of postoperative complications. These associations can be explained by larger wound surfaces, deeper subcutaneous

adipose tissue and greater DOF which may cause much time to reach the abdominal cavity, increased amount of bleeding, impaired wound healing and high rate of infectious agent exposure leading wound infections.

Another interesting finding of this study is the association between BMI and serum AFP levels, which may point out a significant health problem. AFP is a fetal glycoprotein produced by the yolk sac and fetal liver and decreased rapidly after birth (27). It increases mainly due to liver pathologies (steatosis, hepatitis, cirrhosis, carcinoma..etc) in which the hepatocyte-hepatocyte interactions altered and the typical architectural arrangements are lost. With increasing body weight, the obesity-related inflammatory process probably results in hepatic steatosis resulting in the increased levels of serum AFP (28).

As a result, BMI is associated with the clinical outcomes of patients who underwent abdominal myomectomy. The higher BMI increases the risk of adverse clinical outcomes before, during and after the abdominal myomectomy. Therefore, for all women, necessary precautions should be taken against obesity.

ACKNOWLEDGMENTS

None

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article

REFERENCES

- Hong YH, Han SJ, Lee D, Kim SK, Jee BC. Adverse symptoms during short-term use of ulipristal acetate in women with uterine myomas and/or adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 865-70.
- Pokras R. Hysterectomy: past present and future. *Statistical Bulletin of Metropolitan Life Insurance Company*. October–December 1989:12.
- Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham FG. *Williams Gynecology*. New York: McGraw-Hill, 2008.
- Christman GM, Marsh CA, Campbell EJ. Counseling the patient with uterine fibroids. *James H Segars, MD*. 2013: 134.
- LaMote AI, Lalwani S, Diamond MP. Morbidity associated with abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 897–900.
- Mukhopadhyaya N, De Silva C, Manyonda IT. Conventional myomectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 677–705.
- Gavai M, Berkes E, Lazar L, et al. Factors affecting reproductive outcome following abdominal myomectomy. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 525-31.
- Behera MA, Likes CE 3rd, Judd JP, Barnett JC, Havrilesky LJ, Wu JM. Cost analysis of abdominal, laparoscopic, and robotic-assisted myomectomies. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 52-7.
- Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008 Aug; 22: 571-88.
- Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology* 2005 May; 16: 346-54.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999– 2000. *JAMA* 2002: 288.
- Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1037–54.
- Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research:the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 5): 791–3.
- Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Spiegelman D, Wise LA, Missmer SA. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Epidemiology* 2007 Nov; 18: 758-63.
- Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, et al. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health* 1996; 86: 858–62.
- Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-fung S, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 909–14.
- Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996; 7: 440–2.
- Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology* 2005; 16: 346 –54.
- Wang D, DuBois RN. Pro-inflammatory prostaglandins and progression of colorectal cancer. *Cancer Lett* 2008; 267: 197-203.
- Willett, WC. Anthropometric measures and body composition. In: Willett, WC., editor. *Nutritional Epidemiology*. 2. New York: Oxford University Press; 1998. p. 244-72.
- Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 821–7.
- Dorgan JF, Reichman ME, Judd JT, et al. The relation of body size to plasma levels of estrogens and androgens in premenopausal women (Maryland, United States). *Cancer Causes Control* 1995; 6: 3–8.
- Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN, et al. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre-and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 47–59.
- Harmanli O, Esin S, Knee A, Jones K, Ayaz R, Tunitsky E. Effect of obesity on perioperative outcomes of laparoscopic hysterectomy. *J Reprod Med* 2013; 58: 497-503.
- Duchesne JC, Schmiege RE Jr, Simmons JD, Islam T, McGinness CL, McSwain NE Jr. Impact of obesity in damage control laparotomy patients. *J Trauma* 2009; 67: 108-12.
- Osler M, Daugbjerg S, Frederiksen BL, Ottesen B. Body mass and risk of complications after hysterectomy on benign indications. *Hum Reprod* 2011; 26: 1512-8.
- Mousa N, Gad Y, Abdel-Aziz A, Abd-Elaal I. Increased α -fetoprotein predicts steatosis among patients with chronic hepatitis C genotype 4. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 636392.
- Alkhoury N, Gornicka A, Berk MP, et al. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J Biol Chem* 2010; 285: 3428-38.

Mean platelet volume and platelet distribution width as mortality predictors in intensive care unit

Yoğun bakım ünitesinde ortalama platelet hacmi ve platelet dağılım hacminin mortaliteye etkisi

İşın Gençay¹, Ünase Büyükköçak¹, Gökay Ateş¹, Osman Çağlayan²

¹ Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kırıkkale, Turkey

² Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Kırıkkale, Turkey

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada genel yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ndeki hasta popülasyonunda, MPV (ortalama platelet hacmi) ve PDW (platelet dağılım hacmi) parametrelerinin mortalite ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Genel YBÜ'de yatan 284 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların ilk yatışlarında MPV ve PDW değerleri, ölmeyen veya taburcu edilmeden önceki son MPV ve PDW değerleri, yoğun bakımda yatış süreleri ve yaşları kaydedildi.

Bulgular: Hayatta kalan hasta grubunda MPV ve PDW'nin ilk ve son değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde, ölen hasta grubunda PDW değerleri değişmedi ($p > 0,05$). Ancak ölen hasta grubunda son MPV değerleri ilk MPV değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak şekilde yüksekti ($p < 0,05$). Bu çalışmada mortalite ile ilişkili hastaların yaş, yoğun bakımda kalış süreleri, MPV ve PDW değerleri karşılaştırıldığında en önemli faktörün MPV değerinde yükselme olduğu bulundu.

Sonuç: Bu çalışma, yoğun bakım hastalarında MPV artışının mortalite ile yakından ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: MPV, PDW, mortalite, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Background and Aim: This study aimed to determine the mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) values of intensive care patients, and show the relationship between these parameters and mortality.

Material and Method: In the present study, 284 patients who were hospitalized in the intensive care unit were retrospectively analyzed. MPV and PDW values of the patients when they first hospitalized, their last MPV and PDW values before they died or were discharged, their ages and duration of ICU period were recorded.

Results: There was no statistically significant difference between the first and last values of MPV and PDW in the surviving patient group. Similarly, PDW values did not change in the group of patients who died ($p > 0.05$). However, the last MPV values were significantly higher in the deceased patient group than the first MPV values ($p < 0.05$). In this study, when the age, length of stay in the intensive care unit, MPV and PDW values were compared, the most important factor was found to be an increase in MPV.

Conclusion: This study showed that MPV increase in intensive care patients may be closely related to mortality.

Keywords: MPV, PDW, mortality, intensive care unit

INTRODUCTION

In addition to preservation of hemostasis, platelets have many important functions such as healing wounds, regulating inflammations, angiogenesis, tumor growth and metastasis and fetal vascular remodeling (1,2). Complete blood count parameters including platelet indices are routinely

used for diagnostic purposes in laboratories, and obtaining results immediately is clinically a major advantage (3). As a result of complete blood count, the mean platelet volume (MPV) and the mean platelet distribution width (PDW) values, which are among the indicators of platelet morphology and proliferation, are found (4).

Corresponding Author: İşın Gençay, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-mail: snyzc@yahoo.com;

Received: 07.11.2019 **Accepted:** 18.11.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.643639

Cite this article as: Gençay I, Büyükköçak Ü, Ateş G, Çağlayan O. Mean platelet volume and platelet distribution width as mortality predictors in intensive care unit. J Health Sci Med 2020; 3(1): 51-55.



Mean platelet volume value ranges between 7.2 and 11.7 fL in a healthy person (5). Various cytokines such as thrombopoietin and interleukin-6 play an important role in the increase of platelet volume (6). Increased platelet activation increases the rate of production of new platelets occurring in the bone marrow, thus the proportion of more active and large young cells in the blood increases. As a result, the increase in platelet activation leads to an increase in MPV (7). While MPV increases, the number of platelets decreases; therefore, the mass ratio of platelets in the blood remains in a certain balance (8).

Increased MPV values were found to be associated with several diseases such as coronary artery diseases (9), hypertension, diabetes mellitus (10), and acute pancreatitis (11). However, MPV values were found to be low in some diseases such as rheumatoid arthritis and Familial Mediterranean Fever (FMF) (10).

Platelet distribution width shows the distribution of platelets in the blood. The closer the volumes of platelets are, the lower the PDW value is. PDW was found between 8.3 and 25.0 fL (12, 13) in the studies conducted with healthy individuals. PDW values allow observing the changes in the activity of platelets, their volumetric variability and evaluation of their morphological structure (14).

Intensive care units are the last places where patients with life-threatening risk are supported with basic life support and are tried to be returned to a healthy life. Therefore, it is very important to have an idea about the prognosis of the disease. Several scoring methods such as APACHE III, SAPS II, MPM II, MODS, LOD score (LODS) etc. (15) have been developed to evaluate the mortality risk of patients hospitalized in intensive care units (ICU). These methods are guides for the evaluation of some parameters such as the severity of the patients in the intensive care services, the level of the response to treatment, the process of treatment and the determination of the road map to be followed during the treatment process (16). Many studies have shown that these scoring systems have been very successful in predicting prognoses (17). Scoring systems are constantly updated; consequently, better results can be obtained in determining the prognosis.

The aim of this study was to determine MPV and PDW values of the patients in intensive care units and their relationship between mortality.

MATERIAL AND METHOD

The study included 284 patients aged between 18 and 101 years. MPV and PDW values of the patients who stayed in ICU 10 days or less were taken daily and those of the patients who stayed more than 10 days were taken weekly. MPV and PDW values that were obtained as a result of the first complete blood count taken from the moment when the patients were admitted to the intensive care unit were noted as MPV_{First} and PDW_{First}. The MPV and PDW values obtained in the last complete blood samples taken before the patients were discharged or they died were referred to as MPV_{Last} and PDW_{Last}. Patients' ages and duration of ICU period were also recorded and evaluated to determine their relationship with mortality.

Statistical Analyses

Statistical analyses were conducted using SPSS 24 program. Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks tests were used whether the data were normally distributed. The mean and standard deviation values of the parameters with normal distribution were calculated. The first and last values of MPV and PDW were compared using dependent sample t test. Changes in MPV and PDW values depending on age and duration of stay in the ICU were analyzed using Pearson Correlation. Age, duration of ICU period, MPV_{First}, MPV_{Last}, PDW_{First} and PDW_{Last} values, which affect mortality, were compared using logistic regression analysis, and the results were shown using region of convergence (ROC). Data were evaluated with a 95% confidence interval, and p<0.05 was considered significant.

Ethical Declaration

After ethics committee approval (Decision no: 02/06), all patients were retrospectively determined using the central database of our hospital.

RESULTS

The data of 284 patients were obtained retrospectively. The 42.2% of the patient who survived was female and 57.8% was male. The 46.7% of the excitus patients was female and 53.3% of the patient was male. The average age of the patients who survived was 60.18 and average age of the excitus patients was 70.10 (Table 1).

Table 1. The mean and standard deviation values of demographical parameters (Age, sex and duration) of the patients who died and who survived.

	Survived 187					Died 107				
	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max
Age	60,18	64,00	19,820	18	94	70,10	73,00	15,782	18	101
Duration	9,95	6,00	10,072	2	81	14,51	9,00	18,644	2	145
Sex	Female	79 (% 42,2)				50 (% 46,7)				
	Male	108 (% 57,8)				57 (% 53,3)				

SD: Standart deviation

The mean MPV_{First}, MPV_{Last}, PDW_{First} and PDW_{Last} values of the patients who died and who survived were evaluated separately (Table 2). MPV and PDW results of the patients who survived were: MPV_{First}=8.19 (1.07), MPV_{Last} = 8.35 (1.24), PDW_{First}=16.6 (1.29) and PDW_{Last} = 16.28 (1.43). MPV and PDW results of the patients who died at the end of intensive care process were: MPV_{First} = 8.45 (1.21), MPV_{Last} = 9.36 (1.47), PDW_{First} =16.33(1.36) and PDW_{Last} =16.46(1.73) When the patients were classified based on the fact that they died or survived, the mean values of all patients were as follows: MPV_{First} =8.29(1.13) MPV_{Last} =8.72(1.41) PDW_{First} =16.22(1.31) and PDW_{Last} =16.35(1.55) (Table 2).

Table 2. The mean and standard deviation values of MPV and PDW of the patients who died and who survived

		Survived (mean±SD)	Died	Total
MVP	First	8.19 ±1.07	8.45 ±1.21	8.29 ±1.13
	Last	8.35 ±1.55	9.36 ±1.47	8,72 ±1.41
PDW	First	16.16±1.29	16.33±1.36	16.22±1.31
	Last	16.28±1.43	16.46±1.73	16.35±1.55

MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, SD: Standart deviation

There was no statistically significant difference between MPV_{First} and MPV_{Last} values of the group of the patients who survived (p>0.05). Similarly, there was no statistically significant difference between their PDW_{First} and PDW_{Last} values (p>0.05). Also, there was no statistically significant difference between PDW_{First} and PDW_{Last} values of the group of the patients who died (p>0.05). However, there was a statistically significant difference between MPV_{First} and MPV_{Last} values of the group of the patients who died (p<0.05). Age, duration of ICU period, MPV and PDW values of the patients were compared in order to evaluate their effects on mortality. MPV_{Last} (p:0.000) was found to be the most significant key factor in mortality. This was followed by age (p:0.001) and duration (p: 0.007), respectively (Table 3).

Table 3. Correlation between mortality and sex, age, duration, MPVFirst, MPVLast, PDWFirst, PDWLast

Correlations							
	Sex	Age	Duration	MPV _{First}	MPV _{Last}	PDW _{First}	PDW _{Last}
Pearson Correlation (pr)	-0,043	0,251**	0,157**	0,110	0,342**	0,063	0,054
p	0,458	<0,001	0,007	0,060	0,000	0,283	0,357

MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width

The ROC used for the evaluation of the same parameters showed that MPV_{Last} was the most significant parameter. MPV values higher than 8.95 were suggested to be a valuable parameter when predicting mortality in ICU patient with a specificity of 74,9% and sensitivity of 63,6%. This was followed by age and duration of ICU period, respectively (Table 4, Figure 1,2).

Table 4. AUC and P values of the factors affecting mortality based on ROC

Parameter	AUC	p	Cut-Off	Specifity	Sensitivity
AGE	0.65281	<0,001*	>70,5	63,6	71,4
DURATION	0.56972	0.046*	>7,5	60,4	57,9
MPV _{First}	0.55463	0.119	-	-	-
MPV _{Last}	0.70388	<0,001*	>8,95	74,9	63,6
PDW _{First}	0.55118	0.144	-	-	-
PDW _{Last}	0.54625	0.186	-	-	-

MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, AUC: Area under curve,*p<0.05

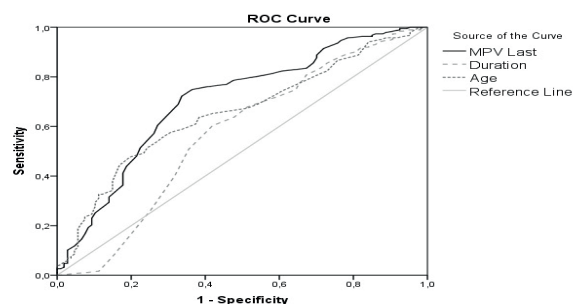


Figure 1. ROC of the factors affecting mortality. MPV: Mean platelet volume

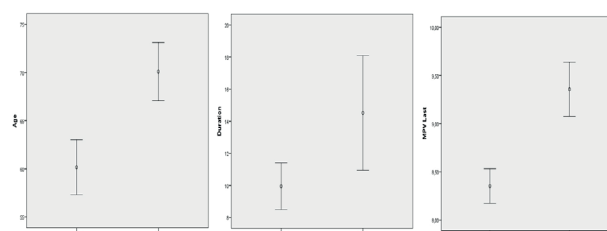


Figure 2. Age, Duration, MPV_{Last} values in Error bar graph. MPV: Mean platelet volume

DISCUSSION

Intensive care units are special units having the risk of mortality and where critical diseases are followed up and treated. The causes of admission to intensive care units vary. According to a study, the most common specific stay causes are: sepsis (8%), pneumonia (6.7%), exacerbation of COPD (chronic obstructive pulmonary disease) (5.8%), cerebrovascular accident (5.2%), gastrointestinal bleeding (4.5%), acute renal failure (3.5%) and meningitis (3.2%). In addition, the most common concomitant diseases are diabetes mellitus (DM) (17%), hypertension (HTN) (13%) and COPD (12%). There are many physiological and pathological factors affecting the mortality of inpatients as well as causes of hospitalization: nosocomial infections, underlying diseases, age, duration of ICU preiod, etc. (18). Some patients die before the underlying disease and factors that deteriorate the prognosis can be detected. Therefore, it is important to detect the patients immediately whose prognosis

is deteriorating. Thus, the probability of detecting the cause of the prognosis deteriorating immediately increases, and the process of treatment can be determined. For monitoring the prognosis, scoring systems, which are both practical and reliable, have been developed. These scoring systems were compared and more efficient ones were tried to be found (19, 20). Scoring systems have been updated and improved over time in order to find better ones (21).

Various studies investigating MPV have shown that the increase in MPV is related to many diseases (22, 23). However, there are limited studies investigating MPV values in the patient population in intensive care units and those investigating the relationship with prognosis. In addition, MPV values obtained in these studies are the samples resulted from the complete blood count results that were obtained while the patients were admitted to the intensive care unit (24). In our study, we compared both the values obtained from the blood samples taken during the first hospital admission and the MPV values obtained from final blood counts before the patients were discharged from the intensive care unit or before they died. Therefore, we have an opportunity to examine how MPV values changed based on the fact that the patients survived or died during the stay period in the intensive care unit. Although many studies have shown that MPV is related to mortality, some others claim just contrary (25, 26, 27). We found in our study that while there was no significant difference between MPV levels taken during the first hospitalization and MPV_{Last} values of the patients who survived, there was a statistically significant increase in MPV_{Last} values of the patients who died.

In some studies, patients in intensive care units were examined and it was found that MPV and PDW values increased significantly in the groups of patients who died (24, 25). However, in our study, there was no significant change in PDW values in both groups of the patients who died and who survived.

There are many factors that affect mortality in intensive care units. One of the important factors that can be evaluated independently of the underlying disease is age. Another important factor is the duration of ICU period. Age and duration of ICU period were similar factors that affect mortality in our study. We compared these two parameters and relation between MPV-PDW values and mortality. Examining the effects of all these different factors on mortality, the most effective factor on mortality was found to be MPV_{Last}. This was followed by age, duration of ICU period and PDW_{First} respectively.

CONCLUSION

We claim that the increase in MPV values may be associated with mortality in the patients who were admitted to the intensive care units. In addition, we hope MPV values that can be obtained through complete blood counts at regular intervals during the intensive care period will help determine the prognoses of patients, thus contributing health personnel to determine the road map to follow in the patient

follow-up and to re-evaluate the treatment process. In order for MPV changes to be included in the scoring systems or to be used as a sign of poor prognosis, new large-scale studies including more patients and different sample groups are needed.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest regarding this manuscript.

There is no financial disclosure for all author.

Data Availability

The data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

Authors' Contributions

Işın Gençay; Conceptualization, Investigation, Data Curation, Writing-original raft preparation, Ünase Büyükkoçak; Writing-Review and editing. Gökay Ateş; Investigation, Methodology, Osman Çağlayan: Statistical Evaluation.

REFERENCES

- Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2011; 105: 13-33.
- McFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. *Transfus Med Rev* 2015; 29: 110-9.
- Lippi G, Pavesi F, Pipitone S. Evaluation of mean platelet volume with four hematological analyzers: harmonization is still an unresolved issue. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 235-7.
- Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med* 2016; 26: 178-93.
- Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res* 2011; 128: 358-60.
- Larsen SB, Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Platelet turnover in stable coronary artery disease—influence of thrombopoietin and low-grade inflammation. *PLoS one* 2014; 9: 1.e85566.
- Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982; 50: 509-19.
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-61.
- Choi DH, Kang SH, Song H. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 1009-17.
- Gasparyan AY, Aivazyan L, Mikhailidis PD, Kitis DG. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47-58.
- Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, et al. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 162-8.
- Sachdev R, Tiwari AK, Goel S, Raina V, Sethi M. Establishing biological reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution width) and their correlations among each other. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; 57: 231.

13. Maluf CB, Barreto SM, Vidigal PG. Standardization and reference intervals of platelet volume indices: Insight from the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-BRASIL). *Platelets* 2015; 26: 413-20.
14. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010; 14: 28.
15. Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: a compendium. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18: 220.
16. Zimmerman JE, Alzola C, Von Rueden KT. The use of benchmarking to identify top performing critical care units: a preliminary assessment of their policies and practices. *J Crit Care* 2003; 18: 76-86.
17. Maccariello ER, Valente C, Nogueira L, et al. Performance of six prognostic scores in critically ill patients receiving renal replacement therapy. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008; 20: 115-23.
18. Uysal N, Gündođdu N, Börekçi S, et al. Prognosis of patients in a medical intensive care unit of a tertiary care centre. *Yogun Bakım Derg* 2010; 1: 1.
19. Unal AU, Kostek O, Takir M, Caklili O, Uzunlulu M, Oguz A. Prognosis of patients in a medical intensive care unit. *North Clin Istanbul* 2015; 2: 189.
20. Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A. A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: Results of a multicenter, multinational study. *Crit Care Med* 1995; 23: 1327-35.
21. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-63.
22. Martin JF, Bath PMW, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *The Lancet* 1991; 338: 1409-11.
23. Mayda-Domaç F, Mısırlı H, Yılmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010 19: 66-72.
24. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2014; 29: 885. e 1-6.
25. Sezgi C, Taylan M, Kaya H, et al. Alterations in platelet count and mean platelet volume as predictors of patient outcome in the respiratory intensive care unit. *Clin Respir J* 2015; 9: 403-8.
26. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006; 59: 146-9.
27. Lee JH, Park M, Han S, Hwang JJ, Park SH, Park SY. An increase in mean platelet volume during admission can predict the prognosis of patients with pneumonia in the intensive care unit: A retrospective study. *PLoS one* 2018; 11; 13: 12.

Evaluations of pregnancy admitted to perinatology clinics that pregnant have fetal anomalies

Perinatoloji kliniğine başvuran fetal anomalileri bulunan gebeliklerin değerlendirilmesi

İ Tuğba Karabulut¹, İ Fatma Devran Bildircin¹, İ Pervin Karlı², İ Ayşe Zehra Özdemir¹

¹ Ondokuz Mayıs University IVF Center, Ondokuz Mayıs University Hospital, Samsun, Turkey

² Department of Obstetrics and Gynecology, Amasya University Research Hospital, Amasya, Turkey

ABSTRACT

Objective: Our objective was to investigate the most common anomalies in our region with a retrospective evaluation of the congenital anomaly cases, who applied to the outpatient department of perinatology

Material and Method: We reviewed file of congenital anomaly cases, who applied to the outpatient department of perinatology in the Medical Faculty at Ondokuz Mayıs University between May 2014 and May 2019, and to determine the risk factors related to these anomalies. Seven hundred twenty-five pregnant women, whose infants were diagnosed with congenital anomalies in our center, were included in the present study. Parameters like the mother's age, consanguineous parents, history of previous habitual abortions, history of siblings with anomalies, number of parity and abortus history, gestational week at diagnosis, smoking, alcohol and drug consumption in the first trimester, periconceptional folic acid use, co-morbidities, ultrasonographic findings, presence of the karyotype analysis, double and triple screening tests, termination decisions were compared with the anomaly types.

Results: In our study, we determined the incidence of anomalies in our region with some limitations. Except for the central nervous system anomalies (most common anomaly group), the incidence ranking of the anomalies in our region was different from the rankings reported in other national studies. The CVS anomalies were the second most common anomaly group.

Conclusion: An education program prepared for the pregnant women in our region about the goal of the diagnostic and screening tests and routine pregnancy controls will increase the chance of early diagnosis. We believe that the conduction of region-based prenatal and postnatal studies instead of hospital-based studies will contribute more to a clear understanding of the anomaly incidences in our region.

Keywords: Fetal anomalies, central nervous system anomalies, neural tube defect

ÖZ

Amaç: Konjenital anomaliler; doğuştan var olan, yapısal, fonksiyonel ve biyokimyasal bozukluklardır. Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için ciddi bir maddi ve manevi sorundur.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi perinatoloji polikliniğine Mayıs/2014-Mayıs/2019 yılları arasında başvuran konjenital anomalili olguları retrospektif değerlendirilerek bölgemizde en sık tespit edilen anomaliler ve anomalilerle bağlantılı olabilecek risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı. Merkezimizde değerlendirilen konjenital anomli tanısı almış 725 gebe çalışmamıza dahil edilmiştir. Anne yaşı, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, habitüel abortus öyküsü, anomalili kardeş öyküsü, annenin gebelik sayısı ve düşük öyküsü, tanı konulduğu andaki gebelik haftası, hamileliğin ilk trimesterinde sigara, alkol, ilaç kullanımı, prekonsepsiyonel folik asit kullanımı olup olmadığı, ek hastalık varlığı, ultrasonografi bulguları, karyotip analizi yapıp yapılmadığı, ikili ve üçlü tarama testinin varlığı, terminasyon kararları anomli tipleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda bölgemizdeki anomalilerin görülme sıklığını tespit ettik, en sık görülen santral sinir sistemi anomalilerinin dışında bölgemizdeki anomli sıklık sıralaması ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre farklı izlenmiştir. KVS anomalileri ikinci en sık izlenen anomli grubu olmuştur.

Sonuç: Bölgemizde tanı ve tarama testlerinin amacı ve rutin gebelik kontrollerinin önemi hakkında gebelerin bilgilendirilmesi erken tanı başarımızı daha da arttıracaktır. Hastane bazlı çalışmalar yerine bölgesel bazlı prenatal ve postnatal çalışmaların yapılması, bölgemizdeki anomli insidansına net ulaşılmasını sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Fetal Anomaliler, merkezi sinir sistemi anomalileri, nöral tüp defekti

Corresponding Author: Pervin Karlı, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerafeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kirazlıdere Mah., Terminal Cad., No:37, 05200, Merkez, Amasya, Türkiye

E-mail: parpi2300@hotmail.com

Received: 15.12.2019 **Accepted:** 24.12.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.659552

Cite this article as: Karabulut T, Bildircin FD, Karlı P, Özdemir AZ. Evaluations of pregnancy admitted to perinatology clinics that pregnant have fetal anomalies. J Health Sci Med 2020; 3(1): 56-61.

INTRODUCTION

Congenital anomalies are a serious problem in the underdeveloped and developing countries. As a result of the studies over the etiology of the congenital anomalies in the western countries, it was found that 60% of the anomalies were idiopathic, 20% of them were multifactorial, 7.5% of them were monogenetic, 6% were chromosomal, and 3% were caused by maternal diseases, 2% were due to congenital infections and 1.5% were due to drugs, x-rays, and alcohol (1). The absence of risk factors in 90% of fetuses with anomaly shows the importance of routine pregnancy screening and etiology-based studies (2). The Turkish Public Health Institute recommends the pregnant women to undergo ultrasonographic nuchal translucency examination and double screening test (DST) between the 11th and 14th gestational weeks; maternal serum alpha-fetoprotein (AFP) measurement between the 16th and 20th gestational weeks; triple screening test (TST) (if combined test is not done), and ultrasonographic fetal anomaly screening between the 18th and 22nd gestational weeks. The ultrasonographic detection of the congenital anomalies mostly depends on the experience of the specialist and the quality of the device (particularly the cardiac anomalies), which is one of the main problems in the obstetric practice. An experienced specialist can detect 70% of the anomalies with the ultrasonographic examination (3, 4). The rate of a successful diagnosis will decrease due to maternal obesity, unsuitable fetal position, oligo-/polyhydramnios, and giant myomas even if the specialist is highly experienced. The rate of diagnosis of congenital anomalies changes from country to country due to different health politics, conditions related to the accessibility of the diagnostic and screening tests, and fetal prenatal US tests. Therefore, we intended to determine the anomaly rates and their relationship to the risk factors in our region.

MATERIAL AND METHOD

In this study, we retrospectively investigated the files of patients who had applied to Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty Hospital Perinatology Clinic between May 2014 and May 2019. A total of 725 patients between the gestational weeks 10 and 37 were included in the study. The patients were between 15 and 45 years of age. All study data were obtained from the archives of the Perinatology Council Decisions, and the Medical Genetics Department of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital.

Ethical Consideration

Our study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research (Date 27.06.2019; No: B.30.2.ODM.0.20.08/546)

The congenital anomalies have 10 sub-categories:

- 1-Central Nervous System (CNS)
- 2-Cardiovascular System (CVS)

3-Musculoskeletal System (MSS)

4-Genitourinary System (GUS)

5-Skin and Lymphatic System (SLS)

6-Thorax and Respiratory System (RS)

7-Defects of the anterior abdominal wall and Gastrointestinal System (GIS)

8-Craniofacial System

9-Multiple Fetal Anomalies (involvement of more than one system was considered as multiple fetal anomalies.)

10-Syndromes

The parameters were: The mothers' age, number of gravidity, parity, abortion and living children, maternal diseases, habits (smoking, alcohol and substance use, etc.), medication (drugs with the pregnancy category C, D, and X), history of siblings with anomalies, history of infants with anomalies in the family, presence of consanguinity, history of habitual abortion, gestational week at diagnosis, DST, TST and results of amniocentesis and folic acid use. The pregnant women were divided into six subgroups according to the following age intervals: 15-19 years; 20-24 years; 25-29 years; 30-34 years; 35-40 years and 41-44 years. By doing this, we aimed to separate the age group 15-19, which is considered as early pregnancy and the >40 years group, which is considered as late pregnancy. Patients with a habitual abortion history of two or more abortions before the gestational week 20 were recorded as having a "history of habitual abortion." Anomalies were grouped into three subgroups according to the gestational week at diagnosis (diagnosed before the gestational week 24, diagnosed between weeks 24 and 28; diagnosed after week 28). As we do not perform pregnancy termination after the gestational week 24 in our center, the 24th week was accepted as the lower limit and the 28th week as the upper limit for the groups diagnosed in the last trimester.

The results of the DST and TST has done in our center or other centers and verbal statements of the patients were included. The folic acid use in the pre-or postconceptional periods was recorded as "used." The verbal statements of patients were taken for other parameters. The results of US examinations carried out in our center were also included.

The SPSS v13.0 software package was used for the statistical analysis of the study data. Chi-square and ANOVA tests were used in the thesis. For statistical analyses, $p < 0.05$ was accepted as significant.

RESULTS

A total of 735 patients were discussed in Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty Hospital Perinatology Council between May 2014 and May 2019. The mean age of the 725 pregnant women was 27.66 years. Two hundred fifteen of the pregnant women (29.6%) were primigravida, and 510 (70.4%) were multigravida. Of all the pregnancies, 719 of them were spontaneous, 4 of them had in vitro fer-



tilization (IVF), and 2 of them had intrauterine insemination (IUI). There was no statistically significant correlation between the age distribution and anomaly types ($p < 0.05$). Thirty (4.1%) of the 725 pregnant women had a habitual abortion in their medical history, 32 (4.1%) of them had siblings with anomalies, and 117 of them (16.1%) had a consanguineous marriage. There was a significant correlation between habitual abortion and the presence of siblings with anomaly and consanguinity ($p \geq 0.01$). There was also a significant increase in the musculoskeletal system (MSS) anomalies in pregnant females with the history of consanguinity ($p < 0.05$). Comparison of the demographic characteristics of the patients diagnosed with congenital anomalies have shown in **Table 1**.

Table 1. Comparison of the demographic characteristics of the patients diagnosed with congenital anomalies

	Minimum	Maximum	Mean
Maternal age	16	44	27.66
Gravida	1	9	2.60
Parity	0	7	1.13
Abortion	0	5	0.47
Alive	0	6	1.03

The congenital anomalies were grouped according to the gestational week at diagnosis:

576 (80%) were diagnosed before the gestational week 24, 83 (11.5%) were diagnosed between the weeks 24-28, 66 (8.5%) were diagnosed after week 28,

The most commonly diagnosed anomalies were CNS anomalies in all three groups. The second and third most common anomalies were multiple fetal anomalies (MFA) and CVS anomalies in week 24, cardiovascular system (CVS) and genitourinary system (GUS) anomalies between weeks 24 and 28 and GUS and CVS after week 28, respectively (**Table 2**).

Table 2. Distribution of the anomalies of patients with congenital anomalies according to the week of diagnosis

	<24 WEEK	24-28 WEEK	>28WEEK
CNS anomalies	310	22	19
CVS anomalies	45	19	10
GUS anomalies	37	14	16
MSS anomalies	39	7	5
. CFS anomalies	10	1	2
THORAX – RS anomalies	25	6	1
Defects of the anterior abdominal wall–GIS anomalies	20	2	2
SLS anomalies	29	3	4
Syndromes	15	-	-
MFA	46	9	7

No co-morbidities were observed in 614 of 725 patients (84.6%). Goiter ($n=48$; 6.6%), DM Type 2 ($n=13$; 1.79%) and asthma ($n=10$; 1.37%) were the most commonly observed co-morbidities. Fourteen of the participants were smokers. We did not determine substance abuse in any patient. One of the patients had been using a drug with the pregnancy category C, two with the pregnancy category D and three with the pregnancy category X. We evaluated the relationship between the date of the last menstruation and anomalies to determine any possible correlation between the anomaly rate and seasonal cycles and found no correlation ($p > 0.05$). Five hundred seventeen of 725 patients (71%) had not undergone a double screening test (DST) and 379 (52.2%) of them had not undergone a triple screening test (TST). A total of 119 patients were diagnosed before the time of TST and 80 of them had been diagnosed with neural tube defects (NTD). We detected NTD in 24 patients who had low risk according to the TST. Two hundred seven pregnant women had undergone DST and the most common anomaly was detected as CVS anomaly in 19 women (subgroup: AVSD), who had high trisomy 21 risk. Only two patients were diagnosed before the DST time (**Table 3**).

Table 3. Comparison of DST and TST results in congenital anomalies

	DST	TST
Not performed	517	379
Low-risk	185	154
Patients with high trisomy 21 risk	19	21
Patients with high NTD risk	-	49
Patients with high trisomy 18 risk	3	2
Patients with high trisomy 21 and 18 risks	-	1

In our study, the most common anomalies were CNS anomalies (48.4%),

CVS anomalies were at the second rank (10.2%),

GUS anomalies were at the third rank (9.2%),

MFA anomalies were at the fourth rank (8.5%),

MSS anomalies were at the fifth rank (7%),

SLS anomalies were at the sixth rank (4.9%),

Thorax and RS anomalies were at the seventh rank (4.4%),

Defects of the anterior abdominal wall and GIS were at the eighth rank (3.31%),

Syndromes at the ninth rank (2%),

CFS anomalies at the tenth rank (1.7%) (**Figure**).

The distribution of patients according to the amniocentesis results is summarized in **Table 4**. The distribution of anomalies according to the systems is listed in **Table 5**. Patient distribution according to age is presented in **Table 6**. And the distribution of the maternal age according to history is given in **Table 7**.

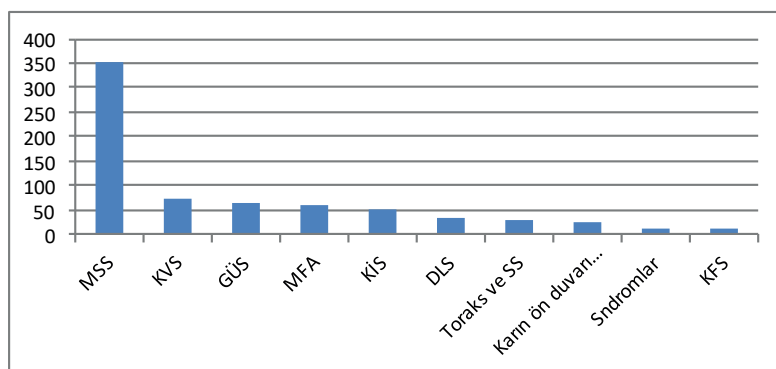


Figure. Distribution of the congenital anomalies according to the systems

Table 4. Results of amniocentesis

	A/C results
Trisomy 21	7
Trisomy 18	5
Trisomy 13	4
45 -X0	2
Others	7

Table 5. Distribution of anomalies according to the systems

SYSTEM	Number of cases (n)	Percentage of cases (%)
Central nervous system	351	48.4
Cardiovascular system	74	10.2
Genitourinary system	67	9.2
Musculoskeletal system	51	7
Craniofacial system	13	1.7
Thorax and respiratory system	32	4.4
Anterior abdominal wall and gastrointestinal system	24	3.3
Skin and lymphatic system	36	4.9
Syndromes	15	2
Multiple fetal anomalies	62	8.5

Table 6. Distribution of patients according to age

Maternal age	Percentage %	Number of Patients
15-19	7	51
20-24	27.3	198
25-29	29.5	214
30-34	20.8	151
35-40	13.2	96
41-45	2	15

Amniocentesis had not been recommended to 400 of 725 patients (55.1%) and 186 (25.6%) refused the amniocentesis. No proliferation was observed in the culture of the amniotic fluid in 6 patients (0.8%), and 133 (18.3%) had

Table 7. Distribution of the maternal age according to medical history

Maternal age	Number of patients with a history of habitual abortion	Number of patients with a history of siblings with anomaly	Number of patients with a history of consanguinity
15-19	-	2	16
20-24	9	10	32
25-29	6	7	31
30-34	8	8	27
35-40	7	4	16
41-45	-	1	1

a normal karyotype. Four of 7 patients, who had trisomy 21 according to the amniocentesis, were referred to our hospital due to the development of non-immune hydrops fetalis and the remaining 3 due to the diagnosis of a CVS anomaly.

In our hospital, 423 of 725 patients (58.3%) accepted pregnancy termination, and

133 (18.3%) of them refused the process.

We recommended monitorization instead of termination in 131 patients (18%).

Intrauterine fetal death occurred in 5 cases (0.6%) during the follow-up.

Twenty-one (2.8%) patients had quit the follow-up program of our hospital.

Thirteen (1.7%) patients had been referred to other centers.

A follow-up program was scheduled for 68% of patients diagnosed with GUS anomalies and 53% with RS anomalies, and thus they became the most common anomaly groups in our clinic. Four hundred twenty-three of 725 participants (58.3%) had been using folic acid.

DISCUSSION

The majority of the congenital anomalies are health problems that are difficult and expensive to treat and rehabilita-



te and pose a serious material and non-material burden for families and society. In spite of the several epidemiological and experimental studies, the etiology of the congenital anomalies was not fully elucidated yet. Their incidences vary according to socioeconomic status, nutritional habits, geographic regions, ethnic, and environmental factors. Regarding the relationship between the maternal age and rate of births with a congenital anomaly, we found that the congenital anomalies were most common in the 21-30 age group similar to other studies. In our study, CNS anomalies constituted 48.1% of all anomalies. This condition is normal according to the embryological development of CNS. In the study conducted at Gazi University between 1988 and 2005 on 17,259 births, CNS anomalies constituted 48.1% of all anomalies. The same study showed that 17% of all congenital anomalies were NTD. The same rate was 36.1% in our study (5). This rate shows the importance of NTD for mortality and morbidity in our region. Environmental and nutritional factors were blamed in the etiology of NTD. In a study conducted in the USA, periconceptional folic acid administration for 6 years was observed to decrease the NTD incidence from 1.89% to 0.95% (6). In our study, the total rate of folic acid use was 58% and it was 52%, and 51% in patients with CNS anomalies and patients with NTD, respectively. The rate of folic acid use was 64.2% in a study conducted by Yüce et al. (7). As we could not follow in our records for how long our patients had used folic acid, there is a need for more detailed studies, and implementation of certain precautions should be considered to increase the folic acid use.

In the study conducted by Biri et al. (5) the second, third, and fourth most common anomalies were urinary system (14.4%), musculoskeletal system (11.7%), and cardiovascular system (8.28%) anomalies, respectively while the second, third, fourth, and fifth most common anomalies in our study were CVS (9.5%), GUS (8.6%), MFA (7.9%) and MSS (6.5%), respectively. In the study conducted at Dicle University between 1990 and 1999, the most common anomaly was CNS anomalies (49.5%) followed by MSS (28.5%), CFS (21%) and GIS (10.5%) anomalies (8). These conflicting results may depend on that CVS anomalies are referred to us, as our center is a regional reference hospital of Middle Black Sea Region and other anomalies are followed up in the related centers and were not referred unless there is an indication for termination. In a similar study found in the literature, the incidence of multiple malformations was 30%, while the same incidence was 8.5% in our study (5). This incidence was 22.3% in a study conducted by Bayhan et al (8). These conflicting results may depend on differences in the records of the minor criteria or on the geographical factors. More reliable results about the anomaly incidences in the regions may be obtained with the determination of the rates of other postnatal anomalies, and rates of the missed prenatal diagnoses in terminated pregnancies. In a second study conducted at Dicle University between 2009 and 2012, the rates of the consanguinity and history of siblings with anomalies were 23.3% and 11.5%, respectively (9). In our study, the same rates

were 16.1% and 4.1%, respectively. These results showed that the consanguinity rate was relatively lower in our region. Özler et al. (9) observed that 54.4% of the congenital anomalies were diagnosed before the gestational week 24; 12.8% between the weeks 24 and 28, and 32.8% after week 28. In our study, we observed that 80% of the cases were diagnosed before week 24, 11.5% between weeks 24-28 and 8.5% after week 28. We believed these conflicting findings depended on different socioeconomic factors between the regions and diagnosis of unfollowed pregnant females during their application for birth in the last trimester.

In the Eurofetus study (4), 44% of the congenital anomalies were diagnosed before the 24th gestational week. In our region, there is a need for clarification of the diagnosis rates with further studies focusing on the diagnosis rates of postnatal anomalies. The diagnosis week for the congenital anomalies in the prenatal period also changes the course of pregnancy management. In pregnancies with late diagnosis, parents may decide in favor of birth (10,11). If the diagnosis rate of fetuses with congenital anomalies exceeds 36% during the routine US examination performed in low-risk pregnancies and patients accept termination, neonatal mortality rates will drop significantly (12). On the other hand, maternal mortality related to the pregnancy termination in the first trimester is 1/100,100 while the same rate is 7-10/100,000 in the second trimester (13). Early diagnosis is critical for the decrease of both neonatal and maternal mortality and morbidity. The increased rate of musculoskeletal system (MSS) anomalies among the patients with consanguinity indicates that more advanced genetic analyses are necessary for these patients. According to the DST, TST, and folic acid use rates (29%, 48%, and 58.3%, respectively) of the participants in our study, we believe that improvements in the accessibility to the care services for pregnant women, and correction of the deficiencies in the care services will be appropriate. As most of the participating patients came from nearby cities and did not give birth in our hospital, we were not able to make a comprehensive assessment of the congenital anomaly incidences in our region. We believe that a region-based study instead of a hospital-based study will be more appropriate. Although goiter is endemic in our region, only 65 of the participating females were diagnosed with goiter, and the rate of the substance use was very low indicating that the patients did not share reliable information about their medical history. Approximately 2%-5% of the fetuses and neonates have congenital anomalies and these anomalies are responsible for 20%-30% of all neonatal mortalities (14). The intrauterine detection of the anomalies and the proposal of therapy or termination options will increase survival and decrease morbidity rates in the treated group; it will also cause a decrease in the neonatal mortality in the termination group (15). This difference can be explained by the experience of the US specialist. Therefore, referral of high-risk groups to a tertiary health center for the routine second-trimester screening should be prioritized.

CONCLUSION

According to the rate of prenatal screening tests in our region, we believe that increasing the prenatal care intensity and quality will increase the rate of early diagnosis. Thus, the neonatal and maternal mortality and morbidity rates will improve, and the material and non-material burden on the families and society will decline. Prenatal care services are also vital as the NTD rates were observed higher compared to other Turkish studies, and the rate of the folic acid use, which is a controllable risk factor, was observed to be low. The high rate of CVS anomalies in our region (the second most common anomaly group) indicated that there is a need for the studies focused on the etiology of the CVS anomalies and region-based incidences.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Güneş S, Ökten G, Kara N ve ark. Konjenital malformasyonlu olgularda kromozomal anomaliler. *Ondokuz Mayıs Üniv Tıp Derg* 2005; 22: 113-8.
2. Zimmer EZ, Avraham Z, Sujov P, Goldstein I, Bronstein M. The influence of prenatal ultrasound on the prevalence of congenital anomalies at birth. *Prenat Diagn* 1997; 17: 632-8.
3. Luck CA. Value of routine ultrasound scanning at 19 weeks: a four-year study of 8849 deliveries. *BMJ* 1992; 304: 1474-8.
4. Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO. Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in low risk population. *BMJ* 1991; 303: 1165-9.
5. Biri A, Onan A, Korucuoğlu Ü, Tarafı B, Himmetoğlu Ö. Bir üniversite hastanesinde konjenital malformasyonların görülme sıklığı. *Perinatoloji Derg* 2005 Haziran; 13: 1-5.
6. Stevenson RE, Allen WP, Pai GS, et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics* 2000; 106: 825-7.
7. Yüce M, Candaş T, Sayın NC, Balkanlı Kaplan P, Güçer F, Yardım T. Olgularımızda gebelik öncesi ve gebelikte folik asit kullanımı. *Türk Fertilite Derg* 2001; 9: 251-7.
8. Bayhan G, Yalınkaya A, Yalınkaya Ö, Gül T. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde konjenital anomali görülme sıklığı. *Perinatoloji Derg* 2000; 8: 99-103.
9. Özler A, Başaranoğlu S, Karaçor T ve ark. Tersiyer bir merkezde konjenital anomalili doğumların retrospektif analizi. *Perinatoloji Derg* 2014; 22: 13-17.
10. Schechtman KB, Gray DL, Baty JD, Rothman SM. Decision-making for termination of pregnancies with fetal anomalies: analysis of 53,000 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 216-22.
11. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, et al. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 893-7.
12. Nicolaides KH, Turan OM. 11-13+6 hafta ultrasonu. İçinde: *Kromozomal Defektlerin Birinci Trimestir Tanısı*. 1. Baskı. İstanbul, Kaya Matbaacılık, 2004; 7-41.
13. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, et al. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. *RADIUS Study Group. N Engl J Med* 1993; 329: 821-7.
14. Brezinka C. Reading the Eurocat study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 3-5.

15. EUROCAT Working Group. Appendix 7 & Appendix 8 in Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-99. University of Ulster, 2002.

Kemik metastazlı olgularda palyatif radyoterapi uygulamalarının retrospektif değerlendirmesi: tek merkez deneyimi

Retrospective evaluation of palliative radiotherapy in patients with bone metastasis: a single center experience

Fatih Göksel

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kanserli hastaların %10-15'inde kemik metastazı ilk bulgudur ve %30-90'ında kemik metastazı görülür. Kemik metastazları kansere bağlı ağrının en sık nedenlerinden birisidir. Radyoterapi (RT) ağrı palyasyonunu kısa bir sürede sağlaması, patolojik fraktür gelişmesini önlemesi ve minimal yan etki oluşturması nedeni ile kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon yöntemlerindedir. Çalışmamızda palyatif amaçlı RT almış kemik metastazlı hastalarımızın tanıları, demografik dağılımı ve sayısal durumunun tek merkez deneyimleri yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016–Eylül 2019 yılları arasında Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde kemiklere palyatif amaçlı RT uygulanan hastaların tedavi dosyaları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi geriye dönük taranarak elde edilen kayıtlar kullanıldı. Tüm kayıtlar arşivlerdeki dosyalarla karşılaştırılarak teyit edildi. Palyatif amaçlı RT uygulanan hastaların profilleri, cinsiyet, yaş, histolojik tipi, tedavi şeması ve fraksiyon sayıları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma sürecinde kliniğimizde radyoterapi uygulanan toplam 10254 hastanın palyatif kemik RT uygulanan 1469(%14)'ü değerlendirmeye alındı. Son iki yılda palyatif kemik RT uygulanan hasta sayılarında oransal olarak azalma görülmemiştir. Palyatif kemik RT uygulanan 1469 hastanın %48'i kadın, %52'si erkektir. Hastalarımızda primer tümöre göre dağılımları; meme kanserleri (%31), prostat kanserleri (%17), primeri bilinmeyen kanserler (%15), akciğer kanseri (%15), GIS kanserleri (%9), mesane kanserleri (%4) ve diğer kanserler (%10) olarak saptanmıştır. Palyatif kemik RT uygulanan kadınlarda medyan yaş 55, erkeklerde medyan yaş 64 olup tüm hastalarda medyan yaş 60 (sınırlar 13-93) bulundu. Son 4 yılda palyatif kemik RT uygulanan en sık 7 kanser tanısında cinsiyet ve yıl bazlı anlamlı değişiklik görülmemiştir. Palyatif kemik RT alan hastaların 888 'ine 2-5 fraksiyonluk tedavi (%60), 420'sine 6-10 fraksiyonluk tedavi (%29) ve 161' hastaya da tek fraksiyonluk (%11) tedavi şemalarının uygulandığı saptandı. Tedavi şemalarında da anlamlı değişiklik görülmemiştir. Çalışmamızdaki farklı doz-fraksiyon şemaları oranı literatürle uyumludur.

Sonuç: Kemik metastazlı hastalara palyatif RT doz-fraksiyon şeması seçiminde optimal doz ve fraksiyon şemaları çok değişkendir. Bu sonuçlar ışığında kemik metastazlı hastalara palyatif RT doz-fraksiyon şeması seçiminde karar verirken; hastaya ait özellikler, tedavi etkileşimleri, fiziki şartlar, iş yükü ve ekonomik maliyetler göz önünde bulundurulmalıdır. Palyatif RT, yüksek palyasyon oranı, kısa süreli uygulanma imkanı, toksisitesi az ve tekrar uygulama imkanı olması nedeni ile kemik metastazlı hastaların çoğunda standart uygulamadır.

Anahtar Kelimeler: Kemik, metastaz, palyatif, radyoterapi

ABSTRACT

Introduction: Bone metastasis is the first finding in 10-15% of cancer patients and seen in 30-90% of patients with cancer. Bone metastases are one of the most common causes of cancer-related pain. Radiotherapy (RT) is one of the first preferred palliation methods in bone metastases because it provides pain palliation in a short time, prevents the development of pathological fractures and creates minimal side effects. The aim of this study was to evaluate the diagnosis, demographic distribution and numerical status of patients with bone metastases who received palliative RT in terms of single center experiences.

Material and Method: Patients who received palliative bone RT in Radiation Oncology Clinic Between January 2016 and September 2019 were included in the study. The Hospital Information Management System data of these patients were retrospectively scanned and the records obtained were used. All records were compared with the files in the archives and confirmed. The profiles, sex, age, histologic type, treatment schedule and fraction numbers of the patients who underwent radiotherapy for palliative purposes were retrospectively evaluated.

Results: In this study, 1469 (14%) palliative bone RT patients of 10254 total radiotherapy patients were evaluated. In the last two years, there was no proportional decrease in the number of patients who received palliative bone RT. 48% of patients were female and 52% were male. According to the primary tumor distributions; breast cancers (31%), prostate cancers (17%), primary unknown cancers (15%), lung cancer (15%), GIS cancers (9%), bladder cancers (4%) and other cancers (10%). The median age of the patients was 60 (range 13-93). In the last 4 years, the most frequent 7 cancer diagnoses didn't show any significant gender and year-based changes. 888 palliative bone RT patients were treated with 2-5 fractions (60%), 420 patients with 6-10 fractions (29%) and 161 patients with single fraction (11%). There were also no significant changes in treatment schemes. The ratio of different dose-fraction schemes in our study is consistent with the literature.

Conclusion: Optimal dose and fraction schemes are highly variable for palliative RT in patients with bone metastases. In light of these results, when deciding on palliative RT dose-fraction scheme; patient characteristics, treatment interactions, physical conditions, workload and economic costs should be taken into consideration. Palliative RT is the standard procedure in most patients with bone metastases because of its high palliation rate, short-term application, low toxicity and low re-application.

Keywords: Bone, metastasis, palliative, radiotherapy

Sorumlu Yazar: Fatih Göksel, SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Mehmet Akif Ersoy Mah., Vatan Cad., No: 91, 06200, Yenimahalle, Ankara, Türkiye

E-posta: fatihgoksel@gmail.com

Geliş Tarihi: 23.12.2019 **Kabul Tarihi:** 29.12.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.663772

Cite this article as: Göksel F. Kemik metastazlı olgularda palyatif radyoterapi uygulamalarının retrospektif değerlendirmesi: tek merkez deneyimi. J Health Sci Med 2020; 3(1): 62-66.

GİRİŞ

Kemik metastazları akciğer ve karaciğerden sonra 3. sıklıkta görülen metastatik yerleşim bölgesidir (1). Kanserli hastaların %3-4'ünde tanı sırasında kemik metastazı olmakla birlikte bunların %10-15'inde kemik metastazı ilk bulgudur ve kemik metastazı semptomlarıyla malignite tanısı konur. Son evreye gelmiş kanserli hastaların %30-90'ında kemik metastazı görülür (2-4).

Malign kemik hastalığı olan hastalarda güncel palyatif tedavi yaklaşımları arasında radyoterapi (RT), kemoterapi, hormon tedavisi, ortopedik cerrahi ve bifosfonatlar bulunmaktadır. Kemik metastazlı bazı olgularda beklenen yaşam süresi uzun olup analjezik ya da narkotik analjeziklerin uzun süre kullanılmalarını yan etkileri nedeni ile sınırlamaktadır. Kemoterapi ya da hormon tedavisinin sağlayacağı palyasyon, bazı kanser türleri dışında kısa sürede elde edilemediği gibi, etkin ve uzun süreli olmadığı da bilinmektedir (5-7). Cerrahi ise, ağrılık taşıyan kemiklerin yoğun litik lezyonlarında patolojik fraktür gelişimini önlemek amacıyla ya da oluşmuş patolojik fraktürün fiksasyonu veya spinal kord basısı olan hastaların acil tedavisinde radyoterapi ile birlikte kullanılan bir yöntemdir (8-10).

Kemik metastazları kansere bağlı ağrının en sık nedenlerinden birisidir. Radyoterapi ağrı palyasyonunu kısa bir sürede sağlamaktadır ve bu palyasyon çoğu zaman uzun süreli olmaktadır. Patolojik fraktür gelişmesini önlemesi ve minimal yan etki oluşturması nedeni ile kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon yöntemlerindedir (11-14).

Bu çalışmamızda palyatif amaçlı radyoterapi almış kemik metastazlı hastalarımızın tanıları, sayısal artışı ve demografik dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2016–Eylül 2019 yılları arasında hastanemiz Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde kemiklere palyatif amaçlı radyoterapi uygulanan hastaların tedavi dosyaları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) geriye dönük taranarak elde edilen kayıtlar kullanıldı. Tüm kayıtlar arşivlerdeki dosyalarla karşılaştırılarak teyit edildi.

Bu kapsamda palyatif amaçlı radyoterapi uygulanan hastaların profilleri, cinsiyet, yaş, histolojik tipi, tedavi şeması ve fraksiyon sayıları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Etik Durum

Bu çalışma için ilgili kurumdan 83 sayılı 26.11.2019 tarihli TUEK (Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu) uygunluk onayı alınmıştır.

BULGULAR

Hastanemizde 2016 yılında radyoterapi uygulanan 2589 hastadan 367 (%14), 2017 yılında radyoterapi uygulanan 2303 hastadan 432 (%19), 2018 yılında radyoterapi uygulanan 2833 hastadan 354 (%12), 2019'ın ilk 10 ayında radyoterapi uygulanan 2529 hastadan 314 (%12)'ine toplamda 10254 radyoterapi uygulanan hastanın palyatif kemik radyoterapisi uygulanan toplam 1469 (%14) hasta değerlendirmeye alındı. Son iki yılda palyatif kemik radyoterapisi uygulanan hasta sayılarında oransal olarak azalma görülmedi. Palyatif kemik radyoterapisi uygulanan hastaların yıllara göre sayısal dağılımı **Tablo 1**'de verildi.

Palyatif kemik RT uygulanan 1469 hastanın %48'i kadın, %52'si erkek olup **Tablo 2**'de yıllara göre cinsiyet dağılımı verilmiştir. Hastalarımızın primer tümöre göre dağılımları; meme kanserleri (%31), prostat kanserleri (%17), primeri bilinmeyen kanserler (%15), akciğer kanseri (%15), GİS kanserleri (%9), mesane kanserleri (%4) ve diğer kanserler (%10) olarak saptanmıştır (**Tablo 1,2**). Palyatif RT uygulanan kadınlarda medyan yaş 55, erkeklerde medyan yaş 64 olup tüm hastalarda medyan yaş 60 (13-93) bulundu (**Tablo 3**). Son 4 yılda palyatif kemik radyoterapisi uygulanan en sık 7 kanser tanısında cinsiyet, yaş ve yıl bazlı anlamlı değişiklik görülmedi.

Palyatif kemik radyoterapisi alan hastaların 888'ine 2-5 fraksiyonluk tedavi (%60), 420'sine 6-10 fraksiyonlu tedavi (%29) ve 161' hastaya da tek fraksiyonluk (%11) tedavi şemalarının uygulandığı saptandı (**Tablo 4**). Son 4 yılda palyatif tedavi fraksiyon şemalarında anlamlı değişiklik görülmedi.

Tablo 1. Palyatif Kemik Radyoterapisi uygulanan hastaların yıllara göre sayısal dağılımı

Tanı	2016		2017		2018		2019		Toplam RT/Yüzde	
Meme Tm	117	32	153	35	108	31	82	26	460	31
Prostat Tm	66	18	80	19	53	15	45	14	244	17
Primer Bilinmeyen Tm	55	15	68	16	69	19	22	7	214	15
Akciğer Tm	51	14	51	12	57	16	59	19	218	15
GİS Tm	31	8	38	9	27	8	36	11	132	9
Mesane Tm	12	3	14	3	17	5	12	4	55	4
Diğerler Tm	35	10	28	6	23	6	60	19	146	10
Toplam RT/Yüzde	367	14	432	19	354	12	316	12	1469	14
Toplam RT alan hastalar	2589		2303		2833		2529		10254	

Tablo 2. Palyatif Kemik RT'si uygulanan hastaların tanı ve cinsiyete göre dağılımı

Tanı	2016		2017		2018		2019		Toplam	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Meme Tm	117	0	153	0	105	3	82	0	457	3
Prostat Tm	0	66	0	80	0	53	0	45	0	244
Primer Bilinmeyen Tm	28	27	32	36	26	43	8	14	94	120
Akciğer Tm	7	44	10	41	7	50	13	46	37	181
GIS Tm	11	20	9	29	13	14	8	28	41	91
Mesane Tm	0	12	0	14	5	15	0	12	5	53
Diğerler Tm	14	21	14	14	8	12	31	29	67	76
Toplam	177	190	218	214	164	190	142	174	701	768
Genel Toplam	48	52	50	50	46	54	45	55	48	52
	367		432		354		316		1469	

Tablo 3. Palyatif Kemik RT'si uygulanan hastaların yaş dağılımları

Tanı	2016			2017			2018			2019		
	Medyan Yaş		Yaş Aralığı	Medyan Yaş		Yaş Aralığı	Medyan Yaş		Yaş Aralığı	Medyan Yaş		Yaş Aralığı
	K	E		K	E		K	E		K	E	
Meme Tm	58	0	35-80	54	0	40-85	55	0	19-85	54	0	36-79
Prostat Tm	0	72	50-85	0	74	60-80	0	70	33-83	0	74	51-89
Primer Bilinmeyen Tm	56	64	35-80	55	61	30-80	61	44	25-75	69	66	36-87
Akciğer Tm	65	57	43-75	58	64	40-70	57	65	23-92	55	58	41-78
GIS Tm	54	50	30-80	55	61	40-85	55	63	22-81	50	66	30-79
Mesane Tm	0	68	55-80	0	61	50-85	66	63	25-81	0	59	56-65
Diğerler Tm	55	54	13-65	63	55	30-75	64	64	38-90	65	65	42-77
Genel	54	64	13-85	56	64	30-85	55	66	22-92	54	63	30-89
	58			61			60			60		

Tablo 4. Palyatif Kemik RT'si tedavi şemaları

Fraksiyon Sayısı	2016		2017		2018		2019		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tek	46	13	44	10	25	7	46	15	161	11
2 ve 5	170	46	256	59	295	83	167	53	888	60
6 ve 10	151	41	132	31	34	10	103	33	420	29
Toplam	367	100	432	100	354	100	316	100	1469	100

TARTIŞMA

Kemik metastazlı hastalara uygulanan palyatif radyoterapilerin değerlendirildiği çalışmamızda tüm olguların primer tümör tipine göre dağılımına baktığımızda en sık kemik metastazı yapan hastalık gruplarının meme ve prostat kanserleri olduğu görülmektedir. Literatür bilgilerine baktığımızda da kemik metastazlarının büyük çoğunluğunu meme ve prostat kanserleri oluşturmaktadır (1,2,15). Bu doğrultuda verilerimiz literatür ile uyumludur. Yıllara göre primer tümör tanı dağılımlarına baktığımızda bazı yıllarda ikinci sırada ak-

ciğer kanserinin prostat kanserini geçtiği gözlenmiştir. Bu oranın ülkemizde, diğer gelişmekte olan ülkeler gibi akciğer kanseri sıklığının bir miktar daha fazla olmasından dolayı saptandığı düşünülmektedir (15). Fakat tüm yıllar değerlendirildiğinde prostat kanserini üzerine çıkmamaktadır. Ayrıca tüm yıllarda primer tümör tanılarına göre oranlara bakıldığında da literatürle uyumludur (1,2,15).

Hastaların cinsiyete göre ayrılmasında kadınlarda hem toplamda hem de yıllara göre ayırmda en sık kemik metastazı yapan tümörün meme kanseri olduğu görülmektedir. Er-

keklerde ise ilk sırayı prostat kanseri almaktadır. Bu oranlar dünya genelindeki kanser istatistiklerinde de benzerdir ve verilerimiz literatür ile uyumludur (15-17). Tüm hasta grubunda palyatif kemik radyoterapisi uygulanan kadın/erkek oranı birbirine yakın olmakla birlikte erkeklerde bir miktar daha fazladır (%52,3).

Palyatif radyoterapi protokollerine ilişkin değişik doz-fraksiyon şemaları kullanılarak yapılan çok sayıda randomize çalışmanın sonuçlarında halen görüş birliğine varılamamıştır. Optimal doz ve fraksiyon şemaları çok değişken olmakla beraber, ağrı palyasyonları arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (18-25). Uzun süreli, maliyeti yüksek ve hastanın kliniğe bağlı kaldığı süreyi uzatan palyatif şemaların, kısa süreli şemalarla elde edilen palyasyon oranlarına üstünlüğünü gösteren çalışmaların yanı sıra fark olmadığını bildiren randomize çalışmalarında olması bu alanda fikir birliği oluşmadığını göstermektedir (18-25). Bizim çalışmamızdaki palyatif kemik radyoterapisi uygulamalarında yaklaşık %11 tek fraksiyonlu tedaviler tercih edilirken %60 2-5 fraksiyonlu, %29 6-10 fraksiyonlu tedaviler tercih edilmiştir. Bu oranlar literatürle uyumluluk göstermektedir.

Hastanemizde 2016-2019 yılları arasında radyoterapi alan tüm hastalarımızın incelendiği çalışmamızda toplam 10254 hastanın 1469 (%14)'ünün palyatif kemik radyoterapisi uygulandığı görülmektedir. Bu oran literatüre göre bir miktar düşük saptanmıştır (26-28). Bu düşüklüğün, hastanemizin kapsamlı onkoloji merkezi olması nedeni ile komplike hastaların hastanemize gelmesi ve primer tedavisi tamamlanan hastaların sonraki süreçte palyatif radyoterapi ihtiyacı olduğunda periferdeki merkezlerde tedavi olması gibi nedenlerden dolayı olabileceğini öngörebiliriz.

SONUÇ

Kemik metastazlı hastalarda amaç genellikle palyasyondur. Bu hastalarda RT mükemmel palyatif etkiyle hastaların çoğunda standart uygulamadır. Kanser ve yaşlı nüfus oranı dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de her geçen gün artmaktadır. Bu da palyatif bakım ihtiyacının ilerleyen yıllarda giderek artacağını gösterdiğinden RT yapabilen merkezlerin yaygın ve ulaşılabilir olması önemlidir.

Yukarıdaki sonuçlar ışığında kemik metastazlı hastalara palyatif radyoterapi doz-fraksiyon şeması seçiminde çalışmamız ve literatürlere göre karar verirken; hastaya ait özellikler, tedavi etkileşimleri, fiziki şartlar, iş yükü ve ekonomik maliyetler göz önünde bulundurulmalıdır.

Eksternal radyoterapi, yüksek palyasyon oranı, kısa süreli uygulanma imkanı, toksisitesi az ve tekrar uygulama imkanı olması nedeni ile kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan en önemli tedavi modalitesi olmaya devam etmektedir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Bu çalışma için herhangi bir maddi destek alınmamıştır. Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Li Z, Zhixin G. Clinical Characteristics and prognostic factors in bone metastases from lung cancer. *Med Sci Monit* 2017; 23: 4087-94.
2. Sprave T, Hees K, Bruckner, T et al. The influence of fractionated radiotherapy on the stability of spinal bone metastases: a retrospective analysis from 1047 cases. *Radiat Oncol* 2018; 13: 134.
3. Rougraff BT. Evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone. *Clin Orthop* 2003; 41: 105-9.
4. Kong W, Zhang-Salomons J, Hanna TP, Mackillop WJ. A population-based study of the fractionation of palliative radiotherapy for bone metastasis in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov 15; 69: 1209-17.
5. Vassilis K, Zoi L, Anna Z, Kyriaki M, John RK. bone density as a marker of response to radiotherapy in bone metastatic lesions: a review of the published data. *Int J Mol Sci* 2016 Sep; 17: 1391.
6. Lim FMY, Bobrowski A, Agarwal A, Silva MF. Use of corticosteroids for pain control in cancer patients with bone metastases: a comprehensive literature review. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017 Jun; 11: 78-87.
7. Sheli R. Bone Metastases diagnoses and treatment. *Radiology* 1st edition (Ed: Rubens R.D and Folgeman I. London, Springer-Verlang 1991, Lmt: 63-82.
8. Payne R. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80: 1614-27.
9. Lipton A, Theriault RL, Hortobágyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2008; 8: 1082-90.
10. Regine WF, Tibbs PA, Young A, et al. Metastatic spinal cord compression: A randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs. radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 125.
11. Francesca De F, Andrea P, Daniela M, and Vincenzo T. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget* 2017 Apr 11; 8: 25691-9.
12. Ben-Josef E, Shamsa F, Youssef E, Porter AT. External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 1; 45: 715-9.
13. Wu JSY, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605.
14. Blitzer PH: Reanalysis of the RTOC study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1985; 55: 1468-72.
15. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri 2014.
16. Chow E, Holden L, Rubenstein J, Computed tomography (CT) evaluation of breast cancer patients with osteolytic bone metastases undergoing palliative radiotherapy--a feasibility study. *Radiation Oncol* 2004; 70: 291-4.
17. Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial.; Dutch Bone Metastasis Study Group. *Radiation Oncol* 2003; 69: 21-31.
18. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiation Oncol* 1999; 52: 101-9.
19. Vit JP, Ohara PT, Tien DA, et al. The analgesic effect of low dose focal irradiation in a mouse model of bone cancer is associated with spinal changes in neuro-mediators of nociception. *Pain* 2006 Jan; 120: 188-201.
20. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982 Sep 1; 50: 893-9.
21. Shakespeare TP, Lu JJ, Back M, et al. Patients' preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of painful

- bone metastases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2156–62.
22. Kachnic L, Berk L. Palliative single-fraction radiation therapy: How much more evidence is needed? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 786–8.
 23. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47: 233-40.
 24. Van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, et al. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 2006; 78: 245-53.
 25. Haddad P, Wong RK, Pond GR, et al. Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 430-4.
 26. Koswing S, Budach V. Remineralization and pain relief bone metastases after different radiotherapy fraction. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 500-8.
 27. Fili S, Karalaki M, Schaller B. Mechanism of bone metastasis: the role of osteoprotegerin and of the host-tissue microenvironment-related survival factors. *Cancer Lett* 2009 Sep 28; 283: 10-9.
 28. Noguchi M, Kikuchi H, Ishibashi M, Noda S. Percentage of the positive area of bone metastasis is an independent predictor of disease death in advanced prostate cancer. *Br J Cancer* 2003 Jan 27; 88: 195-201.

Kronik yorgunluk sendromuna genel yaklaşım ve adölesanlarda görülme sıklığı

General approach to chronic fatigue syndrome and its frequency in adolescents

İd Ayşe Gülşen Doğan¹, İd Murat Doğan², İd İrfan Karahan³

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çorum, Türkiye

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Kronik yorgunluk sendromu semptomaya dayalı veya klinik temele dayalı olarak teşhis edilen heterojen bir sendromdur. Kronik yorgunluk sendromunun nedeni ya da nedenleri tam olarak saptanamamıştır ve özel bir tanılama testi yoktur. Bu derlemede kronik yorgunluk sendromu ile ilgili adölesanlarda görülme sıklığı, etiopatogenez, klinik özellikler, sınıflamalar ve hasta tedavisindeki son gelişmeler güncel literatürler kullanılarak ele alınacaktır.

Anahtar kelimeler: Kronik yorgunluk sendromu, epidemiyoloji, adölesan

ABSTRACT

Chronic fatigue syndrome is a heterogeneous syndrome that is diagnosed on a symptom-based or clinical basis. The cause or causes of chronic fatigue syndrome have not been fully identified and no understand the onset. This review article high lights the incidence in adolescents, etiopathogenesis, clinical features, classifications, recent approaches to the patient management, utilizing current literature information relevant to chronic fatigue syndrome.

Keywords: Chronic fatigue syndrome, epidemiology, adolescence

GİRİŞ

Kronik yorgunluk sendromu (KYS), en az altı ay süren, nedeni açıklanamayan, yorgunlukla birlikte kas-iskelet ağrısı, uyku bozukluğu, konsantrasyonda bozulma ve baş ağrısının eşlik ettiği kronik ve tedavisi zor bir hastalıktır (1,2). KYS ve miyaljik ensefalomyelit terimleri birbirlerinin yerine kullanılabilir (3). Yüzyıllardır insanlığı etkilemesine rağmen, ilk kez 1988 yılında US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) merkezinin yapmış olduğu sınıflama sayesinde göze çarpan bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (4). Daha sonra çok sayıda tanımlama çıkması üzerine 1994'de CDC tarafından uluslararası katılımlı bir çalışma grubu, 2015 yılında da Institute of Medicine (IOM) tarafından tanı kriterleri yayınlanmıştır (5, 6) (Tablo 1).

Tablo 1. Institute of Medicine (IOM) Tanı Kriterleri

Kronik Yorgunluk Sendromu Tanı Kriterleri

Bu semptomların en az üçü tanı için gereklidir.

- Altı aydan daha uzun süren, mesleki-egitim-sosyal-kişisel aktivitelerde kısıtlama yapan, yeni gelişmiş, eforla kısıtlanma yapmayan ve egzersiz testleriyle gösterilemeyen yorgunluk
- Efor sonrası halsizlik
- Uykuyla dinlenememe

Aşağıdakilerden en az birisinin de tanı için olması gereklidir.

- Ortostatik intolerans
- Kognitif bozukluk

EPİDEMİYOLOJİ

Çoğu olgu sporadiktir ve KYS'nin genç, beyaz, başarılı kadınlarda, 40-49 yaş arası kişilerde, deneyimli çalışanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Prevalansı erişkin

Sorumlu Yazar: Ayşe Gülşen Doğan, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Çorum, Türkiye

E-posta: dr.mdagu@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.12.2019 **Kabul Tarihi:** 31.12.2019 **Doi:** 32322/jhsm.660276

Cite this article as: Doğan AG, Doğan M, Karahan İ. Kronik yorgunluk sendromuna genel yaklaşım ve adölesanlarda görülme sıklığı. J Health Sci Med 2020; 3(1): 67-70.

popülasyonda %0,2-2,6 arasında olsa da pek çok hastanın tanısı konulamadığı için günümüzde daha yaygın olduğu düşünülmektedir (7,8). KYS 836.000 ila 2,5 milyon Amerikalı'yı etkilemektedir (9). Adölesan yaş grubunda da KYS, altı aydan uzun süren şiddetli ve açıklanamayan yorgunluk ile karakterize olup eğitim ve sosyal gelişim için engelleyici bir durumdur (10). 2011 yılında Nijhof ve ark. (11) yapmış olduğu bir çalışmada KYS prevalansı %0,1-1,0 olarak belirtilmiştir. ABD ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda ise %0,11 ile 1.29 arasında olduğu tahmin edilmektedir (10). KYS prevalansı adölesanlarda yaşın artması ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Norris ve ark. (12) yapmış oldukları bir kohort çalışmasında, prevalansın 13 yaş grubunda %1.47, 16 yaş grubunda %2.22 ve 18 yaş grubunda ise %2,99 olarak saptamışlardır. Collin ve ark. (13) çalışmasında ise prevalansın kadın hastalarda artmış (13 yaşında %1,19'dan 16 yaşında %2,46'ya), erkek hastalarda azalmış (13 yaşında %1,40'dan 16 yaşında %1,28'e) sonuçlarına ulaşmışlardır. Avustralya'da yapılan 18 yaş altı KYS çalışmasında 10 yaş altında değerlerin çok düşük olduğu (%0,25), 10-17 yaş arasında %1,3-5,5 olduğu belirtilmiştir (14).

ETİYOGENEZ

Etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte sebep olarak birçok faktör öne sürülmüş fakat hiç birinin kesin olarak KYS'ye sebep olduğu kanıtlanamamıştır. Öne sürülmüş olan başlıca etiyopatogenetik faktörler şunlardır:

1. Nonspesifik Enfeksiyonlar

- ✓ Herpes virüs
- ✓ Enterovirüs
- ✓ EpsteinBarr virüs (EBV)
- ✓ Enfeksiyöz mononükleozis
- ✓ Retrovirüsler

2. Gıda İntoleransı

3. İmmünolojik Faktörler

- ✓ HLA ile ilişkili bulunmamıştır
- ✓ Lenfosit proliferasyonu ve natural killer hücre sitotoksitesinde azalma
- ✓ Serum IgG ve subtiplerinde azalma
- ✓ Atopiprevalansında artış
- ✓ SICCA semptomları

4. Nöro-endokrin Sistem

- ✓ Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksta bozukluk
- ✓ IGF-1 seviyesinde azalma
- ✓ Otonomikdisfonksiyon
- ✓ Serotonin ve dopamin reseptör antagonistlerine artmış duyarlılık
- ✓ Dolaşımdaki düşük kortizol düzeylerinin santral karışıklıkları düşünülen kortikotropin salgılatıcı hormon ve serotonin seviyesi ve fonksiyonundaki anormallikler

5. NöromuskülerSistem

- ✓ Kas gücü ve endüransı normal
- ✓ Kas biyopsilerinde Tip 2 lif atrofi ile tübüler ve mitokondriyal fonksiyonda bozukluk

6. Beyin Yapısı ve Fonksiyonu

- ✓ MRG ile incelemede beyin beyaz cevher anormalliğinde artış
- ✓ SPECT ile bakıldığında bölgesel beyin kan akımında artış
- ✓ Yürüme ve motor anormallikler

7. Kognitif Performans

- ✓ Dikkat, konsantrasyon, diğer kognitif fonksiyonlarda bozukluk
- ✓ Görsel ve işitsel hafızada bozukluk (15).

SEYİR VE PROGNOZ

Klinik seyir hastadan hastaya değişiklik gösterir. KYS genellikle remisyon ve relaps dönemleri ile siklik seyredir. Aşırı aktivite (8-10 dakikalık maksimal egzersiz), stres, yetersiz istirahat, enfeksiyon ve her çeşit immün uyarı relapsa neden olabilir. Hastalık süresinin uzaması, ciddi yorgunluk, psikiyatrik komorbidite, yaşlılık kötü prognoz için risk faktörleridir (9,16).

Kronik yorgunluk sendromu, mortal seyir göstermemesine rağmen yüksek düzeyde fiziksel ve psikososyal rahatsızlık oluşturan sakatlayıcı nitelikte bir bozukluktur (17). Yapılan bazı çalışmalarda, bu hastalarda mevcut ortostatik hipotansiyon ve hiperkoagulabilitenin yanı sıra hastalığın kronik olması, kür şansının olmaması, iyi anlaşılabilen patofizyolojisinin tıbbi ve sosyal desteği de azaltarak intihar riskini artırıp ölüm ile sonuçlanabileceği savunulmuştur (18). Anksiyete (%48), depresyon (%43), fibromiyalji (%39), irritabl barsak sendromu (%38) ve migren baş ağrıları (%37) en çok tanı konan durumlardır (18).

KLİNİK VE AYIRICI TANI

Hastalığın en önemli belirtisi devam eden, bir fiziksel aktivite sonucu olmayan, istirahatla düzelmeyen, sosyal ve özel yaşam aktivitelerinde belirgin azalmaya yol açan, yeni veya bilinen bir zamanda başlayan bir yorgunluğun olmasıdır. Yorgunluğa kısa süreli hafıza ve konsantrasyon kaybı, boğaz ağrısı, lenf bezi hassasiyeti, artralji, kas ağrısı, yeni oluşan baş ağrısı, uyku bozukluğu, irritabl barsak hastalığı, depresyon, anksiyete, fibromiyalji eşlik edebilir (19, 20). KYS tanısı almış olguların %70'i fibromiyalji kriterlerini de karşılanmaktadır. Fibromiyaljili hastaların %30-70'i ise KYS kriterlerini karşılamaktadır. Kronik yorgunluk sendromlu hastalar depresyona eğilimlidirler. Yapılan çalışmalar, KYS'li hastaların pek çoğunda majör depresif bozukluk belirtileri bulunduğunu, ya da geçmişte en az bir majör depresyon atağı geçirmiş olduğunu göstermektedir. KYS ile depresyon semptomları kısmen örtüşmesine rağmen, bu hastalarda depresyon için tipik olmayan boğaz ağrısı,

Tablo 2. KYS Ayırıcı Tanıda Düşünülecek Hastalıklar

Endokrin	Hematolojik/ onkolojik	Nörolojik	Romatolojik	Enfeksiyöz	Psikiyatrik	Diğer
Addison Hastalığı Adrenal Yetmezlik Cushing Hastalığı Diabetes Mellitus Hipertiroidizm Hipotiroidizm	Anemi Malignite	Demans Multipl skleroz Narkolepsi Parkinson hastalığı	Dermatomiyozit Fibromiyalji Polimiyaljiaromatika Polimiyozit Romatoidartrit Sjögrensendromu SLE	Kronik hepatitler HIV Lyme hastalığı Tüberküloz	Bipolar bozukluk Yeme bozuklukları Major depresyon Şizofreni Somatoform bozukluklar Madde kötüye kullanımı	Çölyak hastalığı kalp yetmezliği Ağır metal toksitesi İlaç yan etkileri Uyku apnesendromu Vitamin eksikliği

lenfadenopati ve aktivite sonrası halsizlik gibi semptomlar da bulunabilir. Depresyonda görülen anhedoni, suçluluk, motivasyon azlığı gibi semptomlar yaktır (21).

Kronik yorgunluk sendromu tanısı koyacak herhangi bir laboratuvar testi mevcut değildir. Bir ekartasyon tanısı olup yorgunluğa neden olabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır (Tablo 2) (22). Tüm laboratuvar testleri normaldir bununla birlikte diğer tanıları dışlamak için tam kan, sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, RF, ANA, anti-DNA, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, immün fonksiyon testleri, serolojik testler, polisomnografi, ekokardiyografi, kardiyopulmoner egzersiz testi ve eğik masa testi yapılabilir. KYS'de bu bulgular normaldir (9).

TEDAVİ

Bireye özgü fiziksel ve sosyal tedavi planı uygulanması, eğitim ve sosyal yaşantı konusunda destekleme, herhangi bir yeni semptomu ya da kötüleşen fonksiyonu değerlendirme, düzenli şekilde hastayla iletişimi sürdürme KYS tedavisinde esastır (23).

Medikal Tedavi

Kronik yorgunluk sendromu için yapılan farmakolojik çalışmalarda henüz yeterli sonuca ulaşamamıştır. KYS için reçete edilen ilaçların listesi, NSAID'ler, antikonvülzanlar, antidepresanlar, narkotikler, antiviral ve immünomodülatörler gibi çok geniş kapsamlıdır (22). NSAID ilaçlardan ibuprofen ve naproksen eklem, kas ve baş ağrıları olan hastalarda reçete edilebilir. Gabapentin ve pregabalin uyku bozukluğunda, tramadol, kodein ve morfin gibi narkotikler ise kısa süreli şiddetli ağrısı olan hastalarda reçete edilebilir (24). Antiviral ilaçların, hidrokortizon veya fludrokortizonun kullanımını destekleyen yeterince güçlü bir kanıt yoktur, çalışmaların çoğunun tasarımı istenen düzeyde değildir ve vaka sayıları kısıtlıdır. Klinik çalışmalarda metilfenidat, melatonin, sitalopram ve galantamin kullanımının da semptomları iyileştirmediği saptanmıştır (25).

Egzersiz Tedavisi

Hafif aerobik egzersizlerin hastanın ağrılarını azalttığı ve günlük yaşam aktivitelerini arttırdığı bilinmektedir. Egzersiz tedavisi; submaksimal kalp hızında, maksimal %60

O₂ kullanılarak yaptırılmalı, en fazla 30 dk. ve hastanın yorgunluk ve diğer semptomlarına göre günlük 1-2 dk. arttırılacak şekilde planlanmalıdır (15). Clark ve ark. (26) yapmış olduğu Yapılan bir çalışmada egzersiz terapisinin insanların fiziksel işlevleri, uyku ve genel sağlık durumları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu savunulurken, başka bir çalışmada egzersiz tedavisinin bilişsel davranış terapisinden üstün olmadığı belirtilmiştir.

Bilişsel Davranış Terapisi

Hastaların kendi hastalığıyla ilgili inanç ve düşünceleriyle nasıl başa çıkacağı, hangi düşünce ve davranışların semptomları ile dizabileyi arttırdığını gösteren bir tedavi yöntemidir (23).

Kronik yorgunluk sendromu olan erişkinlerde yapılan randomize kontrollü geniş bir araştırmada, bilişsel davranış terapisinin yorgunluk düzeyleri, iş ve sosyal uyum, depresyon ve anksiyete üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (8).

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

- Morris G, Maes M, Berk M, Puri BK. Myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome: how could the illness develop? *Metabolic Brain Dis* 2019; 34: 385-415.
- Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *The Lancet* 2017; 390: 363-73.
- Parker R, Higgins Z, Mlombile ZNP. The effects of warm water immersion on blood pressure, heart rate and heart rate variability in people with chronic fatigue syndrome. *South African J Physiother* 2018; 74: 1.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Annals Int Med* 1988; 108: 387-9.
- Buchwald D, Umali P, Umali J, et al. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Annals Int Med* 1995; 123: 81-8.
- Beyond Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Washington DC: 2015 by the National Academy of Sciences; 2015 Feb 10.
- Griffith JP, Zarrouf FA. A systematic review of chronic fatigue

- syndrome: don't assume it's depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2008; 10: 120-8.
8. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011; 377: 823-36.
 9. <https://emedicine.medscape.com/article/235980-overview>(erişim mart 2019).
 10. Nijhof LN, Nijhof SL, Bleijenberg G, Stellato RK, Kimpen JL, Pol HEH, van de Putte EM. The impact of chronic fatigue syndrome on cognitive functioning in adolescents. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 245-52.
 11. Nijhof SL, Maijer K, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van der Putte EM. Adolescent chronic fatigue syndrome: prevalence, incidence, and morbidity. *Pediatrics* 2011; 127: 169-75.
 12. Norris T, Collin SM, Tilling K, et al. Natural course of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adolescents. *Archives Dis Childhood* 2017; 102: 522-8.
 13. Collin SM, Norris T, Nuevo R, et al. Chronic fatigue syndrome at age 16 years. *Pediatrics* 2016; 137: 1-10.
 14. Knight S, Elders S, Rodda J, et al. Epidemiology of paediatric chronic fatigue syndrome in Australia. *Archives Dis Childhood* 2019.
 15. Durmuş D, Bölükbaşı N. Kronik yorgunluk sendromuna güncel bir bakış. *Turk J Physical Med Rehabil* 2007; 53: 69-73.
 16. Ray C, Jefferies S, Weir WR. Coping and other predictors of outcome in chronic fatigue syndrome: 1-year follow-up. *J Psychosom Res* 1997; 43: 405-15.
 17. Fennell PA. Sociocultural context and trauma. In Jason LA, Fennell PA, Taylor RR editors. *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome*. New Jersey: John Wiley&Sons, 2003; 73-88.
 18. Carruthers BM. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *J Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11: 7-115.
 19. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montaya JG. Onset patterns and course of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Pediatrics* 2019; 7: 12
 20. Bennett RM. The fibromyalgia syndrome, myofascial pain and the chronic fatigue syndrome. Kelley WN, Haris ED, Rudy S, Sledge CB (editors): *Textbook of Rheumatol* 1993; 471-9.
 21. Gür A. Kronik Yorgunluk Sendromu. Kara İH, Bozdemir N. Editörler, *Birinci Basamak Hekiminin Tanı ve Tedavi Kitabı*. Adana: Nobel Kitabevi, 2010.
 22. Castro-Marrero J, Saez-Francas N, Santillo D, Alegre J. Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: all roads lead to Rome. *British J Pharmacol* 2017; 174: 345-69.
 23. Yancey JR, Thomas MS. Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2012; 86: 741-6.
 24. Degenhart L, Gise N, Cama E, Nielsen S, Larance B, Bruno R. The extent and correlates of community-based pharmaceutical opioid utilisation in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 521-38.
 25. Loblay R, Bertouch J, Darveniza P, et al. Chronic fatigue syndrome. *Clinical Practice Guidelines*. *MJA* 2002; 176: 17-55.
 26. Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR, et al. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; 4.

Sperm değerlendirme testleri; dünden bugüne

Sperm function tests; from past to present

© Filiz Yılmaz

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi, Çorum, Türkiye

ÖZ

İnfertilite, korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen, bir yılın sonunda gebelik oluşmaması durumudur ve reproduktif yaş grubundaki çiftlerin %10-15'ini etkiler. İnfertilite nedenleri erkek ve kadın faktörleri arasında neredeyse eşit olarak bölünmüştür; her biri infertilite vakalarının yaklaşık %40'ını oluşturur, geri kalan %20'si de her ikisinin ortak etkisinden kaynaklanır. Erkek hastaların çoğunda, infertiliteden sorumlu moleküler mekanizmalar bilinmemektedir. Etiyolojide genetik, epigenetik, sistemik, çevresel faktörler veya bu faktörlerin birliktelikleri yer alır. Sperm fonksiyonunu değerlendirmek için birçok test geliştirilmiş, fakat henüz sperm fertilizasyon kapasitesini öngörebilen bir test bulunamamıştır. Günümüzde ise gelişen teknoloji sayesinde genomik, proteomik ve metabolomik gibi yeni yöntemler ile spermatogenezisin moleküler mekanizmaları ve erkek infertilite patogenezi araştırmaları yapılmaktadır. Bu derlemede geçmişten günümüze gelen sperm değerlendirme testleri tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sperm, semen analizi, infertilite

ABSTRACT

Infertility is the condition that pregnancy does not occur at the end of a year despite unprotected and regular sexual intercourse, affects 10-15% of couples in the reproductive age group. The causes of infertility are real most equally divided between male and female factors; each accounts for about 40% of infertility cases, while the remaining 20% is due to combined effect of both. In most male patients, the molecular mechanisms responsible for infertility are unknown. Etiology includes genetic, epigenetic, systemic and environmental factors, or combinations of these factors. Several tests have been developed to evaluate sperm function, but any test has yet been found to predict sperm fertilization capacity. Today, molecular mechanism of sperm production, maturation and pathogenesis of male infertility are being investigated with new methods such as genomic, proteomic, and metabolomic thanks to developing technology. This review discusses the past, present and future of sperm evaluation tests.

Keywords: Sperm, semen analysis, infertility

GİRİŞ

İnfertilite korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen, bir yılın sonunda gebelik oluşmaması durumudur ve reproduktif yaş grubundaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. İnfertilite nedenleri erkek ve kadın faktörleri arasında neredeyse eşit olarak bölünmüştür; her biri infertilite vakalarının yaklaşık %40'ını oluşturur, geri kalan %20'si de her ikisinin ortak etkisinden kaynaklanır. Günümüzde erkek infertilitesi tanısında sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji gibi parametreleri içeren semen analizi, sperm değerlendirme testlerinin temelini oluşturur ve sperm kalitesi hakkında bilgi verir. Fakat erkeğin fertilizasyon kapasitesini ölçmemektedir. Yapılan araştırmalarda normal semen analizi sonucuna

sahip erkeklerde infertilite veya çelişkili sonuçlar olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle spermatozoonun fertilizasyon yeteneğini analiz etmek için daha ayrıntılı ve fonksiyonel testlere ihtiyaç vardır. Sperm disfonksiyonunu hücresel ve moleküler düzeyde tanımlamalıdır. İdeal sperm fonksiyon testi, spesifik sperm disfonksiyonunu teşhis etmeli, fertilizasyonu ve gebelik oranlarını tahmin etmeli ve tanımlanan sperm disfonksiyonunu azaltmak için uygun bir tedaviyi işaret etmelidir. Erkek faktör infertilite etiyojisinin doğru analiz edilmesi, en uygun tedavi şeklinin planlanması açısından oldukça önemlidir. Bu derlemede geçmişten bugüne gelen sperm değerlendirme testleri ayrıntılı olarak ele alınmış ve geleceğe yönelik neler yapılabileceği tartışılmıştır (1,2) (**Tablo**).

Sorumlu Yazar: Filiz Yılmaz, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi, Çorum, Türkiye

E-posta: drfilizyilmaz@gmail.com

Geliş Tarihi: 17.12.2019 **Kabul Tarihi:** 31.12.2019 **Doi:** 323222/jhsm.660649

Cite this article as: Yılmaz F. Sperm değerlendirme testleri; dünden bugüne. J Health Sci Med 2020; 3(1): 71-76.

Tablo. Sperm değerlendirme testleri

1. Semen analizi
2. Sperm fonksiyon testleri
<ul style="list-style-type: none"> · Antisperm antikor (ASA) testleri · Akrozom reaksiyon testi · Sperm penetrasyon testi · Zona pellucida (ZP) bağlanma ve penetrasyon testi: Hemizona testi (HZA) · Hyaluronik asit bağlanma testi · Sperm vitabilitesi
3. Oksidatif stres
<ul style="list-style-type: none"> · Kemilüminesans · Floresan teknikler · NBT testi
4. Sperm DNA fragmantasyon testleri
<ul style="list-style-type: none"> · Basit hücre jel elektroforezi (Comet) · Sperm kromatin analizi (SCSA) · Terminal deoksitriksinükleotit transferaz aracılı etiketleme (TUNEL) · Sperm kromatin dispersiyon (Halo) testi
5. Epigenetik yaklaşım
<ul style="list-style-type: none"> · Proteomiks, genomiks, metabolomiks

1. SEMEN ANALİZİ

Semen; testisten gelen sperm, epididimis, ductus deferens, prostat, seminal veziküller, bulboüretal bezlerden gelen salgılarından oluşan alkali, opak, beyazımsı bir sıvıdır. Erkek infertilitesinde, ilk ve temel tetkik semen analizi (spermiyogram)'dir (3). Semen analizi yapılırken, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) İnsan Semen İncelemesi Laboratuvar El Kitabı, 2010 Baskısı referans alınır (4).

Semen analizini etkileyen birçok faktör bulunur. Bunlar; numunenin tümüyle toplanamaması, aksesuar cinsiyet bezlerin yetersiz aktivitesi, son cinsel aktiviteden itibaren geçen zamanın kısa veya uzun olması, sondan bir önceki cinsel perhis süresi, ejakülat başına düşen spermatozoon sayısını etkileyen testis büyüklüğüdür. Bu yüzden tek bir semen analizi ile erkeğin semen kalitesini tanımlamak mümkün değildir, 2 veya 3 numuneyi en az 15 gün ara ile incelemek gereklidir. Numune toplama aşamasından önce hasta ayrıntılı olarak yazılı ve sözlü bilgilendirilmelidir. Aksi takdirde sonuçların sağlıklı değerlendirilmesi mümkün değildir. İncelenecek ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhis sonrasında mastürbasyon ile steril bir kaba alınmalı ve cinsel perhis 7 günü geçmemelidir. Örnek sıcaklığını muhafaza etmek için, laboratuvara yakın bir odada verilmelidir, nadiren hastanın evden örnek getirmesine izin verilir, en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuvara, sıcaklığı korumak amaçlı belinde taşıyarak getirilmiş olmalıdır (3,4).

Ejakülatın makroskopik bakışında görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi, koku ve pH'sı değerlendirilir. Mikroskopik inceleme ise, faz kontrast mikroskopunda Makler kamera ile sperm sayımı, ıslak preparat ve sperm yayma preparatı ile morfoloji incelenir. WHO 2010 semen analizi normal değerler; Semen volümü 1.5 ml, total sperm sayısı 39 milyon/ejakülat, sperm konsantrasyonu 15 milyon/ml, total motilite %40, ileri motilite %32, vitalite %58 canlı sperm, sperm morfolojisi %4 normal formlar, pH>7.2, peroksidaz-pozitif lökosit 2.4µmol/ejakülat, seminal fruktoz

>13µmol/ejakülat, seminal nötral glukozidaz >20 mU/ejakülat (3,4).

WHO insan semen analizinde referans değerleri belirlemiş olmasına rağmen, fertil erkeklerin bile semen parametrelerinde %50 referans değerlerin altında olabilir (5). Patel ve ark. (6) tarafından yakın zamanda yapılan derlemede, her üç semen parametresindeki anormallikler (sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji) subfertiliteyi gösterebilir, ancak aşırı kayıpları infertilitenin doğru tahminini ve infertiliteye sebep olan patolojik bulguların sadece azospermi, ağır astenospermi ve globozoospermi olduğunu göstermişlerdir. Leushuis ve ark. (7) semen analiz sonuçlarının değişkenliği ve tekrarlanabilirliğini için 5000'den fazla hastanın verilerini analiz etmiş, semen analizi sonuçlarının hasta kaynaklı (örneğin perhis süresi), analiz yöntemi ya da değerlendiren kişi kaynaklı ve doğal biyolojik etkenler nedeniyle değiştiğini, tüm semen parametrelerinde %28 ile %34 arasında değişkenlik olduğunu ve semen analizlerinin sınırlı tekrarlanabilirliğini göstermiştir.

2. SPERM FONKSİYON TESTLERİ

“Sperm fonksiyonu” terimi, spermatozoonun genetik materyalini bir oosite başarıyla iletme kabiliyetini belirtir. Fertilizasyonda ejakülasyon ile atılan sperm, dişi genital sisteminde kapasitasyonu tamamlamalı, zona pellucida'ya (ZP) bağlanmalı ve son olarak akrozom reaksiyonuna girmelidir. Bu nedenle, sperm fonksiyon testleri fertilizasyon basamaklarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bunlar; ASA testi, akrozom reaksiyon testi, zona pellucidaya bağlanma ve penetrasyon testidir (8).

ICSI yöntemi gelişmeden önce infertil çiftler için yaygın olarak yapılan sperm fonksiyon testleri, şimdi esas olarak araştırma amacıyla yapılmaktadır. Sebebi; ICSI sayesinde fertilizasyonun ilk aşamalarının atlanmış olmasıdır. IVF sonuçları, infertil erkeklerin sperminde sıklıkla yetersiz akrozomal reaksiyon ve/veya anormal sperm-zona pellucida ilişkisinin bulunduğunu göstermiştir.

2.1. Anti-sperm antikor (ASA) testleri

Normalde testis ile kan arasında bir bariyer vardır ve bu bariyer spermilerin immün sisteme maruz kalmasını önler. Sperm üretimi puberte sonrası başladığı için daha önce oluşmuş olan immün sistem, spermeleri tanımaz ve yabancı olarak değerlendirir. Sperm ile kan hücrelerinin karşılaşması durumunda antikor üretimi gerçekleşir. Sperm antikor oluşumu için risk faktörleri; duktal obstrüksiyon, önceki genital enfeksiyonlar, testiküler travma, önceden yapılmış vazo-vazostomi veya vazoepididimostomidir. Sperm antikorları, spermilerin aglütinasyonuna (kümeleşme) neden olabilir. Sperm üzerindeki antikorları gösteren testler ‘direkt testler’ olarak adlandırılır. Bunlar; 1) karma antiglobülin reaksiyonu (mikstantiglobülin reaksiyonu, MAR) testi, 2) immunobead (IB) testidir. İndirekt testler ise; serumda veya semende antikor tespit eder. ASA testleri; sperm sayısı normal, sperm aglütinasyonu olan izole astenospermili kişilerde yapılmaktadır. Direkt testler ile sperm yüzeyinde bulunan ASA indi-

rekt testler ile serum ve seminal plazmada bulunan ASA'dan daha fazla anlamlıdır. Eğer kişiye ICSI planlanıyorsa ASA ölçümü gerekli değildir (9).

2.2. Akrozom Reaksiyon Testi

Spermin zona pellucidaya bağlanması, akrozom reaksiyonu (AR) denilen hidrolize edici enzimlerin salınımını tetikler ve sadece akrozom reaksiyonu gerçekleşen spermatozoon, ZP'ye nüfuz edebilir, oosit membranını bağlayabilir ve oosit ile kaynaşabilir. Litik enzimlerin serbest bırakılması ve membran reseptörlerinin varlığı akrozom reaksiyonu için gereklidir, bu da spermin ZP yoluyla nüfuz etmesi ve oolema ile entegrasyona neden olur. AR, sperm bağlanmasından sonra ZP'de başlar. Akrozomal durum mikroskopi, flowsitometri ve floresan işaretli lektinler ile değerlendirilebilir. Taze ve depolanmış semende bulunan hasarlı akrozom içeren hücrelerin yüzdesinin hesaplanması, semen değerlendirmesinde önemli kısımlarından biridir. Zona bağlanma testlerine benzer şekilde, zayıf AR testine sahip hastalar intrasitoplazmik sperm enjeksiyonuna (ICSI) yönlendirilmelidir. AR testlerinde fertilizasyonun öngörülmesinde yüksek bir tahmin gücü olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, AR testi şu anda klinik amaçlardan çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır (10).

2.3. Sperm Penetrasyon Testi

1980'lerde ve 1990'ların başında popüler olan "hamster yumurta penetrasyon testi" (HES) veya "sperm penetrasyon testi" (SPA) şu anda çok az sayıda laboratuvarında kullanılmaktadır. Sperm kapasitesini ve fertilizasyon yeteneğini ölçmek için hamster oositi kullanılarak spermin oosite nüfuz etme yetenekleri in vitro koşullarda test edilmiştir. Her ne kadar bu testte birkaç modifikasyon geliştirilmiş olsa da, fonksiyonel prediktif değeri tartışmalıdır ve normal semen parametreleri olan erkekler için bile artık önerilmemektedir (11).

2.4. Zona Pellucida (ZP) Bağlanma ve Penetrasyon Testi: Hemizona Test (HZA)

HZA, zona yüzeyindeki glikoprotein reseptörleri ZP3'e bağlanmak ve uygun bir şekilde aktivasyon ve akrozom reaksiyonuna girmek için spermatozoon kapasitesini incelemek için canlı olmayan, ikiye bölünmüş insan oositlerini kullanan fonksiyonel bir homolog gamet etkileşimi modelidir. Bu analizin ana prensibi, sperm-zona bağlanmasının in vitro olarak değerlendirilmesidir. HZA testinin SPA testine göre daha iyi hassasiyet/özgüllük ve pozitif/negatif prediktif güç göstermiştir ve IVF sonucu ile korele olduğu tespit edilmiştir. Normal veya hafif anormal semene sahip erkeklerde bu test uygulanabilir ve yardımcı üreme tedavisi planında yararlanılabilir (12).

2.5. Hyalüronik Asit Bağlanma Testi

İnsan oositi, doğal bir selektör görevi gören hyalüronik asit ile çevrilidir. Sadece hyalüronik aside özgü reseptörleri eks-

prese eden olgun spermatozoon oositlere ulaşabilir ve onu fertilize edebilir. Hyalüronik aside bağlanan sperm normal bir şekilde sahiptir. Bu da in vivo koşullarda hyalüronik asidin doğal bir sperm seçici olarak rolü olduğunu düşündürür. ICSI için seçilen spermelerin hyalüronik asidi bağlama kabiliyeti değerlendirildiğinde fertilizasyon oranı ve gebelik oranı veya canlı doğum oranı için bir katkısı izlenmemiştir. Bu nedenle, hyalüronik asit sperm seçim tekniğinin rutin kullanımı için kesin bir klinik kılavuz denilemez. Bu konu hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekir (13).

2.6. Sperm Vitalitesi

Her hareketsiz sperm, ölü hücre demek değildir. Sperm canlılığı, hücre membran bütünlüğü ile değerlendirilir, Eosin-nigrosin boyama veya hipotonik şişme testiyle test edilir. Hipo-ozmotik şişme testi (HOST), canlı spermatozoonun membranının sağlam olup olmadığını test eder. Fertilizasyon için sağlam bir sperm membranı gereklidir. HOST, ejakülatta çok az veya hiç hareketli sperm bulunmayan olgularda endikedir. Hipo-ozmotik koşullarda, canlı sperm hücresinin sitoplazmik alanı şişer ve kuyruk kıvrımları oluşur. Ölü sperm, hipotonik ortamda şişemez ve bu özellikleri sergiler. Bu testin sonuçları, morfoloji ve motilite gibi diğer semen değerlendirmeleri ile ilişkilidir, ancak doğurganlık üzerindeki etkileri hakkındaki veriler tatmin edici değildir (8).

Eosin-nigrosin boyama da canlılığın değerlendirilmesinde kullanılır. Teknik, ölü hücrelerin eozini alacağı prensibine dayanır ve sonuç olarak pembe boya oluşturur. Nigrosin, preperat/yayma değerlendirmeyi kolaylaştıran koyu renkli bir fon sağlar. Değerlendirme herhangi bir zamanda yapılabilir ve preperat/yayma gelecekteki değerlendirme ve kayıt için de korunabilir (14).

3. OKSİDATİF STRES

Günümüzde popüler olan antioksidan ve oksidan dengesi sperm fonksiyonunu değerlendirmek için de analiz edilmiş ve oksidatif stresin, erkek infertilite etiyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres, sperm üretimini, hareketliliğini, hücre zarını ve DNA bütünlüğünü bozan reaktif oksijen türleri (ROS) üretir (15).

Aslında düşük ROS seviyeleri, spermatozoon olgunlaşması, kapasitesini, hiperaktivasyon, akrozom reaksiyonu ve oosite füzyonundan sorumlu hücre içi yolların aktivasyonunda önemli bir rol oynar (15). Öte yandan, yüksek ROS seviyeleri, sperm zarına zarar verebilir; bu da zayıf hareketlilik, erken kapasite ve akrozom reaksiyonu, taşıyıcı ve haberleşme iyon kanallarının anormal davranışı, fosfatidil serin translokasyonu değişiklikleri, morfolojik anormallikler ve bozulmuş sperm-oosit füzyonuyla sonuçlanabilir. Oksidatif zincir reaksiyonları ayrıca lipid peroksidasyonuna, protein bozulmasına, hücre içi sinyal yollarında değişikliklere ve apoptoza yol açabilir. Üstelik oksidatif stres, sırayla zayıf embriyogenez, abortus ve infertiliteye neden olabilecek sperm DNA hasarı ile bağlantılı olmuştur (16).

Aziz ve ark. (14) infertil ve fertil erkeklerde sperm ROS değerlendirmişler ve sperm ROS üretimi ile spermin normal

morfoloji arasında anlamlı bir negatif korelasyon varken, morfolojik olarak deforme olmuş sperm ve lökositler ile pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Zamanla seminal oksidatif stres seviyelerinin değerlendirilmesi, antioksidan tedavilerin izlenmesine ve etkili doz ve sürelerin tanımlanmasına yardımcı olacaktır. Artan çalışmalara rağmen, infertil erkeklerin değerlendirilmesinde oksidatif stresin rutin testleri henüz belirtmemiştir. Nedeni, temel olarak testin kullanılabilirliği, karmaşıklığı, maliyet etkinliği ve daha da önemlisi, evrensel olarak kabul görmüş bir analiz yönteminin olmayışı ile ilgilidir. İnsan semenindeki oksidatif stresi ölçmek için çeşitli doğrudan ve dolaylı testler olmak üzere ikiye ayrılır. Direkt testler; kemilüminesans, flow sitometri, nitro mavi tetrazolyum (NBT) testi iken indirekt testler; myeloperoksidaz testi, lipid peroksidasyon ölçümü, total antioksidan kapasite ölçümüdür. Doğrudan ölçümler, sperm hücre zarı içindeki oksidasyon derecesini ölçmektedir (17).

3.1. Kemilüminesans

Kemilüminesans yöntemler, aynı anda farklı ROS'leri inceleme imkanı sayesinde oldukça hassastır ve spesifiktir (17).

3.2. Floresan Teknikler

Spermin içine yüklenebilen redoks duyarlı floresan problemleri, flowsitometre veya floresan mikroskopisi ile izlenebilir. Mitokondrinin hücresel ROS'un ana kaynağı olduğu göz önüne alındığında, mitokondriye özgü süperoksit ile floresan mikroskopu kullanılarak görüntülenebilir. Hücre içi ROS ölçümünde floresan teknikler, kemilüminesans yöntemden daha yüksek bir özgüllüğe, hassasiyete, duyarlılığa ve tekrar üretilebilirliğe sahiptir. Spermatozoonun spesifik analizleri ile ilgili olarak, akış sitometrisi, yalnızca erkek germ hücrelerine odaklanabilmesi bakımından avantajlıdır. Ayrıca, çok sayıda hücre kolayca analiz edilebilir, bu da yüksek özgüllük ve hassasiyete yol açar (17).

3.3. NBT Testi

Nitro mavi tetrazolyum (NBT) testi, hücresel oksidatif mekanizmayı ve nötrofil fonksiyonunu ölçmek için basit ama etkili bir laboratuvar yöntemi olarak ortaya çıkmıştır (16). Bu testin temeli, NBT'nin, spermatozoon veya lökositlerden salınan süperoksit ile etkileşime girdikten sonra diformazam adı verilen mavi bir pigmente dönüştürülmesine dayanır. Diformazam konsantrasyonu daha sonra ölçülebilir ve hücre içi ROS konsantrasyonu ile korele edilebilir (17).

En yaygın kullanılan yöntem, tiyobarbitürik asit (TBA) testi ile malondialdehit (MDA) seviyesi ölçümüdür. Bu tetkikte, MDA, florometre veya spektrofotometre ile ölçülebilen renkli bir madde üreten, TBA ile bağlanır. Seminal plazma MDA seviyeleri spermde 5-10 kat daha yüksektir ve standart spektrofotometrelerle ölçüm yapılmasını mümkün kılar. MDA ölçümünün klinik önemi, infertilite tanılı erkeklerde seminal ROS seviyeleri ile anlamlı pozitif korelasyonundan kaynaklanır. Ayrıca, *in vitro* çalışmalarda, spermin motilitesi, DNA bütünlüğü ve sperm-oosit füzyonu anormalliklerini

nin MDA konsantrasyonunda artışla ROS kaynaklı olduğu gösterilmiştir (17).

4. SPERM DNA FRAGMENTASYON TESTLERİ

Üremeye yardımcı tedavi laboratuvarları için önemli bir test olma potansiyeline sahip olmasına rağmen infertil erkeğin sperm fonksiyon değerlendirmesi için rutin bir test değildir ve halen anormal bir DNA bütünlüğünü düzeltecek hiçbir tedavi yoktur (17,18).

4.1. Basit Hücre Jel Elektrofrezisi (Comet)

Spermatozoon DNA'sındaki hasarın düzeyinin ölçülmesinde kullanılan en yaygın ölçme yöntemlerinden birisidir. Bu yöntem pek çok çalışmada kullanılan görsel floresan bir tekniktir. Nötr veya alkali koşullar altında gerçekleştirilen tek hücreli jel elektrofrezisinden oluşur. Bu yöntemle, birçok hücreyi analiz etmek mümkündür ve tek ve çift iplik DNA kırık yüzdeleri kolayca tespit edilebilir, ancak teknik kurulum zahmetlidir, sonuçları analiz etmek için özel bir yazılım gerektirir (18).

4.2. Sperm Kromatin Analizi (SCSA)

Acridin orange, tek (kırmızı) veya çift sarmallı (yeşil) DNA varlığında farklı bir floresan özelliğe sahip bir metakromatik boyadır. Test kolay ve hızlıdır, ancak gözlemciler arası öznel ve floresanın hızlı solması ile sınırlıdır. SCSA, akrinin orange boyamanın akış sitometrik versiyonudur ve sperm DNA'nın kırılmaya karşı duyarlılığını ölçer ve çok sayıda spermin analizine izin verir. Bununla birlikte, sadece DNA kırılmalarına karşı duyarlılığı yüksek olan sperm yüzdesini verir, ancak tek bir spermdeki DNA hasarı miktarı hakkında fazla bilgi vermez (19).

4.3. Terminal Deoksinükleotit Transferaz Aracılı Etiketlemesi (TUNEL)

Bu testin gebelik için, özellikle intrauterin inseminasyon için yüksek bir prediktif değeri olduğu bulunmuştur. Yüksek prediktif değeri ve test kitinin ticari kullanılabilirliği göz önüne alındığında, TUNEL testi şu anda sperm DNA fragmentasyonunu ölçmek için önerilmektedir (11,17).

4.4. Sperm Kromatin Dispersiyon (Halo) Testi

Halo testi, spermatozoon için tek/çift DNA zincirinde kırılmalarının sayısını kolayca tespit edilebilir. Floresan mikroskop altında sperm kromatin dispersiyonu değerlendirilir. Fragmentasyon içermeyen spermde halo izlenir. Comet testinde olduğu gibi, kurulum kolay değildir, özel yazılım gereklidir ve DNA hasarı yüksek oranda tahmin edilebilir (11).

5. EPİGENETİK YAKLAŞIM

'Gen üstü' anlamına gelen epigenetik kavramı, DNA sekansını değiştirmeyip DNA, protein ve RNA'ların fonksiyonunun ve regülasyonunun değişimi ile sonuçlanan modifi-

kasyonları içerir. Epigenetik işaretler olarak adlandırılan bu değişiklikler; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kromatin yapısının yeniden düzenlenmesi ve kodlanmayan RNA'lar ile ilişkili mekanizmalar aracılığı ile gerçekleşir. Epigenetik işaretler; gen ifade düzeyleri, DNA-protein etkileşimleri, hücrel farklılaşma, embriyogenez ve genomik imprinting gibi hücrel süreçlerin kontrolünde anahtar rol oynar. Yapılan çalışmalarda epigenetik düzenlemelerden sorumlu olan mekanizmalardaki hataların kanser, nörolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve çeşitli gelişim bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (20).

Sperm hücresinin temel işlevi, embriyoya DNA dizisinde kodlanan paternal genetik mesajı ve epigenetik bilgiyi iletmeğidir. En iyi gösterilmiş epigenetik kalıtım mekanizması, gen ekspresyonu düzenlemesinde yer alan baskılanmış genlerdeki sitozin kalıntılarının sitozin-guanin dinükleotitlerinde geri dönüşümlü metilasyonudur. Birçok çalışma infertil/subfertil hastalarda sperm DNA metilasyon paternlerinde, RNA içeriği ve histon retansiyonunda değişiklikler olduğunu göstermiştir. Histon tutulmasındaki değişiklikler sperm fonksiyonunu iki düzeyde etkileyebilir. İlk olarak, spermin fertilizasyon kapasitesinin azalmasına ve spermde DNA hasarına neden olabilir. İkincisi, normal embriyo gelişimi üzerinde etkisi olabilecek gelişimsel genlerin kromatin organizasyonunu değiştirebilir. Aslında, sağlıklı erkeklerde bulunan histona özgü dizilim paketlemesinin, subfertiliteli hastalarda rastgele sperm DNA kromatin dağılımıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (2).

5.1. PROTEOMİK, GENOMİK, METABOLOMİK

Günümüzde üreme kliniklerinde erkek fertilitésinin rutin değerlendirmesi semen parametrelerinin incelenmesiyle sınırlıdır. Her ne kadar sperm konsantrasyonunun, hareketliliğinin ve morfolojisinin değerlendirilmesi bazı infertilite vakalarını açıklasa da, bu parametreler yardımcı üreme tedavisinin (YÜT) gebelik sonuçları ile orantılı bulunmamıştır. Bu gözlem, erkek fertilitésini ayırt edebilen ve farklı doğurganlık tedavilerinin başarısını öngören moleküler biyobelirteçler geliştirme ihtiyacını vurgulamaktadır (2).

Proteomik, insan üreme ve doğurganlığın araştırılmasında yaygın olarak uygulanmış, üreme fizyolojisine yararlı bilgiler sağlayan ve başarılı bir YÜT gebelik için potansiyel biyobelirteçleri ve/veya tedavi planlamasında rol oynayan proteinlerin tanımlanmasına yol açan, hızla gelişen ve teknoloji odaklı bir bilimdir (21). Gelişen proteomik teknolojiler ile öngörülen biyobelirteçler klinikte karşılığı doğrulandıktan sonra, ELISA gibi daha ucuz ve daha uygulanabilir testler geliştirmek mümkün olabilir (2).

Proteomik analizi yüksek verimlilik ve yüksek hassasiyete sahip bir yöntem olmasına rağmen, proteomik tekniklerin günlük klinik pratiğine dahil edilmesinde hala aşılması gereken bazı engeller var. Örneğin, biyolojik örneklerde albümin veya immüoglobulinler gibi proteinlerin fazlalığı, düşük seviyede olan proteinlerin tanınmasını engeller. Ayrıca proteomik yöntemlerinin pahalı olması da kısıtlayıcı bir diğer faktördür (21,22).

SONUÇ

Semen analizi erkek fertilitésinde ilk ve temel test olarak kullanılmaktadır. Fakat erkek fertilitésinin değerlendirilmesinde semen analizi yeterli değildir. Bu nedenle moleküler ve hücrel düzeyde değerlendiren fonksiyonel testler geliştirilmelidir. Geliştirilen testlerin standardizasyonu, etkin olması, maliyeti, değerlendirme süresi, insan gücü önemlidir. Moleküler biyoloji tekniklerinin ilerlemesi ve bu testlerin optimizasyonu, erkek fertilitésinin yönetiminde yeni tanı ve tedavi geliştirmelerine yol açacaktır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, Ninth Edition: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
2. Castillo J, Estanyol JM, Ballescá JL, Oliva R. Human sperm chromatin epigenetic potential: genomics, proteomics, and male infertility. *Asian J Androl* 2015 Jul-Aug; 17: 601-9.
3. Satar D, Gençdal S, Sperm Değerlendirmesi, sperm analizi. *Arşiv Kaynak Tarama Derg* 2013; 22: 532-42.
4. World Health Organization, WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen 5th Edition, 2010, ISBN: 978 92 4 154778 9.
5. Blickenstorfer K, Voelkle M, Xie M, Fröhlich A, Imthurn B, Leeners B. Are WHO Recommendations to perform 2 consecutive semen analyses for reliable diagnosis of male infertility still valid? *J Urol* 2019 Apr; 201: 783-91. doi: 10.1016/j.juro.2018.11.001.
6. Patel AS, Leong JY, Ramasamy R. Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: a systematic review. *Arab J Urol* 2017; 16: 96.
7. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, et al. Reproducibility and reliability of repeated semen analyses in male partners of subfertile couples. *Fertil Steril* 2010 Dec; 94: 2631-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.021.
8. Kosteria I, Anagnostopoulos AK, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP, Tsangaris GT. The use of proteomics in assisted reproduction. *In Vivo* 2017 May-Jun; 31: 267-83.
9. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. Textbook of assisted reproductive techniques, laboratory and clinical perspectives, 4th Edition. New York, Taylor & Francis, 2012.
10. Oehninger S, Franken DR, Sayed E, Barroso G, Kolm P, Sperm function assays and their predictive value for fertilization outcome in IVF therapy: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2000 Mar-Apr; 6: 160-8.
11. Sikka SC, Hellstrom WJ. Current updates on laboratory techniques for the diagnosis of male reproductive failure. *Asian J Androl* 2016 May-Jun; 18: 392-401. doi: 10.4103/1008-682X.179161.
12. Kızılay F, Altay B, Sperm function tests in clinical practice. *Turk J Urol* 2017 Dec; 43: 393-400. Published online 2017 Dec 1. doi: 10.5152/tud.2017.96646
13. Vogiatzi P, Chrelias C, Cahill DJ, et al. Hemizona assay and sperm penetration assay in the prediction of IVF outcome: a systematic review. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 945825. doi: 10.1155/2013/945825. Epub 2013 Oct 21. Review.
14. World Health Organization. 5th ed. Geneva: WHO; 2010. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Sperm.
15. Gosalvez J, Tvrda E, Agarwal A. Free radical and superoxide reactivity detection in semen quality assessment: past, present, and future. *J Assist Reprod Genet* 2017 Jun; 34: 697-707. doi: 10.1007/s10815-017-0912-8. Epub 2017 Mar 25. Review.
16. Talwar P, Hayatnagarkar S. Sperm function test. *J Hum Reprod Sci*

- 2015 Apr-Jun; 8: 61-9. doi: 10.4103/0974-1208.158588.
17. Agarwal A, Majzoub A, Laboratory tests for oxidative stress. *Indian J Urol* 2017 Jul-Sep; 33: 199-206. doi: 10.4103/iju.IJU_9_17.
 18. G Türk, E Hicazi, A Bozkurt, Spermatozoon DNA Hasarı, *FÜ Sag Bil Derg* 2006; 20: 85-95.
 19. Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA®). *Methods Mol Biol* 2013; 927: 147-64.
 20. GK Kürekçi, M Bunsuz, G Önal, P Dinçer, Kazanılmış epigenetik değişikliklerin kalıtımı ve hastalıklara yatkınlıktaki rolü, *İst Tıp Fak Derg* 2017; 80: 1. *J Ist Faculty Med* 2017; 80: 1.
 21. Jodar M, Soler-Ventura A, Oliva R; Molecular Biology of Reproduction and Development Research Group. Semen proteomics and male infertility. *J Proteomics* 2017 Jun 6; 162: 125-34. doi: 10.1016/j.jprot.2016.08.018. Epub 2016 Aug 26. Review.
 22. Barazani Y, Agarwal A, Sabanegh ES, Functional sperm testing and the role of proteomics in the evaluation of male infertility, *Urology* 2014 Aug; 84: 255-61. doi:10.1016/j.urology.2014.04.043.

Vertebrobaziler hipoplazi bulunan olguda unilateral vertebral arter diseksiyonuna bağlı beyin sapı enfarktının radyolojik bulguları

Radiological findings of brain stem infarction due to unilateral vertebral artery dissection in a patient with vertebrobasilar hypoplasia

Yunus Yılmazsoy¹, Havva Meltem Mutlucan²

¹Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi Radyoloji Bölümü, Bolu, Türkiye

²Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi Nöroloji Bölümü, Bolu, Türkiye

ÖZ

Vertebrobaziler sistemin konjenital hipoplazisi oldukça nadir görülen fakat özellikle genç erişkin hasta grubunda posterior sistem iskemisi ya da enfarktına neden olabilecek önemli bir klinik durumdur. Genellikle semptomatik olduğunda tespit edilen bu hastalığın tanısında beyin bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve difüzyon görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Biz bu olguyu nadir görülen ve klinik olarak önemli sonuçları olan bu hastalığın radyolojik bulgularının bilinmesinin tanıya katkı sağlayacağı düşüncesiyle sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Vertebrobaziler hipoplazi, vertebral arter diseksiyonu, posterior sistem iskemisi

ABSTRACT

Congenital hypoplasia of the vertebrobasilar system is a very rare condition but it is an important clinical condition which may cause ischemia or infarction of the posterior system especially in young adult patients. Brain computed tomography, magnetic resonance imaging, and diffusion imaging are used to diagnose of this disease which is usually detected when it is symptomatic. We present this case with the thought that knowing the radiological findings of this rare disease with clinically important results will contribute to the diagnosis.

Keywords: Vertebrobasillar hypoplasia, vertebral artery dissection, posterior system ischemia

GİRİŞ

Baziler arter hipoplazisi arter çapının normal aralığı olan 3-5,5 mm'den daha ince olması durumudur. Vertebral arter hipoplazisinden ise arter çapının 2 mm'den daha az olması durumunda bahsedilir (1). Baziler arter hipoplazisi daha çok iskemik atak ya da inmeden sonra insidental olarak saptanır (2,3). Baziler arter hipoplazisine sıklıkla unilateral vertebral arter eşlik ederken baziler arter hipoplazisi ile bilateral vertebral arter hipoplazisi birlikteliği çok az sayıda bildirilmiştir (4).

OLGU SUNUMU

Kırk üç yaşında erkek hasta yürüme ve konuşma bozukluğu ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Daha önce benzer

şikayetlerle başvurduğu sağlık merkezinde vertebral arter diseksiyonu tanısı alan ve tedavi edilen hastanın nörolojik muayenesinde bilateral dismetri, solda daha belirgin olan geniş tabanlı yürüme bozukluğu ve serebellar dizartri tespit edildi. Bunun üzerine hastaya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), difüzyon görüntüleme ve beyin bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi tetkikleri gerçekleştirildi. Beyin BT anjiyografi tetkikinde vertebrobaziler arter hipoplazisine eşlik eden sol vertebral arterdeki oklüzyonu ve sol vertebral arterin retrograd doluşu izlendi (**Resim 1 ve 2**).

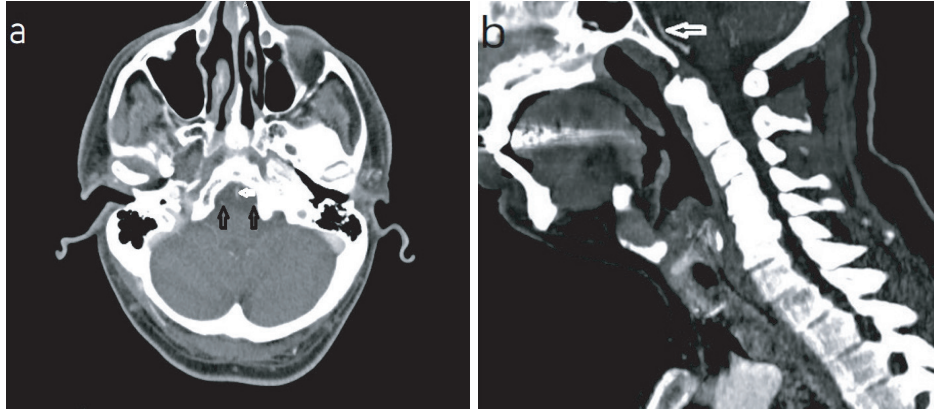
Sağ vertebral arter kalibrasyonu 1,5 mm, sol vertebral arter kalibrasyonu 1,7 mm ve baziler arter kalibrasyonu 2,6 mm ölçüldü. Beyin MRG ve difüzyon görüntülemede ise beyin sapında beyin omurilik sıvısı (BOS) ile izointens olarak T1

Sorumlu Yazar: Yunus Yılmazsoy, Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Sağlık Mah., Şehitler Cad., No: 20, 14300, Merkez, Bolu, Türkiye

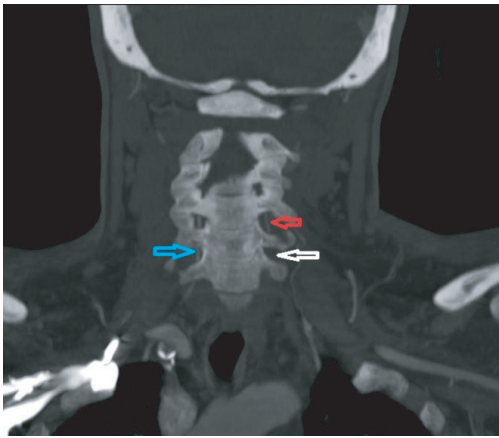
E-posta: yunusyilmazsoy@gmail.com

Geliş Tarihi: 03.05.2019 **Kabul Tarihi:** 13.05.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.560091

Cite this article as: Yılmazsoy Y, Mutlucan HM. Vertebrobaziler hipoplazi bulunan olguda unilateral vertebral arter diseksiyonuna bağlı beyin sapı enfarktının radyolojik bulguları. J Health Sci Med 2020; 3(1): 77-79.

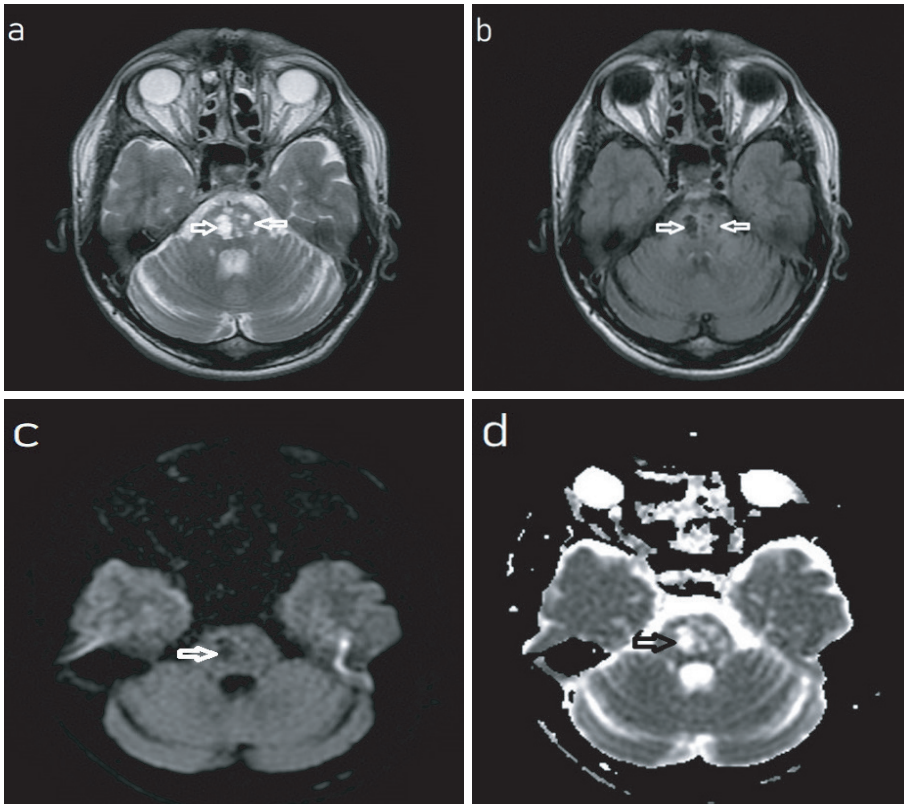


Resim 1. Beyin BT anjiyografi tetkikinde aksiyel kesitte (a) hipoplazik bilateral vertebral arter (siyah ok) ve hipoplazik baziler arter (beyaz ok) izleniyor. Sagittal kesitte (b) hipoplazik baziler arter (beyaz ok) izleniyor.



Resim 2. Boyun BT anjiyografi tetkiki koronal kesitte sağ hipoplazik vertebral arter (mavi ok), retrograd dolum gösteren sol hipoplazik vertebral arter (kırmızı ok) ve sol hipoplazik vertebral arterin proksimalden dolmadığı (beyaz ok) izleniyor.

ağırlıklı serilerde hipointens, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens sinyal özellikleri ile difüzyon görüntülerde beyin parankimine kıyasla difüzyon artışı izlenen alanlar tespit edildi. Bu alanlar kronik enfarkta bağlı ensefalomalazi sahaları olarak değerlendirildi (**Resim 3**).



Resim 3. Beyin MRG tetkikinde aksiyel T2 ağırlıklı kesitte (a) ponsta çok sayıda hiperintens kronik enfarkta bağlı ensefalomalazi sahaları (beyaz oklar) ve aksiyel flair kesitinde (b) ensefalomalazi sahaları çevresinde gliyozise bağlı çevresel hiperintensiteler (beyaz oklar) izleniyor. Pontaki enfarkt alanlarının difüzyon görüntülemesinde ADC haritasında (c) hipointens (beyaz ok) ve B600 değerindeki difüzyon kesitinde (d) hiperintens (siyah ok) olarak izlenmesi enfarktın kronik olduğunu gösteriyor.

TARTIŞMA

Vertebral arter hipoplazisi prevalansı farklı görüntüleme yöntemleri ve farklı hasta popülasyonları bulunan birçok çalışmada %7 ile %15 arasında tespit edilmiştir (5,6). Literatürde her iki vertebral arter ve baziler arter hipoplazisinin izlendiği olgu sunumları mevcuttur (4). Bizim olgu sunumumuz da bu açıdan literatüre katkı sağlayacaktır.

Serebellumun ve beyin sapının ana arteriyel dolaşımını posterior sirkülasyon adı verilen vertebroziler sistem tarafından karşılanmaktadır. Bu sistemdeki herhangi problem iskemi ya da enfarkt olarak izlenmekte ve bununla ilgili semptomlara neden olmaktadır. Dolayısıyla posterior sirkülasyonda tespit edilen hipoplaziler iskemi açısından risk faktörüdür (7). Bizim olgumuzda hastada posterior sirkülasyon tarafından beslenen ponsta, enfarkta bağlı olarak yürüme bozukluğu, dizartri gibi klinik bulgular izlenmektedir. Bu bulgular iskemi anında tespit edilip uygun tedavi ile gerileyebileceği gibi olgumuzda da izlenen ilk atakta enfarktüs gelişimi ve sekel olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Vertebral arter diseksiyonu arter intimasında oluşan yırtık ve bu yırtıktan arteriyel kan akımının ilerleyerek gerçek arter lümenini daraltması ya da tıkanması ile oluşur. Genel insidansı 100.000'de 1-1,5 olarak gösterilmekle birlikte özellikle genç erişkinlerde iskemi ve inmenin önemli bir nedenidir (8). Bizim olgumuzda altta yatan vertebroziler hipoplaziye eşlik eden sol vertebral arter diseksiyonunun gelişmiş olması tablonun ağır seyretmesine ve beyin sapı enfarktünün oluşmasına neden olmuştur. Tanıda kateter anjiyografi ve/veya BT anjiyografiden faydalanılabilir. Olgumuzda BT anjiyografi tetkikinde sol vertebral arterin dolmadığı ve distal kesimin kontralateral vertebral arterden retrograd olarak dolduğu anlaşılmıştır.

Posterior sistem iskemi ya da enfarktları klinik olarak tespit edildikten sonra diffüzyon görüntüleme yöntemi ile tanı kesinleştirilebilir. Beyin MRG ve diffüzyon görüntüleme yöntemi enfarkt alanını ve enfarktın evresini ortaya koymada oldukça faydalı yöntemlerdir. Bizim olgumuzda ponsta kronik enfarktın neden olduğu ensefalomalazi sahalarında diffüzyon ağırlıklı görüntülerde beyin parankimine göre diffüzyon artışı izlenmiş ve beyin MRG de ponstaki kronik değişiklikler tespit edilmiştir.

SONUÇ

Vertebroziler sistem hipoplazisi ve vertebral arter diseksiyonu oldukça nadir görülen fakat özellikle genç hastalarda posterior sirkülasyon iskemi ya da

enfarkt gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiş klinik durumlardır. Bu nedenle posterior sistem iskemi bulguları olan genç hastalarda bu klinik durumlar ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

Etik Durum: Görüntülerin kullanılması için kurum onayı alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Chuang YM, Huang YC, Hu HH, Yang CY. Toward a further elucidation: role of vertebral artery hypoplasia in acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2006; 55: 193-7.
2. Seemant C, Timonthy L, Chen W. Ischemia in the territory of a hypoplastic vertebrobasilar system. *Neurology* 1999; 52: 980-3.
3. Turgut N, Pekindil G, Utku U, Celik Y, Siengün S. Isolated hypoplasia of distal basilar artery: clinical and imaging findings. *Yeni Symposium* 2004; 42: 121-5.
4. Chen JJ, Chen D. A case report of intracranial vertebral-basilar artery hypoplasia presenting with episodic dizziness. *Ghana Med J* 2010; 44.
5. Park JH, Kim JM, Roh JK. Hypoplastic vertebral artery: frequency and associations with ischaemic stroke territory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78: 954-8.
6. Thierfelder KM, Baumann AB, Sommer WH, et al. Vertebral artery hypoplasia: frequency and effect on cerebellar blood flow characteristics. *Stroke* 2014; 45: 1363-8.
7. Hu XY, Li ZX, Liu HQ, et al. Relationship between vertebral artery hypoplasia and posterior circulation stroke in Chinese patients. *Neuroradiology* 2013; 55: 291-5.
8. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344: 898-906.

Asymptomatic retroperitoneal hemorrhage in a hemodialysis patient: a case report

Hemodiyaliz hastasında asemptomatik retroperitoneal kanama: olgu sunumu

© Mehmet Emin Demir

Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Kırıkkale, Turkey

ABSTRACT

Hemostasis is deteriorated in patients with end-stage chronic kidney disease and dialysis. Therefore, these patients tend to bleed. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage almost always occurs with obvious clinical symptoms and findings. Here we aimed to present our patient with SRH whose course was in an atypical fashion.

Keywords: Hemodialysis patient, retroperitoneal hemorrhage, case

ÖZ

Son dönem kronik böbrek hastaları ve diyaliz hastalarında hemostaz bozulmuştur. Bundan dolayı bu hastalar kanamaya meyillidir. Spontan retroperitoneal kanamalar genellikle gürültülü ciddi klinik semptom ve bulgular ile tanı alır. İntermittan hemodiyaliz tedavisi sırasında ortaya çıkan asemptomatik retroperitoneal kanamalı olgumuzu atipik seyri nedeniyle sunmayı uygun gördük.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz hastaları, retroperitoneal kanama, olgu

INTRODUCTION

Retroperitoneal hemorrhage almost always reveals serious clinical status owing to loose of a large volume of blood into the retroperitoneum (1). Here we present a hemodialysis patient who had a serious anemia in consequence of retroperitoneal hemorrhage despite lack of symptoms.

CASE

Forty-seven year-old female counseled to nephrology outpatient polyclinics because of serious anemia. The patient had a medical history of diabetic nephropathy, atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension and was receiving a hemodialysis program of 3 sessions per week with standard heparin for 6 years. The patient had received erythrocyte replacement treatment two times because of low levels of hemoglobin, however, gradual fall in hemoglobin levels remained (Figure 1). Patient's physical examination revealed paleness, a mild tachycardia (about 105-110 beat per minute), a functioning left brachiocephalic A-V fistula

and no bruise or rectal bleeding findings.

Some of recent laboratory results are noted as; white blood cells: 4600/mm³, platelet: 266000/mm³, glucose: 96 mg/dL, urea: 148 mg/dL, creatinine: 4,8 mg/dL, ferritin: 1327 ng/mL, Vitamin B12: 680 pg/mL, folic acid: 7,8 ng/mL, INR: 1,12, PT: 13 sec, aPTT: 29 sec. and bleeding time: 6 minute. Hemoglobine change is depicted as;

Ultrasound imaging defined a heterogenous smooth tissue mass at the paracolic level of the ascendant colon. Computed tomography imaging described a right-iliac fossa-sided an 8x6x4 cm retroperitoneal hematoma (Figure 2). Because of the high risk of developing ischemic cardiac event two unit ES transfusion administered. On the other hand, endoscopic screening was performed for gastrointestinal bleeding, and malignancy and found grade-I internal hemorrhoid, otherwise normal.

A heparin-free hemodialysis program administered. In the following days hemoglobin decrement not occurred. Control imaging revealed resolution of hematoma. We aimed to

Corresponding Author: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye
E-mail: demirmehmetemin@hotmail.com

Geliş Tarihi: 08.08.2018 **Kabul Tarihi:** 03.10.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.452083

Cite this article as: Demir ME. Asymptomatic retroperitoneal hemorrhage in a hemodialysis patient: a case report. J Health Sci Med 2020; 3(1): 80-82.

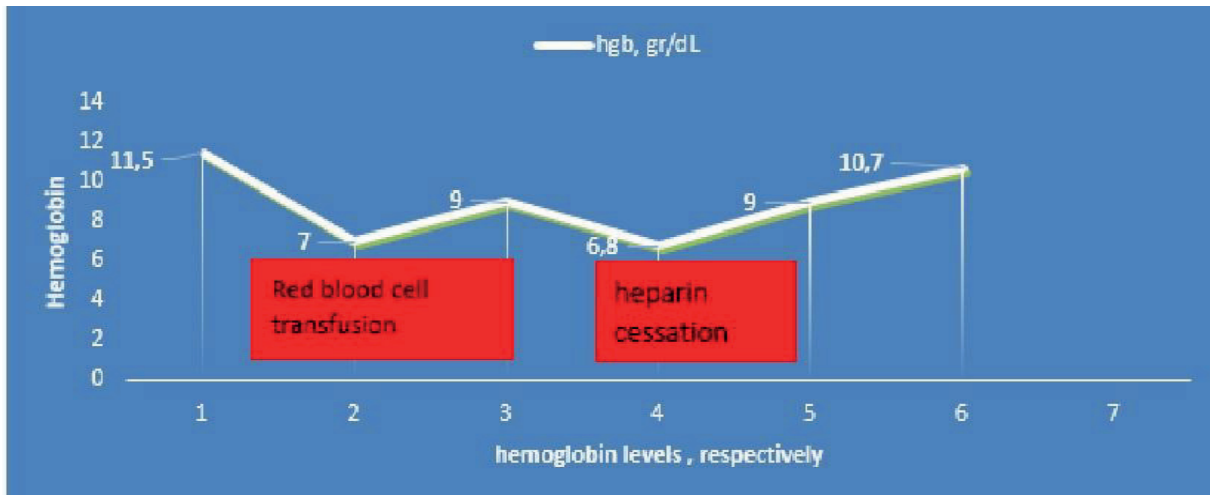


Figure 1. Hemoglobin changes in the follow-up before and after heparin cessation

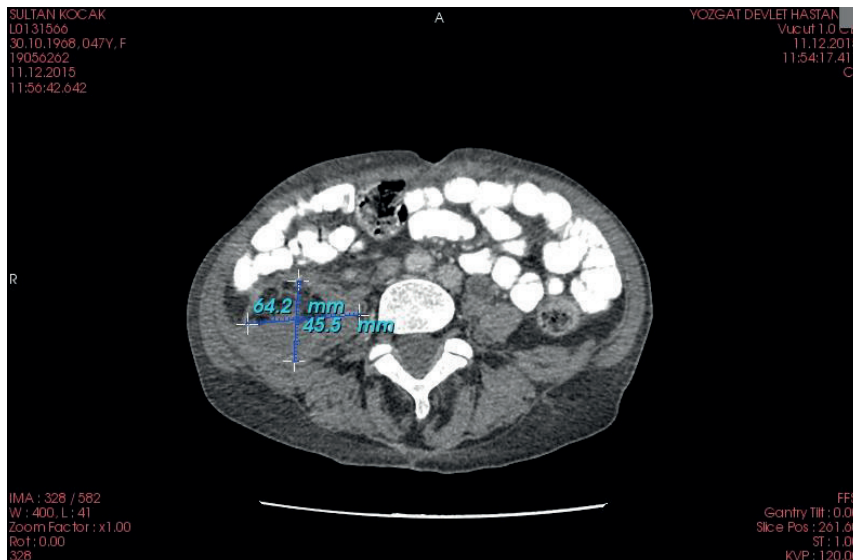


Figure 2. Computed tomography demonstrates right iliac fossa located hematoma

remark spontaneous retroperitoneal hemorrhage may cause serious anemia despite lack of symptoms of hemorrhage in hemodialysis patients.

DISCUSSION

Spontaneous retroperitoneal hemorrhage is a life-threatening state that can occur in the absence of trauma or precipitating factors such as organ cysts or vascular abnormalities. The clinical features of hemorrhage are various and almost always abdominal or back pain accompany. Hypovolemic condition with low levels of hemoglobin often occurs and require administration of red blood cells. Surgical intervention is rarely urgent (1-3). Herein, we present a patient with asymptomatic SRH who is undergoing a hemodialysis program of three times per-week with standard heparin.

The incidence of SRH in hemodialysis patients is unknown, however, previous case report series revealed the fact that anticoagulant (warfarin, heparin and derivative

substances, anti thrombin, factor Xa inhibitors) and antiplatelet drugs can facilitate retroperitoneal bleeding in hemodialysis patients, as well as with those with no kidney failure. Heparin administration in hemodialysis patients is mandatory to prevent coagulation in the dialyzers. Despite the wide use of heparin in hemodialysis field, an associated between heparin use and SRH has not been examined in depth. Published cases and fewer reviews have underlined anticoagulant and/or antiplatelet plus heparin use rather than heparin use solely. Our case has no history of recent anticoagulant and antiplatelet use and normal aPTT values excluded heparin overdose (1-3).

SRH cases present with non-specific and variable clinical features and diagnosis may delay. Sudden bleeding into the retroperitoneal space causes abdominal pain, back pain, nausea, vomiting. More serious clinical findings; abdominal distention, hypotension, tachycardia, groin, abdominopelvic discomfort and swelling, paralysis due to femoral nerve compression depend on the severity of the bleeding (1-3).



In the pathophysiology and pathogenesis of SRH, it has been suggested that diffuse occult vasculopathy and arteriosclerosis of small vessels in the retroperitoneum enable them to rupture. Substantially, hemodialysis patients inherently have some risk factors for SRH such as diabetes mellitus, hypertension, the elderly, vasculitis, uremic state that enhance vascular damage. At the same time, anticoagulant/antiplatelet drugs use tend these patients to bleed. However asymptomatic retroperitoneal bleeding/hematoma is an unusual entity, it is possible that a trace of blood leakage can occur during intermittent hemodialysis sessions due to heparin administration, and may result in serious anemia in time, as well as occurred in our patient (1,2).

SRH diagnosed on the complaint of the patient during the investigation. Plain abdomino-pelvic radiography occasionally reveals loss of psoas shadow, because of low sensitivity and specificity. Despite, ultrasound and computed tomography (CT) are the good choices in the detection of retroperitoneal hemorrhage, as abdominal fluid and abnormal soft tissue mass, respectively. Besides, CT angiography may demonstrate the site of bleed, and provide additional information in hemodynamically unstable patients. Magnetic resonance imaging capable to detect retroperitoneal hematoma, but it is commonly reserved for other complication of hemorrhage such as neural compression, and is not commonly needed (2,3).

The conservative treatment of SRH involves close monitoring of vital signs (preferred in an intensive care unit), fluid and blood products replacement. Besides, precipitating factors such as the coagulopathy and uremic state in renal failure must be corrected. Surgical exploration/intervention rarely is required, especially in hemodynamically unstable patients (1-3).

In conclusion; hemodialysis patients have many risk factors for retroperitoneal bleeding. A clinician must be aware of SRH particularly in the elderly, diabetic, hypertensive patients with undergoing hemodialysis treatment with anticoagulant drugs. Radiologic imaging should be considered in the case of sudden hemoglobin fall or refractory anemia, whether have or not bleeding symptoms.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Daliakopoulos SI, Schaedel M, Klimatsidas MN. Intra-abdominal hypertension due to heparin-induced retroperitoneal hematoma in patients with ventricle assist devices: report of four cases and review of the literature. *J Cardiothorac Surg* 2010 Nov; 10: 108.
2. Yamamura H, Morioka T, Yamamoto T. Spontaneous retroperitoneal bleeding: a case series. *BMC Res Notes* 2014; 7: 659.
3. Sunga KL, Bellolio MF, Gilmore RM. Spontaneous retroperitoneal hematoma: etiology, characteristics, management, and outcome. *J Emerg Med* 2012 Aug; 43: 157-61.

Diyabetik bir hastada her görme kaybı diyabete bağlı değildir: vaka sunumu, dev suprasellar kitle, menenjiom*In a diabetic patient, each vision loss is not dependent on diabetes: case report, giant suprasellar mass, meningioma*

Emine Kartal Baykan, Nazlıgül Karazüm Yalçın, Mustafa Utlı, Ahmet Veli Şanıbaş, İdris Baydar, Aykut Turhan, Elif Bayraktar, Yıldırım Altun, Ayşe Çarlıoğlu
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Diyabet çağımızın salgın hastalığı olarak kabul edilmekte ve tüm dünyada prevalansı hızla artmaktadır. Diyabet pek çok hastalığın ve olumsuz durumun gelişmesinde yatkınlık oluşturmaktadır. Diyabetik retinopati orta ve ileri yaşta görme azlığı yapan en önemli nedenlerdendir; gelişmiş ülkelerde 3'üncü körlük nedenidir. Ancak diyabetik retinopati dışında da yavaş gelişen görme kaybının birçok nedeni vardır. Yavaş gelişen görme kayıpları en sık katarakt, göz kusurları, şeker hastalığı, yaşa bağlı sarı nokta hastalığı gibi durumlara bağlıdır. Göz tansiyonunun ani yükselmesi, göz enfeksiyonu gibi durumlarda ağrı ile birlikte kalıcı görme kaybına yol açabilir. Birçok nörolojik hastalıkta da görme ile ilgili yakınmalar ortaya çıkabilmektedir. Bunlar arasında optik nörit, göz siniri damarının tıkanması, göz siniri tümörleri, hipofiz bezi tümörleri, beyin damar tıkanıklıkları ve genetik hastalıklar gibi nedenler vardır. Endokrinoloji polikliniğimize diyabet takibi için başvuran 5 yıldır tam görme kaybı olan ancak tetkiklerinde dev suprasellar kitle tespit edilen ve sonrasında menenjiom tanısı koyduğumuz olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik hasta, görme kaybı, suprasellar kitle, menenjiom vaka sunumu

ABSTRACT

Diabetes is considered an epidemic of our age and the prevalence of the whole world is rapidly increasing. Diabetes is predisposing to the development of many diseases and adverse events. Diabetic retinopathy is the most important cause of blindness in middle and advanced age; is the third cause of blindness in developed countries. However, there are many reasons for slow vision loss other than diabetic retinopathy. Slow-developing visual loss is most often due to cataracts, eye defects, diabetes, age-related yellow spot disease. Sudden elevation of eye pressure, such as eye infection, can also cause permanent visual loss with pain. In many neurological diseases, complaints about vision can occur. These include optic neuritis, blockage of the optic nerve, ocular neural tumors, pituitary gland tumors, cerebral vascular occlusions and genetic diseases. We present to our endocrinology outpatient clinic a case of complete loss of vision for 5 years, but a giant suprasellar mass is detected in the examination and a diagnosis of meningioma after that.

Keywords: Diabetic patient, visual loss, suprasellar mass, meningioma case report

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) çağımızın salgın hastalığı olarak kabul edilmekte ve tüm dünyada prevalansı hızla artmaktadır. Diyabet hastalarının büyük çoğunluğunu tip 1 (%10–15) ve tip 2 DM (%75–80) oluşturmakta, diğer spesifik diyabet tipleri de %5-10'luk kısmını oluşturmaktadır (1,2).

Diyabetik retinopati (DRP) tip 1 DM'de (%40) tip 2'ye (%20) göre çok daha sık görülmektedir. Hastalığın süresi

en önemli risk faktörüdür. Tip 1 diyabette 10 yılın sonunda DRP insidansı %50, 30 yılın sonunda ise %90'dır. Tip 2 diyabetik hastalarda tanı sırasında DRP sıklığı %5 iken, 20 yılın sonunda bu oran %60 civarındadır (3). Tip 2 DM'de tanı anında retinopati gelişmiş olabileceğinden oftalmoloji konsültasyonu önerilir. DRP orta ve ileri yaşta görme azlığı yapan en önemli nedenlerdendir; gelişmiş ülkelerde 3'üncü körlük nedenidir. Ancak DRP dışında da yavaş gelişen görme kaybının birçok nedeni vardır.

Sorumlu Yazar: Nazlıgül Karazüm Yalçın, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çat Yolu Cad, 25240, Yakutiye, Erzurum, Türkiye

E-posta: nazligulkarazum@gmail.com

Geliş Tarihi: 15.09.2018 **Kabul Tarihi:** 04.10.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.460227

Cite this article as: Kartal Baykan E, Karazüm Yalçın N, Utlı M, et al. Diyabetik bir hastada her görme kaybı diyabete bağlı değildir: vaka sunumu, dev suprasellar kitle, menenjiom. J Health Sci Med 2020; 3(1): 83-85.

Yavaş gelişen görme kayıpları en sık katarakt, göz kusurları, şeker hastalığı, yaşa bağlı sarı nokta hastalığı gibi durumlara bağlıdır. Göz tansiyonunun ani yükselmesi, göz enfeksiyonu gibi durumlar da ağrı ile birlikte kalıcı görme kaybına yol açabilir. Birçok nörolojik hastalıkta da görme ile ilgili yakınmalar ortaya çıkabilmektedir. Bunlar arasında optik nörit, göz siniri damarının tıkanması, göz siniri tümörleri, hipofiz bezi tümörleri, beyin damar tıkanıklıkları ve genetik hastalıklar gibi nedenler vardır. Oldukça farklı nörolojik hastalıkların benzer yakınmalar oluşturması nedeni ile bulanık görme yakınması olan hastaların ayrıntılı bir nörolojik değerlendirmeden geçmeleri gerekebilmektedir.

Menenjiomlar genellikle yavaş ve içe doğru büyüyen tümörlerdir. Dolayısıyla, herhangi bir belirti ortaya çıkmadan önce tümör önemli büyüklüklere ulaşabilmektedir (4). Ortaya çıkan belirtiler genellikle tümörün yerine ve büyüklüğüne bağlıdır. Bu belirtiler genellikle büyüyen tümörün beyin üzerinde oluşturduğu basınç ile ilgili olarak baş ağrısı ve bir kol veya bacakta kuvvet kaybıdır. Bunun yanı sıra havale geçirme, kişilik değişiklikleri veya görme sorunları da ortaya çıkabilir. Kol ve bacaklarda kuvvet kaybı veya duyu kaybı omurilik menenjiomlarının en sık rastlanan belirtileridir (5-7).

Endokrinoloji polikliniğimize diyabet takibi için başvuran 5 yıldır tam görme kaybı olan ancak tetkiklerinde dev suprasellar kitle, menenjiom tanısı koyduğumuz olguyu sunuyoruz.

OLGU

Tip 2 DM tanılı 78 yaşında kadın hastanın son on gündür ishal, halsizlik şikayetleri olması üzerine dış merkezde 4 gün yatırılarak takip edildiği öğrenildi. Ancak hastanın kan şekeri düşmeyince kan şekeri regülasyon, ishal tanısıyla endokrin servisine yatırıldı. Hastanın anamnezinde mevcut şikayetlerine ek olarak son 5 yıldır görme kaybı olduğu, dış merkezde görme kaybının diyabete bağlı olduğunun söylendiği öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde postoperatif hipotiroidi, hipertansiyon (HT) ve astım nedeniyle takipli olduğu, katarakt nedeniyle opere olduğu, kolesistektomi geçirdiği öğrenildi. Fizik muayenesinde Tansiyon arteriyel 130/80 mm/Hg, nabız 86/dk, boy 164 cm, ağırlık 94 kg olarak saptandı. Yapılan tetkiklerinde HBA1C %10, açlık kan şekeri 148 mg/dl saptandı. Tiroid stimulan hormon (TSH) 0,01 mIU/ml, serbest T3 (ST3) 1,56 pg/ml, serbest T4 (ST4) 0,6 ng/dl saptandı. Çekilen tiroid ultrasonografisinde tiroid operasyona sekonder izlenmedi, operasyon lojunda rezidü-nüks saptanmadı.

Hastanın tiroid bezi olmadığından hastada ST3-ST4 düşük, TSH yüksekliği olmasını beklerken tetkiklerde TSH baskılı saptanınca laboratuvar hatası düşünülerek tiroid fonksiyon testleri tekrarlandı. Ancak tekrar TSH baskılı, ST3 düşük, ST4 düşük olarak saptanması üzerine hastaya hipofiz paneli bakıldı. Folikül stimüle edici hormon 0,2 mIU/ml, luteinizan hormon 0,06 mIU/ml olarak saptandı. Hipofiz hormonlarında düşüklük saptanan hastaya Synacten uyarı testi yapıldı, kortizol 20 mg/dl saptandı. Adrenal aksta patoloji değerlendirilmedi. Hasta göz konsültasyonu ile incelendiğinde retinada nadir mikroanevrizmaların olduğu, görme alanı yapacak retinal bir hadisenin olmadığı, bitemporal görme alanı

kayıbı varlığı söylendi. Bunun üzerine hastaya hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekildi. “Hipofiz bezi düzeyinden başlayıp, sellar-suprasellar alana uzanım gösteren, frontal alana da uzanan yaklaşık 3x4,5 cm ebatlı, dural tabanlı, postkontrast seride homojen kontrastlanan lezyon dikkati çekmektedir (menenjiom?) Lezyon ile bilateral ICA, optik sinir optik kiazma invaze görünümündedir. Hipofiz normal boyutlarda ve homojen yapıdadır. Hipofiz üst konturu düzgündür. Stalk orta hattadır” şeklinde raporlandı. Bunun üzerine hasta beyin cerrahisine yönlendirildi.

TARTIŞMA

Menenjiomlar, 100.000 kişi-sene’de 4,4 oran ile en sık görülen intrakraniyel tümörlerden biridir. Diğer bir deyimle tüm intrakraniyel tümörlerin %13-26’sını oluşturmaktadırlar (8). Ancak otopsi serilerinde daha yüksek oranlar bildirilmiştir (9,10). Beynin primer (kendinden kaynaklanan) tümörleri arasında %34’ü menenjiomlardır. Kadınlarda görülme sıklığı 2 kat yüksektir. Yaş arttıkça görülme sıklığı artar, 30-70 yaşları arasında en sık görülür. Kesin olarak bilinmemekle birlikte, iyonize radyasyon, kafa travması, hormonlar ve diğer reseptör bağlayıcı yerler ile genetik faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir (11).

Menenjiom bulunduğu yere göre farklı semptomlara neden olabilir. Hipofiz ve adrenal yetmezlik gibi kan basıncı varyasyonları ile prezente olabilir. Sekonder kombine hipofiz hormon eksikliğine (hipokortizolemi, hiperprolaktinemi, düşük serbest tiroksin) neden olup, görme keskinliğinde azalma yapabilir (12).

Optik kiazmada aksonlar nazalde ve temporalde retina gangliyon hücrelerinden ayrıldıktan sonra, nazal retinal lifler kontralateral optik sisteme kiazmadan geçerken temporal retinal lifler lateral kiazma vasıtasıyla ipsilateral optik sisteme akmaktadır. Kiazmanın sıkıştırılması veya infiltrasyonu değişik şekillerde görme alanı kaybına neden olabilmektedir. Hipofiz tümörü veya suprasellar kitle optik kiazmada farklı konumlarda bulunabilir. Görme alan defektleri kiazmanın ön açısı, gövde, arka açısı veya lateralindeki lezyonlara bağlı oluşmaktadır. Görme alanı defektlerinin tümöre bağlı optik kiazmanın kan akımının etkilenmesi veya doğrudan kitle tarafından sıkıştırılması sebebiyle oluştuğu düşünülmektedir. Tümör genellikle başlangıçta optik kiazmayı sıkıştırarak bitemporal hemianopsiye neden olmaktadır (13). Göz kliniğine görme azalması yada görme kaybı ile başvuran hastalara mutlaka görme alanı testi uygulanması gerekmektedir ve bu hastalarda tek taraflı yada herhangi bir defekt saptandığında hipofiz makroadenomdan ya da suprasellar kitleden şüphelenmeli, nöroloji konsültasyonu önerilmelidir. Bu şekilde erken tedavi ve muhtemel cerrahi sonrası görme alanı iyileşmesi elde edilebilir.

Menenjiomlar sellar kitlelerin yaklaşık %1’ini oluşturur. Hipofiz adenomlarını taklit edebilmelerine rağmen, daha vasküler ve invazivdirler. En sık görülen semptomlar görme bozukluğu (%58) ve baş ağrısı (%16) olmaktadır. Yüzde 12 kadarı tesadüfi olarak saptanmaktadır, ortalama semptom süresi 13 aydır. Hiperprolaktinemi %36 vakada görülebilir. Radyologlar menenjiom ve hipofiz adenomu ayırmakta güçlük çekebilirler. Sellar/suprasellar menenjiomlar tüm menenjiomların %4’ünü oluşturur. Sellar/suprasellar me-

nenjiomlar kadınlarda daha yüksek oranda görülürler. Tanı, yaklaşık 2/3'ünde radyolog tarafından konulmaktadır. Preoperatif olarak bu tümörleri adenomlardan ayırt etmek çok da kolay değildir (14).

Menenjiomlar genellikle beynin dışbükey bölgesinde yaygın olarak görülen benign tümörlerdir (15). Hipofiz adenomunu taklit eden suprasellar genişlemeli sellar menenjiom nadir bir durumdur (16). MRG'da menenjiomlar parlak, homojen bir dağılım göstererek hipofiz adenomlarından ayırt edilebilirler (17). Ancak, bazı menenjiomlar, hipofiz adenomundan ayırt edilmesi gereken sellar menenjiomlar, bir adenomunkine benzer şekilde heterojen bir gelişim ile de görülebildiğinden radyolojik olarak ayırımı zordur. Karakteristik bir marjinal dural kalınlaşma olan dural kuyruğun varlığı, sellar menenjiomu hipofiz adenomundan ayırmada yardımcı olabilir.

Bizim olgumuzda da diyabet nedeniyle takip edilen hastada görme bozukluğu diyabete bağlandığından ileri araştırma yapılmamış ve menenjiom aslında bulgu verdiği halde geç fark edilmiştir.

Sonuç olarak; her görme alanı bozuk olan hastada bu durumun mutlaka diyabete bağlı olmayabileceği, altta yatan farklı patolojilerin de olabileceği akılda tutulmalıdır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
2. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol* 2009; 46: 85-95.
3. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE, Klein BE. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2009 Oct; 116: 1937-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.03.012>
4. Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics* 1991; 11: 1087-106. [CrossRef]
5. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol* 1996; 29: 197-205.
6. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99: 307-14
7. Alexiou GA, Gogou P, Markoula S, Kyritsis AP. Management of meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 177-82.
8. Vranic A, Popovic M, Cör A, Prestor B, Pizem J. Mitotic count, brain invasion and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical malignant meningiomas: A study of 86 cases. *Neurosurgery* 2010; 67: 1124-32.
9. Nakasu S, Nakasu Y, Fukami T, Jito J, Nozaki K. Growth curve analysis of asymptomatic and symptomatic meningiomas. *J Neurooncol* 2011; 102: 303-10.
10. Rosenberg LA, Prayson RA, Lee J, et al. Long-term experience with World Health Organization grade III (malignant) meningiomas at a single institution. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 74: 427-32.

11. Alexiou GA, Markoula S, Gogou P, Kyritsis AP. Genetic and molecular alterations in meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 261-7.
12. Bädilä E, Weiss AE, Bartoş D, et al. Masseffect: a plethora of symptoms caused by an otherwise benign transitional pituitary meningioma. Case report, *Rom J Morphol Embryol* 2017; 58: 983-8.
13. Hershenfeld SA, Sharpe JA. Monocular temporal hemianopia. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 424-7.
14. Kwancharoen R, Blitz AM, Tavares F, Caturegli P, Gallia GL, Salvatori R. Clinical features of sellar and suprasellar meningiomas. *Pituitary* 2014 Aug; 17: 342-8. doi: 10.1007/s11102-013-0507-z.
15. Grisoli F, Vincentelli F, Raybaud C. Intracellar meningioma. *Surg Neurol* 1983; 20: 36-41.
16. Kinjo T, al-Mefty O, Ciric I. Diaphragma sellae meningiomas. *Neurosurgery* 1995; 36: 1082-92.
17. Taylor S, Barakos JA, Harsh GR. 4th, Wilson CB magnetic resonance imaging of tuberculom sellae meningiomas. Preventing preoperative misdi

Kırım Kongo kanamalı ateş ile herpes zoster oftalmikus birlikteliği

Concurrence of Crimean-Congo hemorrhagic fever with herpes zoster ophthalmicus

İ Hüseyin Esmer, İ Çiğdem Ataman Hatipoğlu, İ Salih Cesur, İ Kader Arslan, İ Sami Kınıklı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi Bunyaviridae ailesinden Nairovirus cinsinin neden olduğu bir zoonotik enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın etkeni olan virus Hyalomma cinsi kenelerin tutunması, enfekte hayvanın kan ve vücut sıvılarıyla temas veya enfekte hastanın kan veya vücut sıvıları ile temas sonucu bulaşabilir. Zona, diğer adıyla herpes zoster, duysal ganglion içindeki endojen latent varisella zoster virüsü enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucunda gelişen rekürren enfeksiyondur. Zonaya bağlı olarak trigeminal sinirin oftalmik dalının tutulması oftalmik zona (herpes zoster oftalmikus) olarak isimlendirilir ve ciddi bir komplikasyondur. Bu yazıda, Çankırı ilinden gelen 27 yaşında bir erkek hastada Kırım-Kongo kanamalı ateş ile oftalmik zona birlikteliği sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kırım-Kongo Kanamalı Ateş, herpes zoster oftalmikus, koenfeksiyon

ABSTRACT

Crimean-Congo haemorrhagic fever is a zoonotic infectious disease caused by the genus Nairovirus in the Bunyaviridae family. The virus that is the causative agent of the disease can be transmitted by contact with the infected animal's blood and body fluids or by contact with the infected patient's blood or body fluids. Zona, also known as herpes zoster, is a recurrent infection caused by reactivation of endogenous latent varicella zoster virus infection in the sensory ganglion. The retention of the ophthalmic branch of the trigeminal nerve, depending on the zone, is called an ophthalmic shingles (herpes zoster ophthalmicus) and is a serious complication. In this article, a 27-year-old male patient from the province of Çankırı is presented with Crimean Congo hemorrhagic fever and ophthalmic shingles.

Keywords: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, herpes zoster ophthalmicus, co-infection

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ilk kez Kırım'da 1944 yılında görülmüştür. Daha sonra 1956'da Kongo'da saptanan hastalığın da Kırım'dakine benzediği anlaşılınca hastalık Kırım-Kongo kanamalı ateşi olarak isimlendirilmiştir (1,2). KKKA ülkemizde bazı bölgelerde endemik olarak görülmektedir. Herpes zoster oftalmikus, varicella zoster virüsün trigeminal sinirin oftalmik dalını tutması sonucunda gelişen bir komplikasyondur. Periorbital alanı içeren veziküler döküntü, göz kapağında ödem görülebilir (3,4). Bu yazıda kliniğimizde takip edilen KKKA tanısı konulan bir olguda eş zamanlı olarak gelişen herpes zoster oftalmikus klinik tablosu sunuldu.

OLGU

Yirmi yedi yaşında erkek hasta Çankırı iline seyahati esnasında sırtında kene olduğunu fark etmiş, kene yakını tarafından çıkarılmış. Kene temasından dört gün sonra ateş, üşüme, titreme olmuş. Kene temasından yedi gün sonra yapılan tetkiklerinde lökosit sayısı 2300/mm³, trombosit sayısı 81.000/mm³, AST 82 U/L olan hasta KKKA ön tanısıyla kliniğimize sevk edilmiş. Anamnezinden ateş, boğaz ağrısı, öksürük, baş ağrısı ve ishal yakınmalarının olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 37,4 °C, genel durumu iyi, bilinci açıktı. Bilateral konjonktival kanaması mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı, Peteşi, purpura ve gastrointestinal kanama

Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 06230, Uluçanlar Cad, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-posta: scesur89@yahoo.com

Geliş Tarihi: 04.10.2018 **Kabul Tarihi:** 13.11.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.467199

Cite this article as: Esmer H, Ataman Hatipoğlu Ç, Cesur S, Arslan K, Kınıklı S. Kırım Kongo kanamalı ateş ile herpes zoster oftalmikus birlikteliği. J Health Sci Med 2020; 3(1): 86-88.

semptomları (hematemez ve melen) yoktu. KKKA ön tanısıyla hasta izole odaya alındı, ishaline yönelik hidrasyon tedavisi başlandı. Dışkı mikroskopisinde lökosit, eritrosit ve parazit görülmedi. Konjonktivalarda kızarıklık için göz hastalıklarına danışılan hastada bilateral konjonktivalarda temporalde 1 mm² lik minimal konjonktival hemoraji saptandı, ön segment yapıları ve fundus doğal olarak belirlendi, suni göz damlası önerildi. KKKA tanısına yönelik Viroloji referans laboratuvarından KKKA polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve KKKA-IgM ELISA testleri istendi. Takipleri esnasında trombosit sayısı 64.000/mm³, lökosit sayısı 1490/mm³, AST: 249 U/L, ALT 326 U/L olarak saptandı. HbsAg, Anti-HCV ve HAV-IgM negatif olarak rapor edildi. Yatışının üçüncü günü sol göz kapağında ödem ve veziküler lezyon gelişti (**Resim 1**). Dermatoloji kliniğine



Resim 1. Tedavi öncesi sağ göz kapağında zona oftalmikus ile uyumlu veziküler lezyonlar

danışılan hastada herpes zoster oftalmikus düşünüldü. Povidon iyot ile atuşman ve mupirosin pomad önerildi. Herpes zoster oftalmikus için valasiklovir tablet 1000 mg 3x1 tablet yedi gün başlandı. KKKA-PZR i ve KKKA-IgM testleri pozitif sonucu pozitif olarak raporlandı, yatışının yedinci gününde ateşi olmadı, sol göz kapağındaki ödem ve veziküler lezyonlar kurutuldu (**Resim 2**). Laboratuvar testlerinde; lökosit sayısı 4170/mm³, trombosit sayısı 97.000/mm³ AST 69 U/L, ALT 219 U/L idi. Hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.



Resim 2. Tedavinin 4. günü sağ göz kapağındaki kurutlanma ve ödemde azalma

TARTIŞMA

KKKA, Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da tanımlanmış, sıklıkla kene tutunması ile bulaşan, zoonotik viral bir enfeksiyondur (2). Ülkemizden bildirilen olgular en çok Tokat, Sivas, Yozgat, Çankırı, Amasya ve Çorum olmak üzere, Karadeniz Bölgesinin iç kesimlerinde ve İç ve Doğu Anadolu Bölgelerinin kuzey kesimlerini kapsayan bölgelerde sıklıkla ilkbahar ve yaz aylarında görülür (5). KKKA etkeni Bunyaviridae ailesindeki Nairovirus cinsinde yer alan tek iplikli bir RNA virüsüdür. Hastalığa bağlı bildirilen ölüm oranları %3-30 arasında değişmektedir. Ülkemizde ilk kez 2002'de bildirilen olgudan sonra 2009 yılı Eylül ayına kadar toplam 4435 hasta ve 217 ölüm (mortalite oranı %5) bildirilmiştir (2,6).

Hastalık en sık enfekte kenelerin tutunması ile bulaşır, bunun dışında direkt hastalıklı hayvanın vücut sekresyonları ile temasta, hasta kişinin kan ve vücut sekresyonları ile temasta da nozokomiyal bulaşta görülebilir. Büyükbaş evcil hayvanlar, sığırlar ve koyunlar kenenin taşınmasında önemli rol oynar. Endemik bölgelerde yaşayan tarım ve hayvancılıkla uğraşan kişiler KKKA yönünden yüksek risk taşırlar (2,5,7). Sunduğumuz hastada KKKA açısından endemik illerden olan Çankırı iline seyahat ve kene tutunması öyküsü mevcuttu.

Kene tutunmasına bağlı KKKA olgularında inkübasyon süresi 1-3 gün arasında değişir, en fazla 12 gündür. Bu süre enfekte kan, vücut sıvısı veya diğer dokulara doğrudan temas yoluyla bulaşmada ise 5-13 gün arasında değişir (2,8). Sunduğumuz olguda inkübasyon süresi 4 gün idi. Hastalıkta görülen başlıca semptomlar; yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ve yaygın eklem ağrılarıdır. Hastalarda burun kanaması, mide kanaması, beyin kanaması, hematemez, melen, peteşi, purpura görülebilir (2,7). Sunduğumuz olguda ateş boğaz ağrısı, halsizlik, öksürük, baş ağrısı ve ishal yakınmaları mevcuttu. Aktif kanaması, peteşi ve purpurası yoktu. KKKA tanısında en sık tercih edilen yöntemler, real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi ile KKKA virüsün araştırılması, virüse karşı oluşan IgM ve IgG tipi antikorların ELISA yöntemiyle saptanmasıdır. ELISA yöntemiyle IgM sınıfından antikorları 5-6 gün ve IgG sınıfından antikorları 7-10 günde saptanabilir (2,9). Sunduğumuz olguda KKKA RT-PZR ve KKKA-IgM testleri pozitif olarak belirlendi.

KKKA tedavisinde destek tedavisi esastır. Destek tedavisi amacıyla, taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu verilebilir. Antiviral ilaç olarak ribavirin tedavisi prehemorajik dönemde viral replikasyonu baskılamak amacıyla verilebilir (2,5,7). Sunduğumuz olguda aktif kanaması olmadığından ve izlem sırasında trombosit sayısında artış olduğundan destek tedavisi ve ribavirin tedavisi uygulanmadı.

Zona, olarak da bilinen herpes zoster, duyuşal ganglion içindeki endojen latent VZV enfeksiyonunun ağır travma, stres, yüksek ateşle seyreden enfeksiyonlar gibi durumlarda reaktivasyonu sonucu gelişen klinik tablodur. Hastalığın bu klinik formu, genellikle sınırlı bir dermatom bölgesinde

dağılım gösteren ağırlı, genellikle tek taraflı veziküler döküntü ile karakterizedir (3).

Herpes zoster oftalmikus (HZO), zonaya bağlı olarak gelişen ciddi görme kaybına neden olabilen bir durum olup trigeminal sinirin oftalmik dalının tutulması sonucu gelişir. HZO'un komplike herpes zoster enfeksiyonlarındaki insidansı %8-56 arasında değişir. Trigeminal sinirin ilk bölümünde yer alan frontal dalda en sık görülür ve hastaların %50-72'sinde doğrudan oküler tutulum saptanabilir (3,4).

Herpes zoster oftalmikusta akut sendrom genellikle baş ağrısı, halsizlik ve ateş prodromu ile başlar; Etkilenen göz, alın ve başın üst kısmında tek taraflı ağrı veya hipestezi, prodromdan önce veya prodromu takiben görülebilir. Trigeminal dermatom boyunca veziküler döküntü başlangıcı ile birlikte hiperemik konjonktivit, episklerit ve göz kapağında sarkma görülebilir (3). Yüzün bir yarısında periorbital alanı içine alan ve saçlı deri verteksine kadar uzanabilen veziküler döküntü ile birlikte özellikle göz kapaklarında belirgin ödem gözlenir (4). Ayrıca burun üzerinde ve yan kısımlarında veziküler lezyonlar herpes zoster oftalmikus ile ilişkili olup Hutchinson işaretini olarak bilinir. Yüzün bu bölgesindeki lezyonlar, trigeminal sinirin nazoseriyer dalının tutulumu sonucu gelişir ve göz tutulumunun önemli bir belirtisidir. Komplikasyon olarak konjonktivit, keratit, iritis, retinit, üveit gelişebilir (3). Sunduğumuz olguda göz kapağı tutulumu ve konjonktivit mevcuttu. HZO'da erken tanı, ilerleyici kornea tutulumunu ve olası görme kaybını önlemek için oldukça önemlidir. HZO tedavisinde VZV replikasyonunu baskılamak için antiviral tedavi (asiklovir, valasiklovir veya famsiklovir) başlanmalıdır. İnflamatuvar yanıtı azaltmak ve immün keratit ve iritis gelişimini kontrol etmek için de topikal steroid damlaları kullanılabilir (3,4). Sunduğumuz olguda valasiklovir tedavisi başlandı ve topikal tedavi uygulandı. Tedavinin yedinci gününde hastanın veziküler lezyonları düzeldi.

Benbir ve ark. (10) 51 yaşında erkek hastada internal karotis arterde vaskülitte yol açan oftalmik zona bildirmişlerdir. Olguda trigeminal sinirin oftalmik dalında tutulumu bağlı konjonktivit ve vaskülit tanısı konmuştur. Topikal steroid ve intravenöz asiklovir tedavisi sonrasında olgu tamamen düzelmiştir.

Sunduğumuz olgu KKKA ile birlikte HZO'un yani iki viral enfeksiyonun bir arada görülmesi nedeniyle ilginçtir. Literatür tarandığı kadarıyla KKKA ile HZO'un birlikte görüldüğü olgu saptanamamıştır. Zona reaktivasyonunda, suçiçeği geçirmiş olmak, aşı uygulaması, 50 yaş üstü, bağışıklık baskılanmış durum, bağışıklık sistemi baskılayan ilaçlar, kronik steroid uygulaması, AIDS, kemik iliği-organ transplantasyonu, kanser, travma, psikolojik stres risk oluşturur (11,12). Sunduğumuz olguda, KKKA hastalığı ön tanısı ve hastanın izole odaya alınmasının hastada strese ve zona aktivasyonuna neden olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; KKKA olgularında nadir de olsa zona ve zonaya bağlı komplikasyonların birlikte görülebileceği akılda tutulmalı ve hastalarda komplikasyon gelişimini önlemek için uygun antiviral tedavi gecikmeksizin başlanmalıdır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

ETİK DURUM: Görseller için hastanın onayı alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Simpson DIH. Viral haemorrhagic fever of man. Bull WHO 1978; 56: 819-32.
2. Bölük G, Özvatan Şener T, Yılmaz E, Akalın H, Mıstık R, Helvacı S. Güney Marmara'da Kırım-Kongo kanamalı ateşi. Klimik Derg 2009; 22: 100-2.
3. Albrecht MA. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infection: Herpes zoster. www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-varicella-zoster-virus-infection-herpes-zoster.
4. Namdar ND, Kural E, Korkut Y, Dibeklioğlu SE. Sağlıklı çocukta oftalmik zoster. Turk J Dermatol 2018; 12: 44-6.
5. Çevik FÇ, Naz H, Aykın N, Korkmaz P. Kırım-Kongo kanamalı ateşi: geç tanı konulan iki olgu. Flora 2011; 16: 180-3.
6. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (erişim 25 Eylül 2009). <http://www.saglik.gov.tr/KKKA>.
7. Ergönül Ö. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. ANKEM Derg 2009; 23: 234-40.
8. Koç MM, Willke A. Kocaeli'de uzun inkübasyon süreli sporadik Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgusu. Mikrobiyol Bul 2012 Jan; 46: 129-33.
9. Örmən B, Türker N, Ural S, et al. Batı Anadolu'dan beş Kırım-Kongo kanamalı ateşi olgusu. Klimik Derg 2010; 23: 116-9.
10. Benbir G, Özekmekci S, Ertan S, Albayram S. İnternal karotis arterde vaskülitte yol açan oftalmik zona. Cerrahpasa J Med 2006; 37: 103-5.
11. Arvin AM. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 361-81.
12. Yavaşoğlu İ, Arslan E, Gök M, Kurna R. Erişkin zona: olgu serisi ve derleme. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 2008; 34: 123-5.

Case Report/Olgu Sunumu

Aterosklerotik koroner arter hastalığı ile karışan koroner vazospazm olgusu*A case of coronary vasospasm confused with atherosclerotic coronary artery disease*Hüseyin Kandemir¹, Yunus Çelik¹, Cengiz Şabanoğlu¹, Murat Güzel¹, Gökhan Cihan¹, Özkan Ağralı²¹Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kırıkkale, Türkiye²Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye**ÖZ**

Akut koroner sendrom tanısı ile hastaneye başvuran hastaların bir çoğunda aterosklerotik tıkaçıcı koroner arter hastalığı saptanırken bir kısmında özellikle genç bayan hastalarda koroner damarların açık olduğu saptanmaktadır. Bu hastaların bir kısmında ise koroner vazospazm saptanmaktadır. Koroner vazospazm hastaları sadece göğüs ağrısından ciddi akut koroner sendrom kliniğine kadar ciddi klinik durumlarla başvurabilmektedir. Bu tür hastalar bazen tıkaçıcı aterosklerotik koroner arter hastalığı gibi tedavi edilmektedir. Hastalığın tanısının doğru konulması ve tedavinin doğru yapılması için koroner anjiyografi esnasında saptanan darlıkların intrakoroner nitrat verilerek kontrol edilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Koroner vazospazm, nitrat, akut koroner sendrom

ABSTRACT

While most patients presenting to the hospital with the diagnosis of acute coronary syndrome have atherosclerotic obstructive coronary artery disease, some of them are open to coronary vessels especially in young female patients. Coronary vasospasm is detected in some of these patients. Patients with coronary vasospasm can only be admitted with severe clinical conditions from chest pain to severe acute coronary syndrome. Such patients are sometimes treated as occlusive atherosclerotic coronary artery disease. For correct diagnosis of the disease and correct treatment, it is appropriate to control the stenosis detected during coronary angiography by providing intracoronary nitrate.

Keywords: Coronary vasospasm, nitrate, acute coronary syndrome

GİRİŞ

Akut koroner sendrom tanısı ile hastaneye başvuran hastaların büyük bir kısmında ciddi koroner arter darlık saptanırken hastaların bir kısmında koroner damarlar normal saptanmaktadır. Genç ve kadın cinsiyette koroner damarların açık (nonkritik) olma oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1). Normal koroner damarlar saptanan hastaların bir kısmında ise neden koroner vazospazmdır. Koroner vazospazm, sıklıkla varyant (Prinzmetal) anjina ya neden olmakla birlikte, kararsız angina pectoris, akut miyokard enfarktüsü ölümcül aritmiler ve ani ölüme de yol açabilmektedir (2). Vazospastik (Prinzmetal) angina, tipik göğüs ağrısı ve EKG değişiklikleri ile seyreden ve aterosklerotik koroner arter hastalıklarından klinik olarak ayrılması zor bir sendromdur. Prinzmetal ve ark. 1959 y1-

linda sıklıkla istirahatte gelen, emosyonel stres ve fiziksel egzersiz ile uyarılmayan, miyokard iskemisine sekonder, ST elevasyonunun eşlik ettiği, iskemik göğüs ağrısı bulunan bir sendrom tanımlamışlardır. Vazospazm epikardiyal koroner arterlerde geçici ve aşırı lümen daralmasına ve sonuç olarak koroner kan akımının sınırlandırılmasına hatta tamamen kesilmesine yol açarak iskemiye neden olur (3). Vazospazm sırasında oluşan lümen çapındaki azalma, anjiyografik olarak normal veya hastalıklı arterde oluşabilir ve nitrogliserine de cevap verir. Tanısı göğüs ağrı ile beraber ST segment elevasyonun eşlik ettiği ancak koroner görüntüleme kritik darlığın olmaması varlığında ve provokatif testlerin pozitifliği ile konulur. Varyant angina pectoris olan ve normal koroner arterlere sahip olan bir seride yapılan 24 saatlik Holter takiplerinde, bu hastaların %90'ında

Sorumlu Yazar: Hüseyin Kandemir, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: dr_hsynkndmr@hotmail.com

Geliş Tarihi: 29.11.2018 **Kabul Tarihi:** 31.01.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.479578

Cite this article as: Kandemir H, Çelik Y, Şabanoğlu C, Güzel M, Cihan G, Ağralı Ö. Aterosklerotik koroner arter hastalığı ile karışan koroner vazospazm olgusu. J Health Sci Med 2020; 3(1): 89-91.

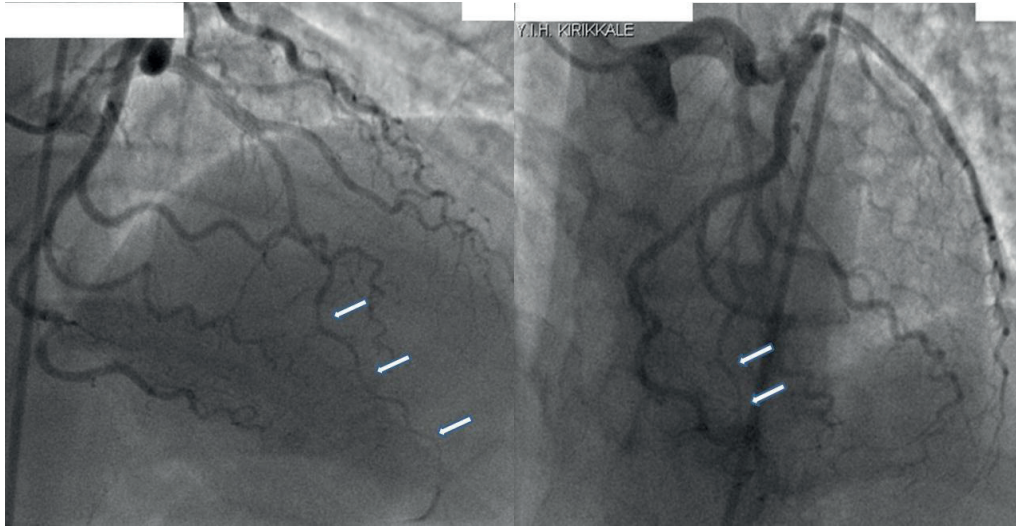
ST elevasyonu saptanmıştır. Provokatif testler uygulanmadan koroner anjiyografinin tanısal değeri sınırlıdır. En sık kullanılan provokatif testler, intravenöz ya da intrakoroner ergonovin, intrakoroner asetilkolin, hiperventilasyon ve soğuk su testleridir (4). Akut dönemde ve ağrı anında parenteral nitrat preparatları akut spazmı hızla çözer. Daha sonra oral kalsiyum antagonistleri başlanır. Kalsiyum antagonistleri vazospastik anjina tanılı bütün hastalar için standart tedavidir (5). Kalsiyum kanal blokerleri kalsiyum iyonlarının düz kas hücresi içine girmesini inhibe ederler ve böylece koroner arterlerin gevşemesini sağlarlar. Nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri olan verapamil ve diltiazemin negatif inotropik etkileri daha belirgindir. Oral nitratlar ve kalsiyum antagonistleri kronik ayaktan tedavinin temelini oluşturur. Hastanın kliniğine ve şikayetlerine göre doz artırımı ve ek tedaviler uygulanır.

OLGU

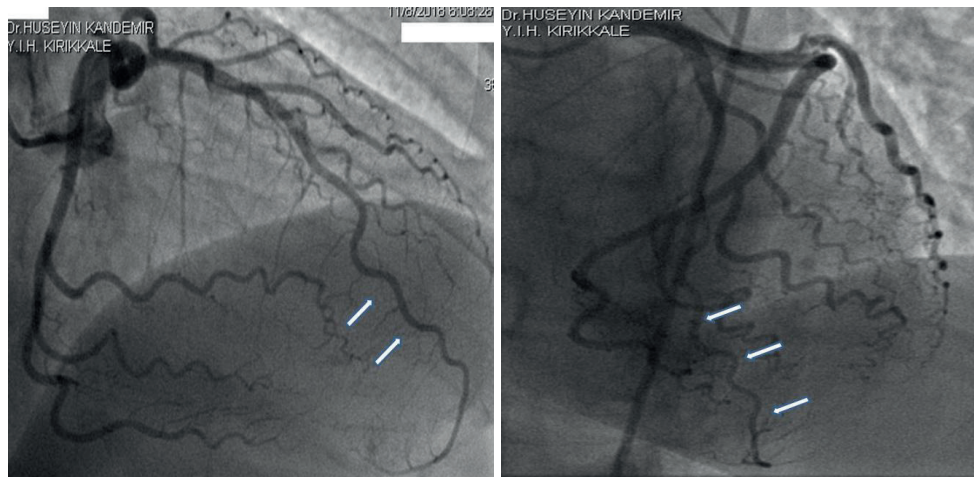
Daha önceden bilinen hipotiroidi ve hipertansiyon hikayesi olan 53 yaşında bayan hasta yaklaşık 1 yıl önce sıkıştırıcı tarzda göğüs ağrısı nedeni ile acil serviste değerlendirile-

rek NSTE-AKS (hs-troponin T 285 ng/L) tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılmış. O dönemde EKG ve ekokardiyografide iskemi lehine bulgu saptanmamış. Ancak ağrısının olması ve troponin değerinin pozitif olması nedeni ile hastaya koroner anjiyografi yapılarak LAD arter gövdeden itibaren yaygın çap kaybına neden olan ateroskleroz ve distalde subtotal oklüde olarak raporlanmış (**Resim 1** ve **Resim 2**).

Hastaya medikal tedavi kararı verilmiş. Asetil salisilik asit, klopidogrel, metoprolol, anjiyotensin reseptör blokeri, statin ve trimetazidin başlanmış. Hasta vizitlerde ara ara göğüs ağrısının devam etmesi nedeni ile tedavisine ranolazin 375 mg 2x1 eklenmiş. Ancak şikayetleri halen ara ara devam etmiş. Hasta ilk koroner anjiyografiden yaklaşık 1 yıl sonra sıkıştırıcı tarzda göğüs ağrısı nedeni ile tekrar acil servise başvurdu. Hastanın bu başvurusunda yapılan değerlendirmede EKG ve ekokardiyografide iskemi lehine bulgu saptanmadı. Bakılan hs-troponin T normal aralıkta saptandı (3 ng/L). Ancak hastanın KAH hikayesi ve anjinası olması nedeni ile unstabil anjina pectoris tanısı ile koroner anjiyografi yapıldı. Yapılan koroner anjiyografide normal koroner arterler saptandı (**Resim 3** ve **Resim 4**).



Resim 1,2. Koroner anjiyografide LAD arterin gövdeden itibaren yaygın çap kaybına neden olan ateroskleroz ve distalde subtotal oklüde görünüm



Resim 3,4. Koroner anjiyografide normal koroner arter görünümü

Hastanın bir yıl önceki anjiyografi görüntüleri tekrar izlenerek daha önceki lezyonları koroner vazospazm olduğu saptandı. Hastanın tüm tedavileri durdurularak hastaya asetilsalisilik asit, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri ve isosorbid mononitrat başlandı. Hastanın yapılan takip ve vizitlerinde anjina şikayeti olmadı.

TARTIŞMA

Koroner vazospazm epikardiyal koroner arterin anormal kontraksiyonu sonucu oluşmaktadır ve miyokardiyal iskekiye neden olmaktadır. Patogenezinde koroner aterom ve endotelial disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır (6). Ayırıcı tanıda intravenöz ya da intra arteriyel nitroglicerinin uygulanmaktadır. Koroner anjiyografi sırasında vazospazmdan şüphelenmek ve hastaların arteriyel tansiyonları uygunsa intrakoroner nitrat tedavisi uygulamak önemlidir. Bazı hastalarda bu vazospazm aterosklerotik koroner arter darlığı ile karışıp buna yönelik tedavi verilebilmektedir. Bizim olgumuzda da 1 yıl önce göğüs ağrısı ve troponin akut koroner sendrom açısından anlamlı yüksekliği (hs-T 327 ng/L) ve NSTEMI-ACS tanısı ile yapılan koroner anjiyografide sol ön inen arterdeki (LAD) ciddi darlığa (>%70) neden olan yaygın çap kaybı ve distalde subtotal oklüzyon (%99-100) aterosklerotik koroner arter darlığı olarak düşünülecek tedavisi düzenlenmiştir. Bu tür hastalar bazen koroner arter by-pass cerrahisine de gidebilmektedir. Ancak bir yıl sonra yapılan koroner anjiyografide ise normal koroner arterler saptanarak bir önceki anjiyografide saptanan lezyonların koroner vazospazm olduğu kanıtlanmıştır. Aslında tedavi olarak koroner vazospazm ile ciddi koroner arter darlığına (>%70) neden olan aterosklerotik koroner arter hastalığının temel tedavileri antiagregan ve beta bloker/kalsiyum kanal blokeridir. Ancak bazı hastalarda tansiyon takibi ve ritim hızları müsaade etmediği durumlarda beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri verilememektedir. Bu durumda vazospazm olgularında spazm atakları artacak ve anjina şikayeti olacaktır. Böyle bir durumda ise nitral içeren preparatlar ile vazospazm engellenmeye çalışılmalıdır. Aterosklerotik koroner arter hastalıklarında ise bu durumda anjinaya sebep olan ciddi koroner arter darlıklarının perkütan koroner girişim ile tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu sebeplerden dolayı şüpheli durumlarda koroner arter lezyonlarının vazospazm ile karışmaması, vazospazmın dışlanması ve hatta girişim öncesi damarın gerçek kalibrasyonun lezyonun ciddiyetinin doğru değerlendirilmesi için intrakoroner nitroglicerinin verilmesi ve bu şekilde hastanın doğru tanı alması, doğru tedavi verilmesi uygun ve güvenli olacaktır. Ancak bazı durumlarda koroner vazospazm çok dirençli olabilmektedir. Bu durumda çok nadir de olsa perkütan koroner girişim yada koroner arter by-pass greftleme ile tedavi edilmesi gerekebilir. Ancak bu dirençli olguların doğru tespiti, tedavisi ve gereksiz girişimlerin önüne geçebilmek adına tanının ve değerlendirmenin doğru yapılması gerekmektedir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

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

KAYNAKLAR

1. Rigatelli G, Rigatelli G, Rossi P, Docali G. Normal angiogram in acute coronary syndromes: the underestimated role of alternative substrates of myocardial ischemia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20: 471-5.
2. Lip GY, Ray KK, Shiu MF. Coronary spasm in acute myocardial infarction. *Heart* 1998; 80: 197-9.
3. Armstrong PW. Prinzmetal's Variant Angina. In: Topol EJ (ed). *Stable ischemic syndromes: Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 1998. 340-1.
4. Deligonul U, Armbruster R, Hailu A. Provocation of coronary spasm by dobutamine stress echocardiography in a patient with angiographically minimal coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1996; 19: 755-8.
5. Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *NEJM* 1992; 326: 310-8.
7. agnosis as pituitary macroadenoma. *Neurosurgery* 1992; 31: 621-7.

JOURNAL OF HEALTH SCIENCE AND MEDICINE

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

You can find all information about the standard requirements of the articles to be sent to the medical journals at www.icmje.org.

Aim

As of April 2018, our journal has started its publication life by removing the first issue of *Journal of Health Sciences and Medicine*. *Journal of Health Sciences and Medicine*, is a refereed, open access and periodical publication. The articles published according to the journal's writing rules are accepted through the DergiPark system. All numbers are available at our web address and Dergipark web page (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jhsm>) for free. Our purpose is to provide high-quality scientific articles for diseases' diagnosis and treatment having appropriate innovations internationally. It is a scientific medical journal published four times a year. The articles coming as a refereed journal are primarily evaluated in terms of common rules conformity with the standard requirements defined by the Committee of International Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>) in biomedical articles. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site. Our goal is to make sure that your colleagues send the decision and publishing process of publications that we send to you in the shortest possible time. We would like to emphasize that we are always open to suggestions and constructive criticisms to raise the quality of our publication, and that we will show the necessary sensitivity to the statements in this regard.

Scope

It is a scientific, internationally refereed journal that publishes retrospective/prospective clinical and laboratory studies, interesting case presentations, invited collections, editorial letters, original images, short reports and surgical technical articles about every branch of medicine. The language of the journal are **English** and **Turkish**. Articles are accepted in both **English** and **Turkish**. The articles submitted in Turkish should also have English Title, Abstract, Keywords, and in the articles sent in English, there should also be Turkish Title, Abstract, Keywords. Sent for evaluation to be published or published articles in another journal or not written in accordance with the journal's rules are not accepted for evaluation. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site.

On-line Article Submission

All correspondences and article submissions should be made through <https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/submission/step/manuscript/new>. More information about sending texts can be found on this internet address. A unique number will be given for each article and it will be confirmed via e-mail. The "full-text" pdf form of the articles can be accessed from this page.

Journal Publication

Journal of Health Sciences and Medicine national refereed journal is published every three months, four times in a year (**January, April, June, October**). *Journal of Health Sciences and Medicine* can publish special issues after prior announcement.

Open Access Policy

Journal of Health Sciences and Medicine is a open access journal. Users can access the full text of the articles and all the articles can be used in scientific studies by showing the source.

The following guide lists the standards in submitted articles. This international format allows article evaluation and reprinting fast.

Information to Authors

All scientific responsibilities of the articles belong to the author (s). The editor, assistant editor and publisher accept no responsibility for the articles published in the journal.

Abbreviation for the Name of the Journal

J Health Sci Med/JHSM

Correspondence Address

Articles should be sent by e-mail by the responsible author after entering <https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/submission/step/manuscript/new> or <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jhsm> link at DergiPark and registering.

Article Language

The language of the journal are **English** and **Turkish**. Articles are accepted in both **English** and **Turkish**. . English articles must be checked by a professional language expert before sending. Writing and grammar mistakes in the article can be corrected by the English language adviser so that the content does not change. It is important to use a proper Turkish language. Turkish Language Association Dictionary and Writing Guide should be taken as a basis in the writing language for this purpose.

The Article is not Published Elsewhere

Each author should state on the editorial presentation page that a section of the article or the entire article has not been published elsewhere and that it is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. Oral or poster announcements presented in congresses must be indicated on the title page with the name, place and date of the congress. All responsibilities (ethics, scientific, legal, etc.) of the articles published in the journal belong to the authors

Evaluation

Articles are evaluated in terms of format and **ithenticate**. Inappropriate articles are sent to the responsible editor without evaluating. In order to avoid such a waste of time, the writing rules should be kept in sight. All articles for printing are evaluated by two or more domestic/foreign referees. The evaluation is based on scientific considerations, originality. Published articles can be re-edited by the editors' board by notifying the authors without changing the content. Name order can not be changed after sending or acceptance of publishing, author's name can not be also added and removed.

Acceptance of Edition

After the editor and the referees give their conformity, they are lined up by date of submission. A doi number is taken for each post.

Copyright Release Form

Copyright Transfer Form must be filled in the primary language of the article (if the language of the article is English, must be English, if the language of the article is Turkish, must be Turkish). It must be sent online via <https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/file/2434/download> or <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jhsm> address. According to the 1976 Copyright Act, all publications accepted for publication belong to the publisher.

Article General Writing Rules

Documents should be typed in Microsoft Word program with double spacing and 12 point spacing, 2.5 cm on both sides of each page and at the top and bottom of each page. The writing style should be Times New. "System International" (SI) units must be used. Shape tables and graphics should be referenced in the text. The abbreviations should be given in parentheses where the first of the word passed. Turkish articles should be written 50% contiguous, and English should be 50% contiguous. In Turkish, comma must be used in decimal numbers (55,78) English words must be used in the dot (55.78). Compilation 4000, original work 2500, case presentation 1500, editorial letter should not exceed 500 words. Pages must be numbered from the **Abstract** page.

Sections of the article

1. Presentation page

It is a letter to the editor of the magazine written by the author responsible for the article, which states that it is requested to be evaluated for publication in **Journal of Health Sciences and Medicine**. In this section, it must be told that a section or whole of the article should not be published elsewhere and should not be in the process of being evaluated at the same time, also financial support and relationship based on self-interest status.

2. Title page

The category of the article submitted at the beginning of the page is specified (Clinical analysis, original study, experimental study, case presentation etc.). All authors' names and surnames must be numbered from 1 after the superscript, and their titles should be added under the name of institution, clinic and city author. In this page, "**Corresponding Author**" must be given name, full address, telephone and e-mail information. (According to the format of our journal, address information and institutions If article language is English, English, if article language is Turkish, Turkish should be given). Oral or poster announcements presented in congresses must be indicated on the title page with the name, place and date of the congress.

3. Article File

(Author and institution names should not exist, this informations must be on title page)

Title: It should be a short and clear title. It should not contain abbreviations. English and Turkish should be written and short title (running title) should be added in English and Turkish.

Abstracts: Must be written in English and Turkish. In original studies, the abstracts should be divided into Aim, Material and Method, Results and Conclusion sections and should not exceed 400 words. Summaries in case presentations and the like should be short and single paragraph (250 words), not exceed 300 words in the review articles.

Keywords: It must be found at the end of the abstracts in English and Turkish. At least 3 and at most 6 must be written. The terms should be separated from each other by a semicolon. Key words in English should be given in accordance with “Medical Subject Headings (MESH)”. (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). Turkish key words should be given in accordance with “Turkey Science Terms” (www.bilimterimleri.com). If it can not be found, a Turkish translation should be given.

Text Sections: *Original articles* should be edited Introduction, Materials and Methods, Findings, Discussion. *Case reports* should be edited Introduction, Case presentation, Discussion. The places where figures, photographs, tables and graphs pass in the text should not be placed in the text which is specified at the end of the related clause. Abbreviations used should be mentioned in the explanations below. If previously printed figures, pictures, tables and graphics have been used, written permission must be obtained and this permission must be indicated in the description of the figure, picture, table and graphic. Tables should be added at the end of the text. Images/photo quality should be at least 300 dpi.

Ethical Guidelines: The protocol of clinical trials should be approved by the ethics committee. All work done on humans should include a statement that the work in the “Materials and Methods” section has been approved by the committee or that the work has been carried out in accordance with the **Helsinki Declaration of Principles** (www.wma.net/e/policy/b3.htm). All persons included in the study must be indicated in the text signed by the informed consent form. *Journal of Health Sciences and Medicine* shall be deemed to have been made in conformity with the Helsinki Declaration and that institutional ethics and legal permits shall be taken and shall not be held responsible for this matter. If the “animal” item is used in the study, the authors must indicate that they have protected animal rights and have been approved by the ethical committees of their institutions in line with the principles of the article in the Materials and Methods section of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>).

Acknowledgment: If yes, it should be written after the sources.

Financial Support and Relationship Based on Self-interest: At the end of the article, if any, the persons and institutions that support the work financially, and if so, the interest relations of these institutions with the authors should be indicated. (In case of non-existence, it should be written as “*There is no person/organization supporting the work financially and the authors have no relationship based on self-interest*”).

Sources: Sources should be written according to the order of arrival on the article. All authors should be listed if the number of authors in the source is 6 or less, and the first 3 names if 7 or more and should be added “et al”. The format used for source writing should be as specified in Index Medicus (www.icmje.org). The resource list should include only works that have been published or accepted to be published or have received a DOI number. Magazine abbreviations should follow the style used in “Cumulated Index Medicus”. It should be taken to limit the number of references to 40 in research and 60 in review articles, 20 in case presentations and 10 in editorials. References should be specified in parentheses immediately before the dot mark at the end of the sentence in the text. For example (4,5). The author (s) are responsible for the correctness of the sources. Importance should be given to the synthesis of domestic and foreign sources.

4. Form and Table Headings

Headings should be written after the sources. Each must be sent as a separate image file (at least 300 dpi resolution, jpg).

After accepting the printing of the article, the “*first correction copy of the joint*” will be sent to the responsible author via e-mail. In this text, only the spelling mistakes will be corrected and no additions will be made. The responsible writer will notify the administrative center of the publication by e-mail in a file within 2 days.

Source Writing Examples

Excerpt from the journals;

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çifçi A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol* 2014; 3: 5-8.

Tos M. *Cartilage tympanoplasty*. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Excerpt from the books having only editor or writer;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). *Adolescent Health Care. A practical guide*. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Excerpt from the books having multiple writers or editörs;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addiction Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

If the editor is also a section author in the book;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988:45-67.

Excerpt from Doctoral/Bachelor Thesis

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatics, Ankara; 1992.

Excerpt from a website;

The name of the site, URL address, author names, submission date should be given in detail.

Given DOI number;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

For the other reference styles, visit “*ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References*” page.

Scientific Responsibility Statement

Before an accepted article is published, each author must declare that he/she has participated in the search to share the responsibility of his/her content. This participation may include: **1.** Creation of concepts and designs of works, or collection of data **2.** analysis or expression **3.** Preparing the draft of the article or reviewing its scientific content **4.** Approving the final version of the article's print ready.

The statement that the article is not sent for another publication: “I declare that all or part of the material in this work has not been published elsewhere and that it is not currently being evaluated elsewhere for publications.” It consists of-except for abstracts up to 400 words, symposia, information transfers, books, invited articles, electronic format submissions, and any kind of prior notice. “

Sponsorship Statement

Authors should declare the role of sponsors in the following areas, if any: **1.** Design of the work **2.** Data collection, analysis and interpretation of the results **3.** Writing of the report

Control List

- 1. Editor's presentation page** (It must be written by the responsible author)
- 2. Title page** (Article title/short title in English and Turkish, authors, institutions, responsible author mailing address, e-mail addresses of all authors, telephone number of responsible author)
- 3. Text page of the work** (article title/short title in English and Turkish, Abstract/Keywords, article text, sources, table and figure titles, tables, figures)
- 4. Tables and graphics should be in text.**
- 5. Shapes** (at least 300 dpi resolution) should be sent as one or more files.
- 6. Copyright Transfer Form**

Correspondence Address

Associated Prof. Dr. Aydın Çifci

Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Turkey

Phone: +90 318 333 50 00/53 33

E-mail: dr.aydin.71@hotmail.com

Copyright Release Form can be reached from the link below. <http://dergipark.gov.tr/journal/2316/file/1309/edit>

JOURNAL OF HEALTH SCIENCE AND MEDICINE

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE YAZIM KURALLARI

Tıp dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz.

Amac

Nisan 2018 itibariyle dergimiz “*Journal of Health Sciences and Medicine*” ilk sayısını çıkartarak yayın hayatına başlamış bulunmaktadır. “*Journal of Health Sciences and Medicine*” ulusal hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan bir dergidir. Dergi yazım kurallarına göre düzenlenmiş makaleler *DergiPark* sistemi üzerinden kabul edilmektedir. Tüm sayılara web adresimizden ve Dergipark web sayfasından (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jhsm>) ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez çıkan bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isterim.

Kapsam

Kapsam olarak tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve teknik yazıları yayımlayan bilimsel, ulusal hakemli bir dergidir. Derginin dili **İngilizce** ve **Türkçe**'dir. Makaleler hem **İngilizce** hem de **Türkçe** olarak kabul edilmektedir. Türkçe gönderilen makalelerde ayrıca İngilizce Başlık, Abstract, Keywords olmalı, İngilizce olarak gönderilen makalelerde de ayrıca Türkçe Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler olmalıdır. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz.

On-line Makale Gönderimi

Dergiyle tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri <https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/submission/step/manuscript/new> üzerinden yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyit edilecektir. Makalelerin “full-text” pdf formuna bu sayfadan ulaşılabilir.

Derginin Yayın Sıklığı

Journal of Health Sciences and Medicine yılda dört kez olmak (**Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim**) yayımlanan ulusal hakemli bir dergidir. *Journal of Health Sciences and Medicine* duyurusu önceden yapılmak koşuluyla özel sayılar çıkarabilir.

Açık Erişim Politikası

Journal of Health Sciences and Medicine açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi Adının Kısaltması

İngilizce: J Health Sci Med/JHSM

Yazışma Adresi

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, DergiPark'a kayıt olunduktan sonra <https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/submission/step/manuscript/new> veya <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jhsm> linkine girip gönderilmelidir.

Makale Dili

Derginin dili **İngilizce** ve **Türkçe**'dir. Makaleler hem **İngilizce** hem de **Türkçe** olarak kabul edilmektedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilebilir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

Makalenin “Başka Bir Yerde Yayımlanmamıştır” İbaresini

Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Değerlendirme

Dergiye gönderilen yazılar format ve **intihal** açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılamaz.

Basıma Kabul Edilmesi

Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın Hakkı Devir Formu

Telif Hakkı Devir Formu, makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, <https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/file/2434/download> veya <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jhsm> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale Genel Yazım Kuralları

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve **başlık yazıları** (makale adı, öz, abstract, giriş, materyal metot, bulgular, tartışma, kaynaklar vs.) 12 punto olarak, makalenin diğer kısımları 11 punto olacak şekilde, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. “System International” (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçe’de ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1500, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Öz sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının Bölümleri

1. Sunum Sayfası

Journal of Health Sciences and Medicine’de yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, **maddi destek ve çıkar ilişkisi** durumu belirtmelidir.

2. Başlık Sayfası

Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs). Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1’den itibaren numaralandırılıp, çalıştıkları kurum, klinik, şehir ve ülke yazar isimleri altına eklenmelidir. Bu sayfada **“Sorumlu Yazar”** belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir (Dergimizin formatı gereği Adres bilgileri, kurumları makale dili Türkçe ise Türkçe olarak, İngilizce ise İngilizce olarak belirtilmelidir). Kongrelerde sunulan **sözlü veya poster bildirilerin**, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale Dosyası

Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır, bu bilgiler sadece başlık sayfasında olmalıdır).

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemeli, Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

Öz: Türkçe ve İngilizce (Abstract) yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda **Öz; Amaç, Gereç, Yöntem, Bulgular** ve **Sonuç** bölümlerine ayrılmalı ve 400 kelimeyi geçmemelidir. Derleme, olgu sunumları ve benzerlerinde **Öz;** kısa ve tek paragrafık olmalı, derlemelerde 300, olgu sunumlarında 250 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Türkçe Öz ve İngilizce Abstract sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce Anahtar Kelimeler (Keywords) “Medical Subject Headings (MESH)”e uygun (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>) olarak verilmelidir. Türkçe Anahtar Kelimeler “Türkiye Bilim Terimleri” ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin Bölümleri; Orijinal makaleler; Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir. **Olgu sunumları;** Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300 dpi olmalıdır.

Etik Kurallar: Klinik araştırmaların protokolü **etik komitesi** tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda “Gereç ve Yöntem” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın **Helsinki İlkeleri Deklarasyonu’na** (www.wma.net/e/policy/b3.html) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların “**Bilgilendirilmiş Onam Formu**”nu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. “**Journal of Health Sciences and Medicine**”e gönderilen makalelerdeki çalışmaların Helsinki Deklarasyonu’na uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir. Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Teşekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. Olmaması durumunda da “Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur” şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı **6 veya daha az ise** tüm yazarlar belirtilmeli, **7 veya daha fazla ise** ilk 3 isim yazılıp **ve ark.** (“**et al**”) eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayımlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları “Cumulated Index Medicus” ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 40, derlemelerde 60, olgu sunumlarında 20, editöre mektupta 10 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin (4,5). Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

4. Şekil ve Tablo Başlıkları

Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır. Her biri ayrı bir görüntü dosyası (**en az 300 dpi çözünürlükte, jpg**) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra “**Dizginin ilk düzeltme nüshası**” sorumlu yazara e-posta yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilecek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-posta ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çifci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. Int J Mycobacteriol 2014; 3: 5-8.

Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addiction Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988: 45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into family practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir: **1.** Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması **2.** analizi ya da ifade edilmesi **3.** Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi **4.** Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayımlanmadığını ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmediğini beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir."

Sponsorluk Beyanı

Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: **1.** Çalışmanın dizaynı **2.** Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması **3.** Raporun yazılması

Kontrol Listesi

- 1. Editöre sunum sayfası** (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır).
- 2. Başlık sayfası** (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası).
- 3. Makalenin metin sayfası** (Makale başlığı (Türkçe ve İngilizce-Makalenin dili hangisi ise o üstte olacak), Türkçe Öz ve İngilizce Abstract, Anahtar Kelimeler/Keywords, Makale Metni, Kaynaklar, Tablo ve Şekil başlıkları, Tablolar, Şekiller).
- 4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.**
- 5. Şekiller** (en az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.
- 6. Telif Hakları Devir Formu**

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Aydın Çifci
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 71450, Yahşıhan, Kırıkkale, Türkiye
Tel: +90 318 333 50 00/53 33
E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com

Copyright Release Form/Telif Hakkı Devir Formu aşağıdaki linkten ulaşabilirsiniz.

<http://dergipark.gov.tr/journal/2316/file/1309/edit>